

令和 3 年 10 月 18 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08844

研究課題名(和文) PD-1免疫チェックポイント抗体と相乗作用を示す細胞製剤および高分子製剤の開発

研究課題名(英文) Development of cell preparations and high/low molecular-weight therapeutics that exhibit synergistic effects with PD-1 immune checkpoint antibodies

研究代表者

田中 義正 (TANAKA, Yoshimasa)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授

研究者番号：90280700

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：PD-1免疫チェックポイント阻害剤は、現行の標準療法より高いQOLの維持が期待できるが、奏効率は10%～30%程度である。そこで、本研究課題においては、PD-1免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせる細胞製剤、高分子製剤の探索を行った。細胞製剤に関しては、 γ 型T細胞を選択し、その効率的な培養法を確立した。この際、 γ 型T細胞の増殖誘導には第4世代ビスホスホン酸を用いた。高分子製剤に関しては、大腸菌で発現させた製剤を用いてPD-1免疫チェックポイント阻害剤の効果が改善されるか検討を行った。低分子製剤に関しては、長崎大学創薬ライブラリーなどをスクリーニングし、ヒット化合物を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PD-1免疫チェックポイント阻害剤を用いたがん免疫治療研究は1999年頃から開始され、実際に動物実験で抗PD-L1抗体の抗腫瘍効果が確認されたのは2001年頃であった。この時から、奏効率の低さが問題となっていたが、奏効率の改善は困難であった。本研究課題においてはPD-1免疫チェックポイント阻害剤との併用剤を、低分子、高分子、細胞製剤の中に見出すことができた。今後、これらの製剤に関して臨床試験を行い、その併用効果が確認できれば、これまでの適用症例に関してより高い奏効率が期待できるだけでなく、適応症例とならなかった他のがん種についても新たな適用を取得できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：PD-1 immune checkpoint inhibitors are expected to maintain a high level of QOL, compared to the current standard therapies, whereas the efficacy is only 10%~30%. In this study, we explored cell preparations and high/low molecular-weight therapeutics that had synergistic effects when combined with the antibodies. Regarding cell preparations, we selected γ T cells and established an efficient expansion protocol for expansion of the cells, in which the fourth-generation bisphosphonate was used. When it comes to high molecular-weight therapeutics, we used an E. coli expression system and examined the synergistic effect of the proteinaceous preparations with PD-1 immune checkpoint inhibitors. As for low molecular-weight therapeutics, we screened a Nagasaki University chemical library and obtained several hit compounds.

研究分野：がん免疫学

キーワード：PD-1 免疫チェックポイント阻害剤 QOL 奏効率 細胞製剤 ビスホスホン酸 スクリーニング 創薬ライブラリー

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒト化モノクローナル抗体作成技術の発展により、近年、自己免疫疾患やがんにおいて治療のパラダイムシフトが起こっている。特にがん治療において、副作用がきわめて少なく、従来の化学療法や放射線療法と同等以上の奏効率を示す抗PD-1抗体および抗PD-L1抗体などの免疫チェックポイント阻害剤が注目されている。申請者は、1999年から2000年にかけて抗PD-L1抗体を作成し(Nishimura, H., Okazaki, T., Tanaka, Y., et al. *Science* 2001; Okazaki, T., Tanaka, Y., et al. *Nature Med.* 2003)、*in vitro*および*in vivo*において抗腫瘍効果があることを見いだした(Iwai, Y., Ishida, M., Tanaka, Y., et al. *PNAS* 2002)。さらに、PD-L1およびPD-1/PD-L1の結晶を作成し、三次構造を明らかにすることにより、免疫チェックポイントの作用機序を明らかにした(Lin, D., Tanaka, Y., et al. *PNAS* 2008)。その後、これら動物実験の手法が臨床応用され、悪性黒色腫、肺がん、腎臓がんなどにおいて免疫チェックポイント阻害剤が高い奏効率を示すことが明らかになり、グローバルにおいて薬事承認後、上市されている。現在、本邦では悪性黒色腫に対して免疫チェックポイント阻害剤が認可されているが、その他の肉腫やがん症例においても第II相臨床試験が進んでいる。しかし、肺がんや腎臓がんでも奏効率は30%~40%にとどまり、奏効率をさらに改善するためには、免疫チェックポイント阻害剤による抗腫瘍効果に関して、分子レベルにおける作用機序の解明が必須である。

