

令和 3 年 6 月 25 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16K09570

研究課題名(和文)細胞接着分子CADM1を分子標的とする小細胞肺癌の治療法の開発

研究課題名(英文)CADM1 as a potential therapeutic target in small cell lung cancer

研究代表者

菊池 慎二(Kikuchi, Shinji)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：80588971

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：小細胞肺癌(SCLC)手術症例42例の解析では、5年生存率は57.2%であった。単変量解析では男性、術後補助化学療法なし、混合型、CEA高値、SCC高値が有意な予後不良因子であった。免疫組織化学染色では、CADM1はSCLCの71%で強陽性であり、患者の予後不良と有意な相関を示した。さらに、CADM1は正常肺や脳では認めない特異的なスプライシングを受けていることを見出した。機能解析では、siRNAによりCADM1発現を抑制したSCLC細胞では球状細胞集塊の形成が抑制された。以上より、CADM1バリエントがSCLCの悪性増殖能に強く相関しており、治療の分子標的となる可能性を持つことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小細胞肺癌(SCLC)は急速な進展能と高い転移能をもつ難治性腫瘍の代表であり、新たな診断法や治療法の開発が望まれている。本研究は細胞接着分子CADM1に着目し、SCLCにおいて特異的なスプライシングバリエントを受けていることを独自に見出して研究を進めている。このCADM1バリエントは正常肺では認めないため、診断標的として有用である。また、癌の浸潤能や免疫応答に関わるCADM1の分子機構の解明は、今後の癌の細胞接着研究の重要な知見になるばかりでなく、新規の癌免疫療法の医薬品開発に直接結びつく可能性がある。この研究を通して、SCLCを患った多くの患者さんに恩恵がもたらされることを期待する。

研究成果の概要(英文)：We investigate the roles of CADM1, a member of the immunoglobulin superfamily cell adhesion molecules, in small cell lung cancer (SCLC). The overall 5-year survival rate was 57.2% in patients who underwent surgical resection. A significantly good survival was observed using univariate analysis in patients with female, preoperative normal serum level of CEA, normal serum level of SCC, pR0 resection, adjuvant chemotherapy, and histological pure SCLC. We demonstrate that SCLC expresses a unique splicing variant of CADM1. This variant is almost exclusively observed in SCLC and testis. Suppression of CADM1 expression by shRNA reduced spheroid-like cell aggregation of SCLC cells. Immunohistochemistry demonstrates that CADM1 is strongly expressed in 24 of 34 (71%) SCLC. Overexpression of CADM1 was significantly associated with poor prognosis in surgical patients. These findings suggest that CADM1 enhances the malignant features of SCLC, and could provide a molecular target specific to SCLC.

研究分野：医学

キーワード：小細胞肺癌 CADM1 スプライシングバリエント 細胞接着分子 Liquid biopsy

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小細胞肺癌(SCLC)は急速な進展能と高い転移能を有する難治性腫瘍の代表である。現在の治療は化学療法が中心であるが、3年生存率が限局型で約30%、進展型で約10%と困難を極めている。そのため、SCLCの浸潤転移の分子機構を解明し、新たな治療法を開発する事が強く望まれている。

がんの浸潤、転移には様々な細胞接着分子が関与する。細胞接着分子は細胞膜上に発現するため、腫瘍特異的な発現が診断標的として重要であり、また、ヒト化抗体による機能阻害が医薬品開発に直接結びつく可能性がある。申請者らは、非小細胞肺癌(NSCLC)の癌抑制遺伝子として免疫グロブリン・スーパーファミリー細胞接着分子(IgCAM)に属するCADM1/TSLC1/Nectin-2を同定した(Kuramochi *et al*, Nat. Genet. 27, 427-30, 2001)。CADM1遺伝子はNSCLC 103例中45例(44%)が主にメチル化により不活化され、メチル化は予後不良因子であることを報告した(Kikuchi *et al*, Cancer 106(8), 1751-8, 2006)。一方、CADM1は成人T細胞性白血病(ATL)で異所性に高発現することが知られているが、ATLにおいてCADM1がTiam1(T-lymphoma invasion and metastasis 1)と細胞内で恒常的に結合し、低分子量Gタンパク質Racを活性化することにより細胞運動能を増強させることを見出した(Masuda *et al*, JBC, 14;285(20):15511-22, 2010)。

