

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09649

研究課題名(和文) アポトーシス抵抗性に起因する変異型選択的EGFR-TKI耐性克服治療の開発

研究課題名(英文) Development of therapy for overcoming resistance to mutant selective EGFR-TKI due to persistence of apoptosis

研究代表者

竹内 伸司 (TAKEUCHI, SHINJI)

金沢大学・附属病院・講師

研究者番号：90565384

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：EGFR変異肺癌において、BIM遺伝子多型を有するとEGFR-TKIによるアポトーシスに抵抗性を示す。本研究では、変異型選択的EGFR-TKIであるOsimertinibの耐性にBIM遺伝子多型が影響するか検討し、HDAC阻害薬であるVorinostatの併用効果について解析を行った。BIM遺伝子多型を有するEGFR変異肺癌細胞はOsimertinibによるアポトーシス誘導に抵抗性を示し、Vorinostat併用によりアポトーシスが誘導されることが明らかになった。さらに、このVorinostatの効果にはHDAC3阻害活性が重要であり、HDAC3選択的阻害薬の開発が有望であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BIM遺伝子多型は少量の血液で解析が可能で、患者への侵襲が少なく、簡便かつ正確に解析することができるため、薬剤耐性のバイオマーカーとして非常に有望である。本研究により、EGFR変異肺癌の標準治療であるOsimertinibの耐性にもBIM遺伝子多型が影響しており、HDAC阻害薬であるVorinostat併用治療が有効であることが示唆された。今後、BIM遺伝子多型をバイオマーカーとしたHDAC阻害薬併用治療の臨床開発が進むことが期待される。

研究成果の概要(英文)：The BIM deletion polymorphism is associated with apoptosis resistance to EGFR-TKIs, such as gefitinib, in NSCLC harboring EGFR mutations. Here, we investigated whether the BIM deletion polymorphism contributes to resistance against osimertinib, a mutant selective EGFR-TKI.

EGFR-mutated NSCLC cell lines with the BIM deletion polymorphism exhibited apoptosis resistance to osimertinib and this resistance was overcome by combined use with vorinostat in vitro and in vivo. Experiments with homozygous BIM deletion-positive EGFR-mutated NSCLC cells revealed that vorinostat increased the expression of active BIM protein and induced apoptosis in osimertinib-treated cells. These effects were mediated predominantly by HDAC3 inhibition. These findings indicate the importance of developing HDAC3-selective inhibitors, and their combined use with osimertinib, for treating EGFR-mutated lung cancers carrying the BIM deletion polymorphism.

研究分野：呼吸器悪性腫瘍の分子標的治療

キーワード：EGFR変異 非小細胞肺癌 アポトーシス Osimertinib HDAC阻害薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

第1世代の上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) である Gefitinib や Erlotinib は *EGFR* 変異肺癌に対して高い奏効率を示すが、奏効例においても1~数年程度の経過ではほぼ例外なく耐性を獲得し再発する。この獲得耐性の克服は *EGFR* 変異肺癌の予後改善には不可避の課題である。これまで *EGFR* 変異肺癌細胞の増殖に関わる耐性メカニズムが多く報告されてきた。しかし、近年アポトーシス抵抗性が早期に耐性を誘導する因子として注目されている。BIM は Bcl-2 ファミリー に属するアポトーシス促進タンパクであり、*EGFR* 変異肺癌において EGFR-TKI によるアポトーシスの誘導に中心的な役割を果たしている (Costa DB et al. PLoS Med, 2007)。 *EGFR* 変異肺癌の腫瘍組織において BIM の発現が低いと EGFR-TKI による無増悪生存期間が有意に短いことが報告されている (Faber AC et al. Cancer Discov, 2011)。さらに、*BIM* 遺伝子に特定の多型を有すると BIM 活性が低下し、EGFR-TKI によるアポトーシスに抵抗性をきたすことが2012年に報告された (Ng KP et al. Nat Med, 2012)。この遺伝子多型はイントロン2における2903塩基の欠失多型であり、詳細なメカニズムは依然として明らかになっていないが、この欠失により BH3 ドメインを持たない、すなわちアポトーシス誘導能が欠如した不活性型の BIM 選択的にスプライシングが制御されることにより、活性型 BIM タンパクの発現が十分に誘導されずアポトーシス抵抗性をきたす。この遺伝子多型は日本を含む東アジア人の約13%に検出されている。