2. 研究の目的

PD-1免疫チェックポイント阻害剤の作用分子メカニズムを考慮すると、抗腫瘍効果を上げるには複数のアプローチがある。まず、PD-1免疫チェックポイント阻害剤は、エフェクターT細胞に作用して、そのエフェクター作用を亢進することから、免疫エフェクターT細胞の数自体が重要になる。すなわち、ある程度エフェクターT細胞の数が確保されないとPD-1免疫チェックポイント阻害剤の効果は期待できない。実際、がん症例においては免疫エフェクターT細胞が減少している例が多く見られることから、何らかの方法で、がん患者の免疫エフェクターT細胞の数を増やすことができれば、PD-1免疫チェックポイント阻害剤の奏効率を上げることが可能になる。次に、PD-1免疫チェックポイント阻害剤の効果は、細胞保護作用にあるならば、その作用をさらに増強させる薬剤を用いることによりPD-1免疫チェックポイント阻害剤の奏効率を上げることが可能となる。具体的には、細胞保護作用を高める高分子製剤あるいは低分子製剤を開発すればよいことになる。このように本研究課題においては、現在、抗がん治療のパラダイムシフトをおこしつつあるPD-1免疫チェックポイント阻害剤の奏効率をさらに改善するために、細胞製剤、高分子製剤、低分子製剤を探索することを目的とする。

3. 研究の方法

【平成28年度】

健常人、肺がん患者、成人T細胞白血病患者、乳がん患者などから末梢血を取得し、フィコール濃度勾配遠心分離により単核球を調製する。これを培地に懸濁し、第4世代ビスホスホン酸を作用させ(田中：特願2014-257451；田中：特願2015-18260)、誘導する(Tsuda J., Tanaka, Y., et al. *J. Immunol.* 2011)。培養後、95%以上の精製度でV2V2型の型T細胞を回収し、液体窒素で凍結保存する。この細胞標品に関しては、細胞表面マーカーの検討を行い、その特性を健常人とがん患者の間で比較検討する。次に、PD-L1を発現する腫瘍細胞を用いて、PD-1発現型T細胞の抗腫瘍効果を検討する。細胞障害性検定にはテルピリジン誘導体を用いた非RIアッセイシステムを用いる(田中：特願2014-73475)。次に*in vivo*での解析を行う。まず、ルシフェラーゼ遺伝子を組み込んだPD-L1発現腫瘍細胞をNOGマウスに投与する。これに、PD-1を発現する型T細胞を投与し、さらに、抗PD-1抗体あるいは抗PD-L1抗体を投与する。そして、ルシフェリンを投与することにより、腫瘍細胞の消長をphoton fluxにより観察する。このようにして、PD-1発現型T細胞の抗腫瘍作用を抗PD-1抗体あるいは抗PD-L1抗体で増強できることが明らかになった場合、型T細胞の*ex vivo*培養条件の検討を行う。これは、型T細胞を*ex vivo*で刺激する際、PD-1発現は型T細胞の活性化マーカーとなり得るため、PD-1の発現の高い型T細胞を効率的に取得できる方法を確立することが、がん免疫療法を行う上で重要な技術となるためである。具体的には、末梢血単核球を刺激する際の、添加物濃度、添加のタイミング、培地の選択、培養皿コーティング剤の選択、培養時間などの詳細な検討を行う。

【平成29年度】

PD-1免疫チェックポイント阻害剤と相乗作用を示す高分子製剤の探索を行う。具体的には、細胞保護作用がある因子をPD-1免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせることにより、どの程度の抗腫瘍効果の亢進があるのか詳しく検討する。まず、*in vitro*の検討においては、白血病患者由来の末梢血単核球に第4世代ビスホスホン酸を作用させ、10日後に白血病細胞がどの程度減少しているか検討を行う。次に*in vivo*の検討においては、担がんマウスに抗PD-1抗体あるいは抗PD-L1抗体を投与し、その際、細胞保護因子投与により腫瘍増殖がどの程度遅延するか検討を行う。このようにして、細胞保護因子の相乗作用が明らかになった場合には、細胞保護因子のavidity増強を行う。まず細胞保護因子の2量体を作成し、そのavidity変化を確認する。そして、その2量体化の効果が確認された場合には、4量体の作成を行う。その際には、通常のBirA/Streptoavidin法とTamavidin法を用いる。そして、この細胞保護因子4量体