また、代表者らは、SCLCではCADM1が高頻度に過剰発現し、SCLCで発現するCADM1分子種が正常肺や正常脳では認められない特異的なスプライシング・バリエーションであり、マウス正常組織では精巢のみに高発現することを見出した。このCADM1バリエーションは、接着非依存性細胞増殖を促進し、SCLC細胞でsiRNAによりCADM1発現を抑制するとスフェロイド様増殖が抑制された。さらに、CADM1バリエーションを強制発現させたSCLC細胞ではマウスでの腫瘍形成能が亢進した(Kikuchi *et al*, Cancer Sci. 103(6):1051-7, 2012)。

2. 研究の目的

まず、SCLCの分子生物学的特徴を、外科的肺切除検体を用いて検討し、SCLCにおけるCADM1発現の臨床病理学的意義を明らかにする。次に、SCLC患者の血清中に可溶性CADM1が存在するかを検討し、CADM1がSCLC患者における新規の血清マーカーとなる可能性を検討する。さらに、CADM1の細胞内領域を介した小細胞肺癌細胞の悪性増殖・浸潤・転移能獲得の分子機構を解明する。そして、抗CADM1ヒト化抗体を用いて、培養細胞やマウス実験系における小細胞肺癌の浸潤転移抑制を試みる。

3. 研究の方法

In vitroの実験はSCLC細胞株16例とNSCLC細胞株10例を用いた。

肺癌細胞株におけるCADM1の発現はreal-time RT-PCR法及びWestern blot法を用いて検討した。

CADM1のスプライシングバリエーションの解析は、RT-PCR法及びSSCP法、シーケンシング法を用いて行った。

CADM1 の機能解析は、スプライシングバリエントを発現させたベクターをトランスフェクションした細胞株を用い、cell aggregation assay 等を行った。

In vivo の実験は BALB/c-nu マウスの皮下に SCLC 細胞株を注射し、腫瘍形成能を比較する実験系を用いた。

原発性肺癌手術検体の解析は、SCLC 34 例、NSCLC 25 例を用い、免疫組織化学染色法及び SSCP 法を用いて行った。

4. 研究成果

26 例の肺癌細胞株における CADM1 の発現を real-time RT-PCR 法で調べたところ、正常肺と比較して NSCLC 細胞株では 10 例中 10 例全てで発現が低下または消失するのに対し、SCLC 細胞株では 16 例中 14 例と高頻度に過剰発現することを見出した。また、Western blot 法では、タンパク質でも同様に SCLC 細胞株で高頻度に CADM1 の強い発現を認めた。さらに、Western blot 法において CADM1 は broad signal を示すため糖鎖修飾を疑って N-glycosidase F で処理すると、分子量の減少を認めた。従って、CADM1 は N 型糖鎖修飾を受けていることが分かった。

次に、SCLC で発現する CADM1 は正常肺や正常脳では認めない特異的なスプライシングを受けていることを新たに見出した。CADM1 は膜貫通部直上をコードする Ex8-10 に 6 つのバリエントが存在し、NSCLC では以前から報告されている遺伝子産物 v8 が発現しているのに対し、SCLC では v8 に加えて v8/9 という特異的なバリエントが存在していた。v8/9 は SCLC 細胞株 16 例のうち、接着非依存性増殖をする浮遊細胞 14 例の全てにおいて発現するが、接着依存性増殖をする接着細胞 2 例では発現していなかった。さらにこの v8/9 は外科切除された SCLC 組織検体で確認され、マウス正常組織では精巣のみに発現し、様々な癌細胞株 47 例の検索では胎児性癌のみ発現しており、癌精巣抗原候補分子となる可能性が示唆された。