我々はこの *BIM* 遺伝子多型に起因する *EGFR* 変異肺癌のアポトーシス抵抗性を克服する治療戦略として、既に皮膚 T 細胞性リンパ腫において本邦でも承認を受けているヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬である Vorinostat が有効であることを新たに見出し、第1世代 EGFR-TKI である Gefitinib に Vorinostat を併用することによって活性型 BIM の発現が上昇し、*BIM* 遺伝子多型に起因するアポトーシス抵抗性を克服できることを *in vitro*、*in vivo* の検討において明らかにした (Nakagawa T, Takeuchi S, et al. Cancer Res, 2013)。一方で、変異型 EGFR 選択的チロシンキナーゼ阻害薬として Osimertinib が開発され、*EGFR* 変異肺癌に対してより高い有効性と安全性が期待されていたが、耐性機構は不明であった。

2. 研究の目的

BIM 遺伝子多型を有する *EGFR* 変異肺癌細胞の変異型選択的 EGFR-TKI である Osimertinib に対するアポトーシス抵抗性の評価及びアポトーシス誘導効果の高い治療法の開発を目的として本研究を実施した。

3. 研究の方法

(1) 我々の先行研究 (Nakagawa T, et al. Cancer Res, 2013) で使用した *BIM* 遺伝子多型をヘテロ接合型で有する *EGFR* 変異肺癌細胞株である PC-3 細胞に加えて、本研究では新たに *BIM* 遺伝子野生型の *EGFR* 変異肺癌細胞である PC-9 に zinc-fingerヌクレアーゼを用いて *BIM* 遺伝子多型をホモ接合型で導入した PC9 *BIM*^{fl2/-}細胞を用いて Osimertinib によるアポトーシス誘導を評価した。アポトーシスについては、PE Annexin V Apoptosis Detection Kit I (BD Biosciences) 及び Western blot 法で評価した。

(2) *BIM* 遺伝子多型を有する *EGFR* 変異肺癌細胞に対する Osimertinib と HDAC 阻害薬である Vorinostat の併用効果を *in vitro* で検討した。

(3) PC-9 *BIM*^{fl2/-}細胞のマウス皮下移植モデルで、Osimertinib と Vorinostat の併用効果及び忍容性を評価した。

(4) Vorinostat 併用効果のメカニズムについて PC-9 *BIM*^{fl2/-}細胞を用いて *in vitro* で検討した。

4. 研究成果

(1) Zinc-fingerヌクレアーゼを用いて *BIM* 遺伝子多型をホモ接合型で導入した PC9 *BIM*^{fl2/-}細胞及び *BIM* 遺伝子多型をヘテロ接合型で有する PC-3 細胞に第1世代及び第2世代 EGFR-TKI である Gefitinib (1 µmol/L)、Afatinib (1 µmol/L)、変異型選択的 EGFR-TKI である Osimertinib (1 µmol/L) を添加するとアポトーシス誘導に抵抗性を示し、*BIM* 遺伝子野生型の PC-9 細胞はいずれの EGFR-TKI でも顕著にアポトーシスが誘導された (図1)。PC-9 *BIM*^{fl2/-}細胞に各 EGFR-TKI を添加し、Western blot でシグナルの変化を解析したところ、PC-9 細胞では EGFR 及び下流シグナルの AKT 及び ERK のリン酸化が抑制されて、活性型 BIM タンパクである BIM_{EL} の発現が上昇し、アポトーシスマーカーである Cleaved PARP 及び Cleaved caspase-3 の発現が上昇し、顕著にアポトーシスが誘導された。一方で、PC-3 及び PC-9 *BIM*^{fl2/-}細胞では EGFR 及び下流の増殖シグナルが抑制されているにも関わらず、BIM_{EL} の発現が低く、アポトーシスマーカーの発現上昇を認めなかった (図2)。以上の結果から、*BIM* 遺伝子多型を有する *EGFR* 変異肺癌細胞は変異型選択的 EGFR-TKI である Osimertinib によるアポトーシ