を用いて、上記 *in vitro* および *in vivo* 試験を行い PD-1 免疫チェックポイント阻害剤との相乗作用に関して検討を行う。

【平成 30 年度】

平成 30 年度は、PD-1 免疫チェックポイント阻害剤と相乗作用を示す低分子製剤の探索を行う。まず、ヒト末梢血に第 4 世代ビスホスホン酸を作用させ、 型 T 細胞を増殖誘導し、エフェクター細胞として用いる。一方、PD-L1 を強制発現させたヒト腫瘍細胞に、テルピリジン誘導体を 25 μM で作用させ、RPMI1640 培地で洗浄した細胞を標的細胞として用いる。アッセイ系としては、標的細胞 10^5 個に対して、エフェクター細胞 10^5 個を作用させ、60 分後に細胞培養上清を回収する。ここに、ユーロピウムを添加することによりキレートを形成させる。このランタノイド系金属を含有するキレートは励起すると時間分解蛍光を発するためバックグラウンドの低い測定が可能になる。この系に低分子化合物ライブラリーを添加することにより、細胞障害性を亢進する化合物の探索を行う。具体的には、東京大学創薬機構の 21 万種の化合物、京都大学の 3 万種の化合物、大阪大学の 6 万種の化合物に加え、天然物エキストラクトとして長崎大学に保有されている 2 万種の海洋微生物ライブラリーをスクリーニングすることにより、PD-1 免疫チェックポイント阻害剤と併用効果が期待される化合物を取得する。この際、長崎大学薬学部を設置された大型スクリーニング機器を用いて、効率的なスクリーニングを行う。このようにしてヒット化合物が得られた場合には、合成最適化を行う。アカデミアにおける合成最適化は従来困難とされてきたが、長崎大学では、薬学部合成系研究室の連携により多くの研究者および学生が化合物合成に携わり、効率的な合成システムが構築されているため、他大学と比較し機能的な合成最適化運営が可能になっている。このようにしてヒット化合物からリード化合物の取得を行った後、安全薬理試験を行う。この際にも、長崎大学の薬学部臨床系研究室の協力の下、効率的な ADME/Tox 試験を行う。

4 . 研究成果

【平成 28 年度】

健康人およびがん患者から末梢血を取得し、単核球を調製した。これに第 4 世代ビスホスホン酸を作用させ、95%以上の精製度で V 2V 2 型の 型 T 細胞を調製し、細胞表面マーカーの解析を行った。次に、PD-L1 を発現する腫瘍細胞を用いて、PD-1 発現 型 T 細胞の抗腫瘍効果を非 RI アッセイシステムを用いて検討した。その結果、PD-1 免疫チェックポイント阻害剤に高い抗腫瘍効果が認められた。次に *in vivo* での解析を行った。その結果、PD-1 発現 型 T 細胞の抗腫瘍作用を抗 PD-1 抗体あるいは抗 PD-L1 抗体で増強できることが明らかになった。さらに、末梢血単核球を刺激する際の、添加物濃度、添加のタイミング、培地の選択、培養皿コーティング剤の選択、培養時間などの詳細な検討を行った。

【平成 29 年度】

PD-1 免疫チェックポイント阻害剤と相乗作用を示す高分子製剤の探索を行った。まず、*in vitro* の検討では、白血病患者由来の末梢血単核球に第 4 世代ビスホスホン酸を作用させ、腫瘍細胞の減少を確認した。次に、担がんマウスに抗 PD-1 抗体あるいは抗 PD-L1 抗体を投与し、細胞保護因子投与の腫瘍増殖抑制効果を確認した。また、細胞保護因子の 2 量体および 4 量体が、*in vitro* および *in vivo* 試験において高い抗腫瘍効果を示した。

