

令和元年6月25日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16849

研究課題名(和文) 子宮体癌に対する TAN 特異的阻害治療の開発

研究課題名(英文) Development of the new treatment for endometrial cancer by specifically inhibiting TAN

研究代表者

松本 有里 (Matsumoto, Yuri)

大阪大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90756488

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：好中球増多を引き起こす子宮体癌において、好中球が子宮体癌内に侵入するメカニズムと好中球が TAN に分化するメカニズムを明らかにし、子宮体癌に対する TAN 特異的阻害治療を開発することを目指して研究を行った。癌細胞が CXCL2 を分泌し、その受容体である CXCR2 を発現する好中球に対し、走化性を引き起こしていることを証明した。また、TAN とほぼ同一のものと考えられている granulocytic MDSC が、17 β -estradiol (E2) により分化誘導されることを証明した。これらの結果から CXCL2, E2 を治療標的とし、有効性と安全性について検討を続ける予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

好中球増多を伴う子宮体癌は標準治療に抵抗性を示し予後不良であり、その原因のひとつでことが証明されている TAN の分化のメカニズムを明らかにしたことで、TAN を特異的に阻害する新規治療の開発に向けて大きな意義があると考えられる。好中球増多は、子宮体癌以外の悪性腫瘍にとっても、重要な予後因子であることも報告されており、本研究の成果は好中球増多を伴う他の癌種へ応用することも可能と考えられ、その医学的意義は非常に大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to find out the new treatment that specifically inhibit TAN (tumor-associated neutrophil) in endometrial cancer displaying tumor-related neutrophilia by identifying the mechanism by which neutrophils infiltrate into cancer tissue and the mechanism of neutrophil differentiation into TAN. We identified that cancer cells secreted CXCL2, which cause chemotaxis by attracting neutrophils that express CXCR2, an express CXCL2 receptor. Moreover, we demonstrated that granulocytic MDSC (myeloid-derived suppressor cell), which are believed to be close to or the same as TAN, was differentiated by 17 β -estradiol (E2). We are currently investigating the efficacy and safety of new treatment for endometrial cancer that is targeted at CXCL2 and E2.

研究分野：産婦人科 婦人科腫瘍学

キーワード：子宮体癌 TAN CXCL2 E2

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

様々な悪性腫瘍において、好中球増多が予後不良因子であるとの研究結果が報告されている。我々は、子宮体癌を対象にした臨床研究から、好中球増多を伴う症例は、進行癌で発見される頻度が高く、標準治療に抵抗性を示し、予後不良であることを見出した。予後を改善するには、その背景にある分子メカニズムの解明が必要である。最近、腫瘍内に浸潤する好中球が、悪性腫瘍患者の最も重要な予後因子であると報告され、Tumor-associated neutrophils (TAN) が癌の治療標的として注目されている。

2. 研究の目的

(1) 好中球が子宮体癌内に侵入するメカニズムの検討

(2) 好中球が腫瘍内で TAN に分化するメカニズムの検討

を行い、好中球増多を伴う子宮体癌の予後不良のメカニズムの解明を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

研究を計画した当初は、TAN に着目した研究予定であったが、腫瘍の進展における好中球の役割についての研究が進むにつれ、TAN と同様に骨髄由来細胞であり、免疫抑制により癌の進展に関わることが証明されている MDSC (myeloid derived suppressor cells) (単球系の monocytic MDSC と顆粒球系の granulocytic MDSC に分類される) のうち、granulocytic MDSC と TAN がほぼ同一のものであると考えられるようになってきた。そこで今回の研究においてはまず MDSC を用いた検討を行った。MDSC は Gr-1, CD11b 陽性細胞と定義されており、TAN は Gr-1 の分画である Ly6G, CD11b 陽性細胞と考えられている。

(1) 子宮体癌において、腫瘍細胞がなんらかのケモカインを分泌し、ケモカイン受容体を発現する好中球に対し、走化性を引き起こすという仮説をたて証明を行った。

(2) 好中球が MDSC に分化するメカニズムの検討を行った。子宮体癌を含む一定の癌腫ではエストロゲンが癌の進展に関わることが知られていることより、 17β -estradiol (E2) が MDSC の分化に関わっているのではないかとこの仮説をたてその立証を行った。

4. 研究成果

(1)