ス誘導にも抵抗性を示すことが明らかになった。

図1. *BIM*遺伝子多型陽性*EGFR*変異肺癌細胞に対するEGFR-TKIのアポトーシス誘導効果

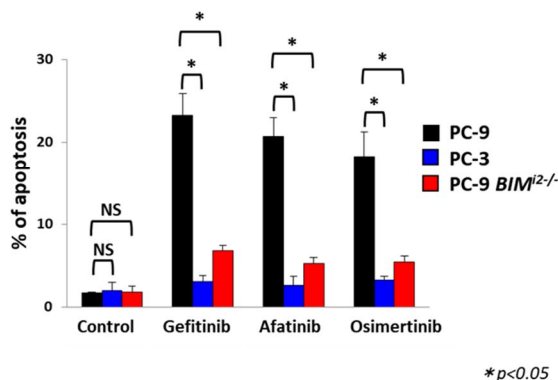
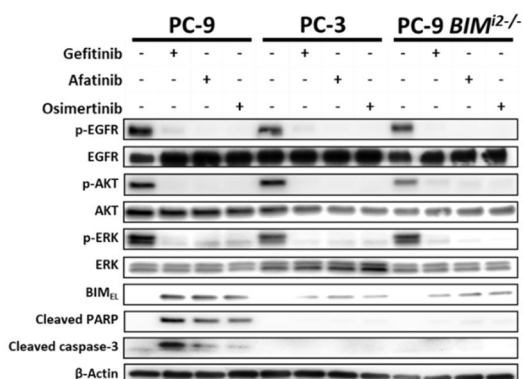
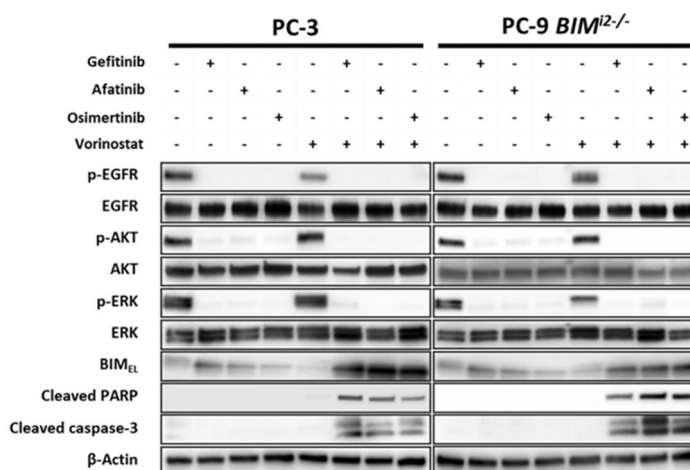


図2. EGFR-TKIによるシグナル変化



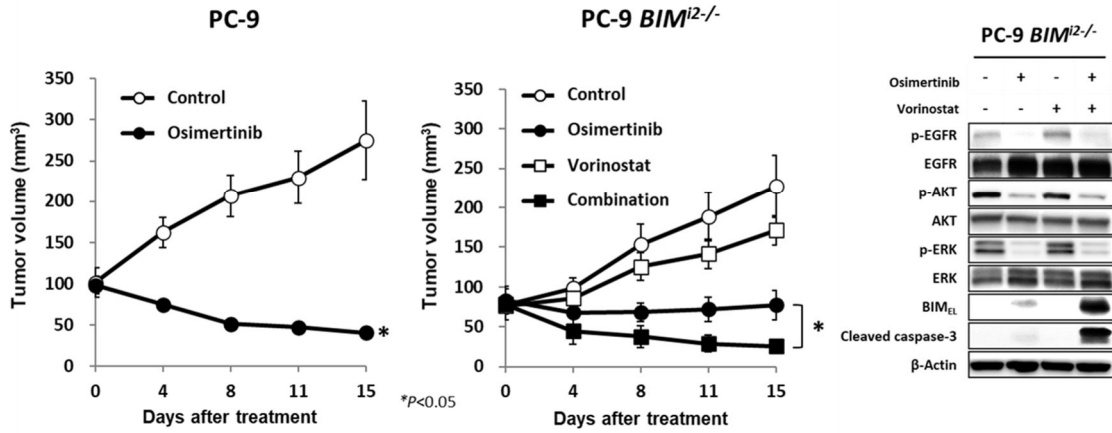
(2) *BIM* 遺伝子多型を有する *EGFR* 変異肺癌細胞に対する Osimertinib と HDAC 阻害薬である Vorinostat の併用効果を *in vitro* で検討した。PC-3 及び PC9 *BIM*^{2/-}細胞に EGFR-TKI (各 1 μmol/L) と Vorinostat (3 μmol/L) を 24 時間添加して Western blot でタンパク発現を解析した結果、Osimertinib を含むいずれの EGFR-TKI でも Vorinostat 併用により PC-3 及び PC9 *BIM*^{2/-}細胞の活性型 BIM タンパク (BIM_{EL}) の発現が増加し、Cleaved PARP と Cleaved caspase-3 の発現が顕著に誘導されており、アポトーシスを誘導できることが明らかになった (図 3)。