機能解析では、CADM1 バリエントを強制発現させた SCLC 細胞では二価陽イオン非依存的に細胞凝集が有意に促進され、対照的に siRNA により CADM1 発現を抑制した SCLC 細胞では球状細胞集塊の形成が抑制された。さらに CADM1 バリエントを強制発現させた SCLC 細胞ではマウスでの腫瘍形成能が亢進することを見出し、CADM1 が SCLC の悪性増殖や転移能と強く関連している可能性が示唆された。

次に、SCLC の分子生物学的特徴を検討するために、SCLC 手術症例の長期治療成績を後ろ向きに解析した。当院で肺切除術を行い SCLC と診断された 42 症例を対象としたところ、病理病期（第 8 版）は IA1/IA2/IA3/IB/IIA/IIIB/IIIA/IIIB/IVA が 2/5/1/6/3/8/13/3/1 例で、観察期間は 58.7 ± 68.9 カ月、5 年生存率は 57.2% であった。単変量解析では男性 ($p = 0.048$)、術後補助化学療法なし ($p < 0.001$)、混合型 ($p = 0.002$)、CEA 高値 ($p = 0.013$)、SCC 高値 ($p < 0.001$) が有意な予後不良因子であった。また、SCLC における CADM1 発現の臨床病理学的意義を明らかにするために、外科切除された SCLC 34 例と NSCLC 25 例において CADM1 及び癌幹細胞マーカー候補 (CD133, CD44, ALDH1) の免疫組織化学染色を行った。CADM1 は、SCLC 34 例中 24 (71%) が強陽性、7 例 (21%) が弱陽性、3 例 (9%) が陰性であった。一方、NSCLC 25 例中 2 例 (8%) が強陽性、10 例 (40%) が弱陽性、13 例 (52%) が陰性であり、組織型によって有意な染色性の違いを認めた。臨床病理学的に検討すると、NSCLC では、CADM1 発現消失は smoking index が 800 以上の重喫煙者に有意に多かった。また、SCLC では、CADM1 の過剰発現は外科切除された患者の予後不良と有意な相関を示した。一方、癌幹細胞マーカー候補の発現は CADM1 の発現と有意な相関はなく、全生存率にも有意差を認めなかった。従って、CADM1 バリエントが SCLC の悪性増殖能や転

移能と強く相関しており、治療の分子標的となる可能性を持つことが示唆された。

現在は、CADM1 に着目した SCLC の血清学的診断法及び予後予測の検討を行っている。CADM1 はその細胞外領域が shedding され、可溶性蛋白として存在する。さらに SCLC に特異的なスプライシングバリエントは正常肺に発現するバリエントと比較して shedding を受けやすいことが明らかになった。そこで、SCLC 患者の血清中に可溶性 CADM1 が存在することを検証するために ELISA 法を確立した。また、血中循環腫瘍 DNA、エクソソームを採取して、SCLC に特異的に発現するスプライシングバリエントを解析することにより、SCLC の新しい診断法及び治療方針に関わる血清マーカーとなる可能性を検討している。さらに、末梢循環腫瘍細胞 (CTC) の解析を進めている。CTC より RNA を抽出することにより、SCLC に特異的に発現するスプライシングバリエントを検出して、SCLC の確定診断につながるかを検討している。また CTC を採取して、転移に関与する細胞の cell line の作成を目指している。