G-CSF 産生により好中球増多を引き起こす子宮体癌細胞株を樹立した。作成した G-CSF 産生子宮体癌細胞株をマウスに移植し、コントロール株と比較するとマウスの末梢血中の好中球増多がおきること、腫瘍増大の速度が速いことを確認した。

腫瘍細胞が分泌し、好中球の走化性を引き起こす責任ケモカインの候補を過去の報告から CXCL2 と考えた。まず、G-CSF 産生子宮体癌細胞株に CXCL2 が発現していることを ELISA 法にて確認した。

G-CSF 産生子宮体癌担癌マウスの血液より抗 Gr-1 抗体にて単離した好中球に、CXCL2 の受容体である CXCR2 が発現していることを ELISA 法にて確認した。

CXCL2 の好中球に対する遊走作用を migration assay にて検討した。CXCL2 投与下での培養を行った好中球はコントロール群に比べ遊走能が有意に増加しており、その効果は CXCL2 抗体により打ち消された。

続いて CXCL2 による好中球に対する細胞増殖作用があるかどうかの検討を行った。好中球を CXCL2 下で 48 時間培養し、MTS assay にてコントロール群と比較したところ、差は認めなかった。

(2)

子宮体癌を含む一定の癌腫ではエストロゲンが癌の進展に関わることが知られていることより、 17β -estradiol (E2) が MDSC の分化に関わっているのではないかとこの仮説をたて、その立証を行った。ここではエストロゲンレセプター ER α -negative 子宮頸癌細胞株と ER α -negative 乳癌細胞株を用いて実験を行った。まず、内因性のエストロゲンの影響を排除するために卵巣摘出を行ったマウスに細胞株を移植し、外因性の E2 を投与群と非投与群で腫瘍発育を比較したところ、E2 投与群で有意な腫瘍の増大を認めた。また E2 投与群の担癌マウスでは E2 非投与の担癌マウス群に比べ白血球、好中球、ともに有意に増加していた。抗 MDSC 抗体である抗 Gr-1 抗体を E2 と同時投与すると、腫瘍の増大速度の増加、白血球、好中球増大ともに抑えられることを確認した。

E2 が骨髄における MDSC の分化に関与するかを検討した。まず invitro における検討を行った。マウスから骨髄細胞を採取し、培養液に E2 を投与した群、E2 と抗 E2 レセプターを同時投与した群、コントロール群にて細胞増殖能を比較したところ、E2 投与により骨髄細胞の増加を認め、抗 E2 レセプター投与によりこの効果は打ち消された。それぞれの群における MDSC (Gr-1⁺ CD11b⁺) の割合をフローサイトメトリー法にて検討したところ、E2 投与により MDSC の割合が有意に増加しており、E2 と抗 E2 レセプターの同時投与によりコントロールと同等の割合に低下した。続いて、invivo における検討を行った。E2 投与群と非投与群で骨髄中の MDSC の割合をフローサイトメトリーにて比較したところ、E2 投与群で有意な増加を認め、この増加は、抗 E2 レセプター抗体の同時投与により打ち消された。続いて、MDSC の分

画である、Monocytic MDSC(Ly6G^{low} Ly6C⁺ CD11b⁺)と granulocytic MDSC(Ly6C^{low} Ly6G⁺ CD11b⁺)のどちらの増加を認めるのかを検討した。それぞれの変化を検討したところ、どちらも E2 投与により有意な増加を認めたと、その増加の割合、絶対数は granulocytic MDSC で多く、MDSC の増加は主に granulocytic MDSC の増加によるものと考えられた。これらの結果より、E2 が MDSC への分化を引き起こしていることが示唆された。

以上の検討にて、CXCL2 が好中球の腫瘍内への遊走に関わっており、E2 が MDSC、特に TAN とほぼ同一のものと考えられている Granulocytic MDSC への分化を引き起こしていることが証明された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 15 件) 全て査読有

Exosomal miR-99a-5p is elevated in sera of ovarian cancer patients and promotes cancer cell invasion by increasing fibronectin and vitronectin expression in neighboring peritoneal mesothelial cells. Yoshimura, A. Sawada, K. Nakamura, K. Kinose, Y. Nakatsuka, E. Kobayashi, M. Miyamoto, M. Ishida, K. Matsumoto, Y. Kodama, M. Hashimoto, K. Mabuchi, S. Kimura, T. BMC Cancer 18:1065, 2018
The highly metastatic nature of uterine cervical/endometrial cancer displaying tumor-related leukocytosis: clinical and preclinical investigations. Sasano, T. Mabuchi, S. Kozasa, K. Kuroda, H. Kawano, M. Takahashi, R. Komura, N. Yokoi, E. Matsumoto, Y. Hashimoto, K. Sawada, K. Morii, E. Kimura, T. Clin Cancer Res 24:4018-4029, 2018