図3. *BIM*遺伝子多型陽性*EGFR*変異肺癌細胞に対するEGFR-TKIとVorinostat併用効果



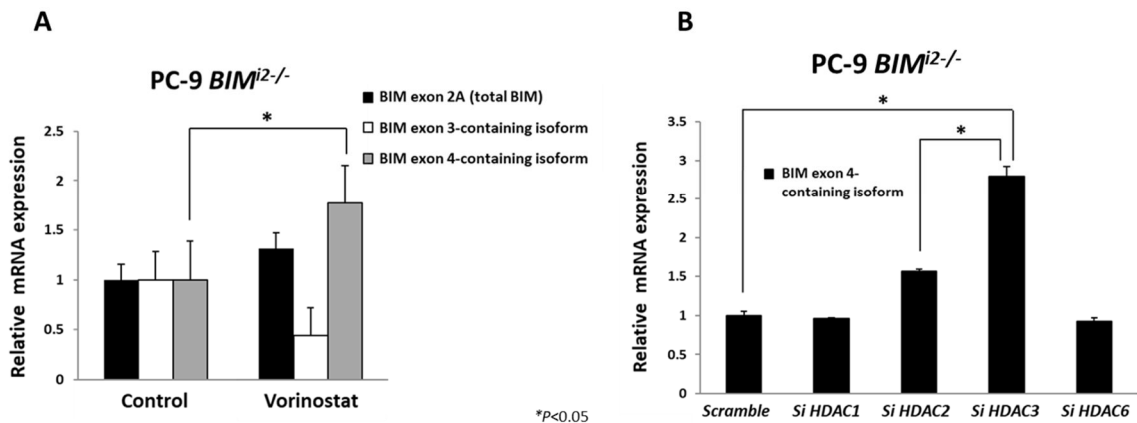
(3) 次に、マウス皮下移植モデルで検討を行った。ヌードマウスの皮下に PC-9 細胞及び PC9 *BIM*^{2/-}細胞を移植し、Osimertinib (5mg/kg) 及び Vorinostat (40mg/kg) を連日投与した。PC-9 細胞は Osimertinib 単剤の治療で皮下腫瘍が著明に縮小したが、PC-9 *BIM*^{2/-}細胞では Osimertinib 単剤で腫瘍の増大は抑制されたが、縮小せず、アポトーシス抵抗性であることが示唆された。また、Vorinostat 単剤の治療では腫瘍増大を抑制することはできなかったが、Osimertinib に Vorinostat を併用することで PC-9 *BIM*^{2/-}皮下腫瘍は著明に縮小した。PC-9 *BIM*^{2/-}皮下腫瘍を採取して Western blot で評価したところ、Osimertinib により EGFR 及び下流シグナルである AKT、ERK のリン酸化は抑制されていたが、BIM_{EL} の発現が低く、アポトーシスマーカーである cleaved caspase-3 の発現がわずかであり、*in vivo* においても *BIM* 遺伝子多型を有する *EGFR* 変異肺癌細胞が Osimertinib によるアポトーシスに抵抗性であることが明らかになった。一方で、Vorinostat を併用することで、BIM_{EL} の発現が上昇し、顕著にアポトーシスが誘導され、*in vivo* における Vorinostat の有効性が確認された (図 4)。また、Osimertinib と Vorinostat の両剤を投与したヌードマウスでは 15 日間の治療中に体重減少を含めた明らかな毒性を認めず、忍容可能であった。