本研究により、SCLC で特異的に発現する CADM1 のスプライシングバリエントを新たに見出した。CADM1 の接着非依存性増殖に関わるこのバリエントは、SCLC の診断マーカー及び予後因子となる可能性が示唆された。またこの研究により、SCLC の浸潤、転移における CADM1 の意義が、Tiam1-Rac などの下流分子とともに明らかになりつつある。従って、CADM1 の分子経路が SCLC の浸潤、転移を抑制する分子標的として、今後確立されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Shinsuke Kitazawa, Yusuke Saeki, Naohiro Kobayashi, Shinji Kikuchi, Yukinobu Goto, Yukio Sato	4. 巻 74(12)
2. 論文標題 Three-dimensional mean CT attenuation value of pure and part-solid ground-glass lung nodules may predict invasiveness in early adenocarcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Radiology	6. 最初と最後の頁 944-949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crad.2019.09.130.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 岡村 純子, 後藤 行延, 柳原 隆宏, 小林 尚寛, 菊池 慎二, 佐藤 幸夫	4. 巻 33(4)
2. 論文標題 浸潤性胸腺腫に対する拡大胸腺摘出術後に心膜切開後症候群を来した1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本呼吸器外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 476-481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2995/jacsurg.33.476	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Masatoshi Yamaoka, Naoki Maki, Ashoka Wijesinghe, Shoko Sato, Takahiro Yanagihara, Naohiro Kobayashi, Shinji Kikuchi, Yukinobu Goto, Tetsushi Taguchi, Yukio Sato	4. 巻 107(6)
2. 論文標題 Novel Alaska Pollock Gelatin Sealant Shows High Adhesive Quality and Conformability.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Thorac Surg.	6. 最初と最後の頁 1656-1662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2018.11.074.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Naoki Maki, Harumi Sakamoto, Yu Takata, Naohiro Kobayashi, Shinji Kikuchi, Yukinobu Goto, Hideo Ichimura, Yukio Sato, Hisako Yanagi	4. 巻 50 (10)
2. 論文標題 Effect of respiratory rehabilitation for frail older patients with musculoskeletal disorders: a randomized controlled trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Rehabil Med.	6. 最初と最後の頁 908-913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/16501977-2490.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 河村 知幸, 小林 尚寛, 菅井 和人, 菊池 慎二, 後藤 行延, 佐藤 幸夫	4. 巻 32巻6号
2. 論文標題 増大傾向を示した卵巣腫瘍術後の後縦隔Mueller管嚢胞の1例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本呼吸器外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 753-757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Keisuke Kobayashi, Yusuke Saeki, Shinsuke Kitazawa, Naohiro Kobayashi, Shinji Kikuchi, Yukinobu Goto, Mitsuaki Sakai, Yukio Sato	4. 巻 47(11)
2. 論文標題 Three-dimensional computed tomographic volumetry precisely predicts the postoperative pulmonary function.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Surg Today.	6. 最初と最後の頁 1303-1311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-017-1505-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 山岡 賢俊, 菊池 慎二, 柳原 隆宏, 酒井 光昭, 後藤 行延, 佐藤 幸夫	4. 巻 32巻1号
2. 論文標題 有癭性膿胸開窓術後にEWSによる気管支充填とVAC療法の併用が有効であった1例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本呼吸器外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 46-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 菅井 和人, 後藤 行延, 小林 尚寛, 菊池 慎二, 佐藤 幸夫	4. 巻 32巻2号
2. 論文標題 気管wedge resectionによる右肺全摘	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本呼吸器外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 256-260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Keisuke Kobayashi, Yusuke Saeki, Shinsuke Kitazawa, Naohiro Kobayashi, Shinji Kikuchi, Yukinobu Goto, Mitsuaki Sakai, Yukio Sato	4. 巻 47(11)
2. 論文標題 Three-dimensional computed tomographic volumetry precisely predicts the postoperative pulmonary function	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Surg Today	6. 最初と最後の頁 1303-1311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-017-1505-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naohiro Kobayashi, Keisuke Kobayashi, Shinji Kikuchi, Yukinobu Goto, Hideo Ichimura, Katsuyuki Endo, Yukio Sato	4. 巻 24(5)