【平成 30 年度】

PD-1 免疫チェックポイント阻害剤と相乗作用を示す低分子製剤の探索を行った。その際、長崎大学オリジナル化合物ライブラリーなどのアカデミア創薬ライブラリーを、長崎大学薬学部を設置された大型スクリーニング機器を用いて、効率的にスクリーニングした。その結果、20 個のヒット化合物が得られ、最適化合成を進めた。また、最適化された化合物に関して、安全薬理試験を行った。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 19 件)

- (1) Yukie Yamamoto, Daisuke Morita, Yoko Shima, Akihiro Midorikawa, Tatsuaki Mizutani, Juri Suzuki, Naoki Mori, Takashi Shiina, Hidetoshi Inoko, Yoshimasa Tanaka, Bunzo Mikami and Masahiko Sugita: Identification and structure of an MHC class I-encoded protein with the potential to present N-myristoylated 4-mer peptides to T cells.: *J. Immunol.* 203 : 607-626 (2019). 査読有
- (2) Mohammed S. O. Tagod, Satoshi Mizuta, Yuki Sakai, Masashi Iwasaki, Kengo Shiraiishi, Hiroaki Senju, Hiroshi Mukae, Craig T. Morita, Yoshimasa Tanaka: Determination of human $\gamma\delta$ T cell-mediated cytotoxicity using a non-radioactive assay system: *J. Immunol. Methods* 466:32-40 (2019). 査読有
- (3) Satoshi Mizuta, Mohammed S. O. Tagod, Masashi Iwasaki, Yoichi Nakamura, Hiroaki Senju, Hiroshi Mukae, Craig T. Morita and Yoshimasa Tanaka: Synthesis and immunomodulatory activity of fluorine-containing bisphosphonates: *ChemMedChem* 14:462-468 (2019). doi: 10.1002/cmdc.201800764. 査読有
- (4) Ryo Suhara, Mao Yamagami, Hiroshi Kamitakahara, Arata Yoshinaga, Yoshimasa Tanaka and Toshiyuki Takano: Methylcelluloses end-functionalized with peptides as thermoresponsive supramolecular hydrogelators: *Cellulose* 26:355-382 (2019). doi: 10.1007/s10570-018-2027-5: *Curr. Pharm. Biotechnol.* 19: 224-231 (2018). doi: 10.2174/1389201019666180418093334. 査読有
- (5) Farhana Mosaddeque, Shusaku Mizukami, Mohamed Gomaa Kamel, Awet Alem Teklemichael, Truong Van Dat, Satoshi Mizuta, Dinh Van Toan, Ali Mahmoud Ahmed, Nguyen Lam Vuong, Mohamed Tamer Elhady, Hoang Thi Nam Giang, Tran Ngoc Dang, Michiko Fukuda, Lam K. Huynh, Yoshimasa

Tanaka, Timothy J. Egan, Osamu Kaneko, Nguyen Tien Huy and Kenji Hirayama : Prediction model for anti-malarial activities of hemozoin inhibitors using physicochemical properties: *Antimicrob. Agents Chemother.* **62**: pii: e02424-17 (2018). 査読有

(6) Yosif El-Darawish, Wen Li, Kyosuke Yamanishi, Magdalena Pencheva, Naoto Oka, Hiromichi Yamanishi, Tomohiro Matsuyama, Yoshimasa Tanaka, Nagahiro Minato and Haruki Okamura IL-18 primes murine NK cells for proliferation by promoting protein synthesis, survival, and autophagy: *J. Leukoc. Biol.* **104**: 253-264 (2018). 査読有

(7) Yoshimasa Tanaka, Kaoru Murata-Hirai, Masashi Iwasaki, Kenji Matsumoto, Kosuke Hayashi, Asuka Kumagai, Mohanad H. Nada, Hong Wang, Hirohito Kobayashi, Hiroshi Kamitakahara, Haruki Okamura, Tomoharu Sugie, Nagahiro Minato, Masakazu Toi and Craig T. Morita : Expansion of human $\gamma\delta$ T cells for adoptive immunotherapy using a bisphosphonate prodrug: *Cancer Sci.* **109**: 587-599 (2018). 査読有