図4. マウス皮下移植モデルにおけるOsimertinibとVorinostatの効果



(4) *BIM* 遺伝子多型陽性 *EGFR* 変異肺癌細胞のアポトーシス抵抗性克服における Vorinostat の作用メカニズムを解析した。Vorinostat は、HDAC1、HDAC2 及び HDAC3 (クラス a) 並びに HDAC6 (クラス b) の酵素活性を阻害する。HDAC の阻害によりヒストンのアセチル化が増加すると、クロマチン構造の弛緩等を介して、がん抑制遺伝子を含む遺伝子発現が増加し、分化やアポトーシスが誘導されると推測されている。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。我々は先行研究(Nakagawa T, et al. Cancer Res, 2013)において、*BIM* 遺伝子多型をヘテロ接合型で有する PC-3 細胞に Vorinostat を投与すると、*BIM* によるアポトーシス誘導に必須である BH3 ドメインをコードする Exon4 を有するスプライシングバリエントが不活性型特異的な Exon3 を含むスプライシングバリエントよりも優位に発現が上昇することを見出していた。そこで、*BIM* 遺伝子多型がホモ接合型の場合でも、同様の現象が Vorinostat により誘導されるかを検証した。PC-9 *BIM*^{i2-/-}細胞に Vorinostat を添加すると、主に Exon4 を含む *BIM* mRNA の発現が上昇することが明らかになった (図 5A)。この結果から、Vorinostat は *BIM* の転写を促進するとともに、遺伝子多型によって不活性型の発現に偏ったスプライシングを活性型優位の発現に回復させる効果もあることが示唆された。さらに、この Vorinostat の PC9 *BIM*^{i2-/-}細胞における効果が、いずれの HDAC 阻害活性を介しているかを明らかにするために、Vorinostat による阻害活性が高い各 HDAC に対する siRNA を用いて検討したところ、HDAC3 のノックダウンにより活性型 *BIM* mRNA 発現が顕著に誘導された。この結果から、*BIM* 遺伝子多型による活性型 *BIM* の発現低下によるアポトーシス抵抗性克服において、HDAC3 阻害活性が重要であることが明らかになった。

図5. PC-9 *BIM*^{i2-/-}細胞におけるHDAC阻害による*BIM* mRNA発現の変化



(5) 我々は先行研究(Nakagawa T, et al. Cancer Res, 2013)の結果にもとづいて、「*BIM* 遺伝子多型を有し *EGFR*-TKI 耐性を示す *EGFR* 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する Vorinostat と Gefitinib 併用の多施設共同臨床第 Ⅲ 相試験: UMIN000015193」を実施し、Gefitinib との併用において、Vorinostat は単剤での本邦及び海外承認用量である 400mg 1 日 1 回投与が忍容可能であることを明らかにした (Takeuchi S, et al. Cancer Sci, 2020)。Osimertinib は変異型 *EGFR* に選択的であり、Gefitinib よりも副作用が軽度であるため、Gefitinib との併用において安全性が確認された Vorinostat の用量 (400mg/日) を Osimertinib に併用することは可能と考えられる。また、本研究開始後に報告された FLAURA 試験 (Soria JC, et al. N Engl J Med.

2018)の結果により、国内外において Osimertinib が *EGFR* 変異肺癌の一次治療として標準的に使用されるようになった。本研究で明らかにした *BIM* 遺伝子多型を有する *EGFR* 変異肺癌に対する Osimertinib と Vorinostat 併用の有効性を臨床でも検証できるよう、臨床試験につなげていきたい。また、より有効性の高い治療を探索するため、HDAC3 選択的阻害薬の開発についても検討する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Takeuchi S, Hase T, Shimizu S, Ando M, Hata A, Murakami H, Kawakami T, Nagase K, Yoshimura K, Fujiwara T, Tanimoto A, Nishiyama A, Arai S, Fukuda K, Katakami N, Takahashi T, Hasegawa Y, Ko TK, Ong ST, Yano S.	4. 巻 111
2. 論文標題 Phase I study of vorinostat with gefitinib in BIM deletion polymorphism/epidermal growth factor receptor mutation double-positive lung cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 561 - 570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14260.	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 該当する
1. 著者名 Fukuda K, Takeuchi S, Arai S, Katayama R, Nanjo S, Tanimoto A, Nishiyama A, Nakagawa T, Taniguchi H, Suzuki T, Yamada T, Nishihara H, Ninomiya H, Ishikawa Y, Baba S, Takeuchi K, Horiike A, Yanagitani N, Nishio M, Yano S	4. 巻 79
2. 論文標題 Epithelial-to-Mesenchymal Transition Is a Mechanism of ALK Inhibitor Resistance in Lung Cancer Independent of ALK Mutation Status.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 1658-1670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-2052.	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 Sachiko Arai, Shinji Takeuchi, Koji Fukuda, Hirokazu Taniguchi, Akihiro Nishiyama, Azusa Tanimoto, Miyako Satouchi, Kaname Yamashita, Koshiro Ohtsubo, Shigeki Nanjo, Toru Kumagai, Ryohei Katayama, Makoto Nishio, Mei-Mei Zheng, Yi-Long Wu, Hiroshi Nishihara, Takushi Yamamoto, Mitsutoshi Nakada, Seiji Yano	4. 巻 15
2. 論文標題 Osimertinib Overcomes Alectinib Resistance Caused by Amphiregulin in a Leptomeningeal Carcinomatosis Model of ALK-Rearranged Lung Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Thorac Oncol.	6. 最初と最後の頁 752-765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2020.01.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Arasada RR, Shilo K, Yamada T, Zhang J, Yano S, Ghanem R, Wang W, Takeuchi S, Fukuda K, Katakami N, Tomii K, Ogushi F, Nishioka Y, Talabere T, Misra S, Duan W, Fadda P, Rahman MA, Nana-Sinkam P, Evans J, Amann J, Tchekneva EE, Dikov MM, Carbone DP.	4. 巻 9
2. 論文標題 Notch3-dependent -catenin signaling mediates EGFR TKI drug persistence in EGFR mutant NSCLC.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 3198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05626-2.	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 該当する