2. 論文標題 Long-term pulmonary function after surgery for lung cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Interact CardioVasc Thorac Surg	6. 最初と最後の頁 727-732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/icvts/ivw414.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hideo Ichimura, Michihiro Maeda, Shinji Kikuchi, Yuichiro Ozawa, Koji Kanemoto, Koichi Kurishima, Hiroaki Iijima, Hiroichi Ishikawa, Yukio Sato	4. 巻 19
2. 論文標題 Endobronchial dental prosthesis retrieval by a snare technique using a flexible bronchoscope and fluoroscopy: Two case reports and technical tips	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Respir Med Case Rep	6. 最初と最後の頁 187-189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 北沢 伸祐, 小林 尚寛, 荒木 健太郎, 菊池 慎二, 後藤 行延, 佐藤 幸夫	4. 巻 30(6)
2. 論文標題 Birt-Hogg-Dube症候群に伴う気胸に対して再発予防のためにTotal Pleural Coveringを施行した1例	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本呼吸器外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 726-730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 縦隔リンパ節郭清術後の乳糜心膜症により心タンポナーデを発症した1例	4. 巻 31(2)
2. 論文標題 北沢 伸祐, 中岡浩二郎, 小林 尚寛, 菊池 慎二, 後藤 行延, 佐藤 幸夫	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本呼吸器外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 181-186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 小林 尚寛, 後藤 行延, 石川 成美, 北沢 伸祐, 山岡 賢俊, 菊池 慎二, 佐藤 幸夫	4. 巻 38(2)
2. 論文標題 気管分岐部へ進展する中心型扁平上皮癌に対して光線力学的治療、管状肺葉切除、陽子線治療で根治を得た1例	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 気管支学	6. 最初と最後の頁 107-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naoki Maki, Harumi Sakamoto, Yu Takata, Yuki Mutsukura, Wijesinghe Ashoka, Takahiro Yanagihara, Yusuke Saeki, Shinsuke Kitazawa, Naohiro Kobayashi, Shinji Kikuchi, Yukinobu Goto, Hideo Ichimura, Yukio Sato, Hisako Yanagi	4. 巻 32(9)
2. 論文標題 Factors related to physical and mental components of quality of life in the community-dwelling frail older persons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Phys Ther Sci.	6. 最初と最後の頁 557-562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1589/jpts.32.557.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saeki Y, Kitazawa S, Yanagihara T, Kobayashi N, Kikuchi S, Goto Y, Ichimura H, Sato Y.	4. 巻 online ahead
2. 論文標題 Consolidation volume and integration of computed tomography values on three-dimensional computed tomography may predict pathological invasiveness in early lung adenocarcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surg Today.	6. 最初と最後の頁 online ahead
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-021-02231-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計11件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 菊池慎二
2. 発表標題 胸椎浸潤を伴った肺尖部胸壁浸潤肺癌に対する手術
3. 学会等名 第36回日本呼吸器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊池慎二
2. 発表標題 化膿性胸鎖関節炎の治療法の検討
3. 学会等名 第72回日本胸部外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinji Kikuchi
2. 発表標題 Preoperative identification of the left common pulmonary vein for safe video-assisted lobectomy.
3. 学会等名 The IASLC 20th World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊池慎二
2. 発表標題 小細胞肺癌手術症例の検討
3. 学会等名 第35回日本呼吸器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菊池慎二
2. 発表標題 気管支鏡検査により膿胸を併発した肺癌に対して2期的に根治術を施行した1例
3. 学会等名 第41回日本呼吸器内視鏡学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinji Kikuchi
2. 発表標題 Survival of patients with small-cell lung cancer undergoing surgical resection.
3. 学会等名 The IASLC 19th World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinji Kikuchi
2. 発表標題 Salvage surgery for pulmonary metastases in patients with testicular germ cell tumors
3. 学会等名 The IASLC 18th World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菊池慎二
2. 発表標題 cStageIIIA肺腺癌に対して術前導入EGFR-TKIを施行した2例の検討
3. 学会等名 第34回日本呼吸器外科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菊池慎二
2. 発表標題 当院における完全鏡視下系統的リンパ節郭清の工夫
3. 学会等名 第79回日本臨床外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菊池慎二
2. 発表標題 外科切除された小細胞肺癌における癌幹細胞マーカー（CD133，CD44，ALDH1）の発現
3. 学会等名 第57回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 菊池慎二
2. 発表標題 膿胸合併時の解剖学的肺切除術の工夫
3. 学会等名 第37回日本呼吸器外科学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------