(8) Tomoharu Sugie, Eiji Suzuki, Akira Yamauchi, Kazuhiko Yamagami, Norikazu Masuda, Hiroji Iwata, Eriko Sumi, Takafumi Ikeda, Harue Tada, Ryuji Uozumi, Shotaro Kanao, Yoshimasa Tanaka, Yoko Hamazaki, Nagahiro Minato and Masakazu Toi: The effects of zoledronic acid on $\gamma\delta$ T cells in postmenopausal women with early-stage breast cancer undergoing neoadjuvant endocrine therapy: *Breast* **38**: 114-119 (2018). 査読有

(9) Hiroaki Senju, Asuka Kumagai, Yoichi Nakamura, Hiroyuki Yamaguchi, Katsumi Nakatomi, Shota Fukami, Kengo Shiraiishi, Yuka Harada, Mitsuhiro Nakamura, Haruki Okamura, Yoshimasa Tanaka and Hiroshi Mukae: Effect of IL-18 on the Expansion and Phenotype of Human Natural Killer Cells: Application to Cancer Immunotherapy: *Int. J. Biol. Sci.* **14**: 331-340 (2018). 査読有

(10) Yuki Sakai, Satoshi Mizuta, Asuka Kumagai, Mohammed S. O. Tagod, Hiroaki Senju, Tatsufumi Nakamura, Craig T. Morita and Yoshimasa Tanaka: Live cell labeling with novel terpyridine derivative proligands to measure cytotoxicity mediated by immune cells: *ChemMedChem* **12**: 2006-2013 (2017). 査読有

(11) Ken Watanabe, Takeshi Ishikawa, Hiroki Otaki, Satoshi Mizuta, Tsuyoshi Hamada, Takehiro Nakagaki, Daisuke Ishibashi, Shuzo Urata, Jiro Yasuda, Yoshimasa Tanaka and Noriyuki Nishida: Structure-based drug discovery for combating influenza virus by targeting the PA-PB1 interaction: *Sci. Rep.* **7**: 9500 (2017). 査読有

(12) Li Wen Shen, Hui Juan Mao, Yan Ling Wu, Yoshimasa Tanaka and Wen Zhang: Tmprss2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections: *Biochimie* **142**: 1-10 (2017). 査読有

(13) Yoshimasa Tanaka, Masashi Iwasaki, Kaoru Murata-Hirai, Kenji Matsumoto, Kosuke Hayashi, Haruki Okamura, Tomoharu Sugie, Nagahiro Minato, Craig, T. Morita and Masakazu Toi: Anti-tumor activity and immunotherapeutic potential of a bisphosphonate prodrug: *Sci. Rep.* **7**: 5987 (2017). 査読有

(14) Mohanad H. Nada, Hong Wang, Grefachew Workalemahu, Yoshimasa Tanaka and Craig T. Morita: Enhancing adoptive cancer immunotherapy with V γ 2V δ 2 T cells through pulse zoledronate stimulation: *J. Immunother. Cancer* **5**: 9 (2017). 査読有

(15) Kenji Matsumoto, Kosuke Hayashi, Kaoru Murata-Hirai, Masashi Iwasaki, Haruki Okamura, Nagahiro Minato, Craig, T. Morita and Yoshimasa Tanaka: Targeting cancer cells with a bisphosphonate prodrug: *ChemMedChem* **11**: 2656-2663 (2016). 査読有

(16) Caroline Mwendwa Kijogi, Christopher Khayeka-Wandabwa, Keita Sasaki, Yoshimasa Tanaka, Hiroshi Kurosu, Hayato Matsunaga, and Hiroshi Ueda: Subcellular dissemination of prothymosin alpha at normal physiology: immunohistochemical vis-avis western blotting perspective: *BMC Physiol.* **16**: 2 (2016). 査読有

(17) Yoshimasa Tanaka, Craig T. Morita, and Haruki Okamura: Anti-PD-1 and PD-L1 mAbs: *Immunotherapy of Cancer An Innovative Treatment Comes of Age* Etd. by Yoshiyuki Yamaguchi, Springer, Chapter 19 pp.283-294 (2016). 査読有