1. 著者名 Taniguchi H, Yamada T, Wang R, Tanimura K, Adachi Y, Nishiyama A, Tanimoto A, Takeuchi S, Araujo LH, Boroni M, Yoshimura A, Shiotsu S, Matsumoto I, Watanabe S, Kikuchi T, Miura S, Tanaka H, Kitazaki T, Yamaguchi H, Mukae H, Uchino J, Uehara H, Takayama K, Yano S.	4. 巻 10
2. 論文標題 AXL confers intrinsic resistance to osimertinib and advances the emergence of tolerant cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-08074-0.	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 Fukuda K, Takeuchi S, Arai S, Katayama R, Nanjo S, Tanimoto A, Nishiyama A, Nakagawa T, Taniguchi H, Suzuki T, Yamada T, Nishihara H, Ninomiya H, Ishikawa Y, Baba S, Takeuchi K, Horiike A, Yanagitani N, Nishio M, Yano S.	4. 巻 79
2. 論文標題 Epithelial-to-Mesenchymal Transition Is a Mechanism of ALK Inhibitor Resistance in Lung Cancer Independent of ALK Mutation Status.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 1658-1670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-2052.	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 Takeuchi S, Fukuda K, Yamada T, Arai S, Takagi S, Ishii G, Ochiai A, Iwakiri S, Itoi K, Uehara H, Nishihara H, Fujita N, Yano S.	4. 巻 108
2. 論文標題 Podoplanin promotes progression of malignant pleural mesothelioma by regulating motility and focus formation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 696-703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13190.	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 Tanimoto A, Takeuchi S, Arai S, Fukuda K, Yamada T, Roca X, Ong ST, Yano S.	4. 巻 23
2. 論文標題 Histone Deacetylase 3 Inhibition Overcomes BIM Deletion Polymorphism-Mediated Osimertinib Resistance in EGFR-Mutant Lung Cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 3139-3149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-16-2271.	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 Taniguchi H, Yamada T, Takeuchi S, Arai S, Fukuda K, Sakamoto S, Kawada M, Yamaguchi H, Mukae H, Yano S.	4. 巻 108
2. 論文標題 Impact of MET inhibition on small-cell lung cancer cells showing aberrant activation of the hepatocyte growth factor/MET pathway.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1378-1385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13268.	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 Takeuchi S, Yoshimura K, Fujiwara T, Ando M, Shimizu S, Nagase K, Hasegawa Y, Takahashi T, Katakami N, Inoue A, Yano S.	4. 巻 64
2. 論文標題 Phase I study of combined therapy with vorinostat and gefitinib to treat BIM deletion polymorphism-associated resistance in EGFR-mutant lung cancer (VICTROY-J): a study protocol.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Med Invest.	6. 最初と最後の頁 321-325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.64.321	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kita K, Arai S, Nishiyama A, Taniguchi H, Fukuda K, Wang R, Yamada T, Takeuchi S, Tange S, Tajima A, Nakada M, Yasumoto K, Motoo Y, Murakami T, Yano S.	4. 巻 6
2. 論文標題 In vivo imaging xenograft models for the evaluation of anti-brain tumor efficacy of targeted drugs.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Med.	6. 最初と最後の頁 2972-2983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.1255.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 竹内 伸司
2. 発表標題 肺癌のアボトーシス抵抗性に起因する 分子標的薬耐性を克服する橋渡し研究
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内伸司
2. 発表標題 医師主導治験による肺がんの新規分子標的治療の開発
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹内伸司
2. 発表標題 New therapeutic strategies for overcoming resistance to targeted drugs in lung cancer by HDAC inhibition
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2017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
---------	---------