(18) Zhifeng Ma, Wen Li, Shinichi Yoshiya, Yunfeng Xu, Masaki Hata, Yosif Eldaravish, Tzvetanka Markova, Kyosuke Yamanishi, Hiromichi Yamanishi, Hideaki Tahara, Yoshimasa Tanaka, and Haruki Okamura: Augmentation of immune checkpoint cancer immunotherapy with IL-18: *Clin. Cancer Res.* **22**: 2969-2980 (2016). 査読有

(19) Daisuke Morita, Yukie Yamamoto, Tatsuaki Mizutani, Takeshi Ishikawa, Juri Suzuki, Tatsuhiko Igarashi, Naoki Mori, Takashi Shiina, Hidetoshi Inoko, Hiroaki Fujita, Kazuhiro Iwai, Yoshimasa Tanaka, Bunzo Mikami, and Masahiko Sugita: Crystal structure of the N-myristoylated short peptide (lipopeptide)-bound MHC class I complex: *Nat. commun.* **7**:10356 | doi: 10.1038/ncomms10356 (2016). 査読有

[学会発表] (計2件)

(1) Yoshimasa Tanaka, Masashi Iwasaki, Kosuke Hayashi, Kenji Matsumoto, Yuki Sakai, Mohammed S. O. Tagod, Asuka Kumagai and Craig T. Morita: Expansion of human $\gamma\delta$ T cells for adoptive immunotherapy using a novel bisphosphonate prodrug: The 8th $\gamma\delta$ T Cell Conference : June 7-10, 2018, University of Bordeaux, Bordeaux, France

(2) Yoshimasa Tanaka: Combination Cancer Immunotherapy harnessing Immune Checkpoint Inhibitors: AMED-Leibniz Joint Workshop in the Life Sciences: Immune Regulation of Disease and Ageing: September 9-10, 2017, Klosterhotel Ludwig der Bayer, Ettal, Germany.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

出願状況 (計5件)

名称：抗ウイルス薬
発明者：水田賢志、大滝大樹、田中義正、畑山範、石川岳志、池田正徳、武田緑
権利者：国立大学法人長崎大学、国立大学法人鹿児島大学
種類：特許
番号：特願 2019-069458
出願年：平成 31 年 3 月 31 日
国内外の別： 国内

名称：新規オートファジー阻害剤としての Atg4B 阻害剤
発明者：遠藤智史、松永俊之、五十里彰、鎌足雄司、田中義正
権利者：国立大学法人岐阜大学、国立大学法人長崎大学
種類：特許
番号：特願 2019-54702
出願年：平成 31 年 3 月 22 日
国内外の別： 国内

名称：免疫チェックポイント阻害剤の効果予測方法
発明者：田中義正、千住博明、迎寛、福島雅典
権利者：国立大学法人長崎大学、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構
種類：特許
番号：特願 2018-187856
出願年：平成 30 年 10 月 3 日
国内外の別： 国内

名称： T 細胞への遺伝子導入方法
発明者：珠玖洋、宮原慶裕、奥村悟司、加藤琢磨、林妙、田中義正
権利者：国立大学法人三重大学、国立大学法人長崎大学
種類：特許
番号：特願 2018-143207
出願年：平成 30 年 7 月 31 日
国内外の別： 国内

名称：キノリノン化合物および抗 RNA ウィルス治療薬
発明者：水田賢志、渡邊謙、西田教行、濱田剛、石川岳志、田中義正、大滝大樹
権利者：国立大学法人長崎大学
種類：特許
番号：特願 2017-72230
出願年：平成 29 年 3 月 31 日
国内外の別： 国内

取得状況（計 1 件）

名称：非 RI 系における細胞障害能迅速測定法
発明者：田中義正、酒井佑宜、水田賢志、植田弘師
権利者：国立大学法人長崎大学
種類：特許
番号：特許第 6501270 号
取得年：平成 31 年 3 月 29 日
国内外の別： 国内、欧州、米国

〔その他〕

ホームページ：<http://www.numic.nagasaki-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究分担者：なし

(2)研究協力者：なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。