Comparison of clinical utility between neutrophil count and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: a single institutional experience and a literature review. Komura, N. Mabuchi, S. Yokoi, E. Kozasa, K. Kuroda, H. Sasano, T. Matsumoto, Y. Kimura, T. Int J Clin Oncol 23:104-113, 2018

Prostaglandin E2 produced by myeloid-derived suppressive cells induces cancer stem cells in uterine cervical cancer. Kuroda, H. Mabuchi, S. Yokoi, E. Komura, N. Kozasa, K. Matsumoto, Y. Kawano, M. Takahashi, R. Sasano, T. Shimura, K. Kodama, M. Hashimoto, K. Sawada, K. Morii, E. Kimura, T. Oncotarget 9:36317-36330, 2018

悪性 腹腔鏡下広汎子宮全摘術 (LRH) 小林栄仁. 瀧内 剛. 河野まひる. 松本有里. 小玉美智子. 橋本香映. 馬淵誠士. 上田 豊. 澤田健二郎. 富松拓治. 木村 正. 産婦人科の実際 67:1301-1313, 2018

特集 外科解剖学から解き明かす広汎子宮全摘出術 腹腔鏡下広汎子宮全摘出術 保険適用への歩み 小林栄仁. 角田 守. 瀧内 剛. 小玉美智子. 松本有里. 河野まひる. 橋本香映. 馬淵誠士. 上田 豊. 澤田健二郎. 富松拓治. 岡田 潔. 木村 正. 産婦人科の実際 67:1713-1719, 2018

子宮頸がん 子宮頸がんの治療 腹腔鏡下広汎子宮全摘術 小林栄仁. 角張玲沙. 松本有里. 小玉美智子. 橋本香映. 馬淵誠士. 上田 豊. 澤田健二郎. 富松拓治. 吉野潔. 木村 正. 日本臨床 76 増刊号:297-308, 2018

The significance of tumor-associated neutrophil density in uterine cervical cancer treated with definitive radiotherapy. Matsumoto, Y. Mabuchi, S. Kozasa, K. Kuroda, H. Sasano, T. Yokoi, E. Komura, N. Sawada, K. Kimura, T. Gynecol Oncol 145:469-475, 2017

PMO1183 inhibits myeloid-derived suppressor cells in vitro and in vivo. Kuroda, H. Mabuchi, S. Kozasa, K. Yokoi, E. Matsumoto, Y. Komura, N. Kawano, M. Hashimoto, K. Sawada, K. Kimura, T. Immunotherapy 9:805-817, 2017

The efficacy of surgical treatment of recurrent or persistent cervical cancer that develops in a previously irradiated field: a monoinstitutional experience. Mabuchi, S. Matsumoto, Y. Komura, N. Sawada, M. Tanaka, M. Yokoi, E. Kozasa, K. Yoshimura, A. Kuroda, H. Kimura, T. Int J Clin Oncol 22:927-936, 2017

The significance of pretreatment thrombocytosis and its association with neutrophilia in patients with surgically treated endometrial cancer. Takahashi, R. Mabuchi, S. Kuroda, H. Kozasa, K. Yokoi, E. Matsumoto, Y. Kimura, T. Int J Gynecol Cancer 27:1399-1407, 2017

Impact of histological subtype on survival in patients with locally advanced cervical cancer that were treated with definitive radiotherapy: adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma versus squamous cell carcinoma. Yokoi, E. Mabuchi, S. Takahashi, R. Matsumoto, Y. Kuroda, H. Kozasa, K. Kimura, T. J Gynecol Oncol 28:e19, 2017

Comparison of clinical utilities of the platelet count and platelet-lymphocyte ratio for predicting survival in patients with cervical cancer: a single institutional

study and literature review. Kozasa, K. Mabuchi, S. Komura, N. Yokoi, E. Hiromasa, K. Sasano, T. Kawano, M. Matsumoto, Y. Kobayashi, E. Kimura, T. *Oncotarget* 8:55394-55404, 2017
子宮頸がん治療に対する最新化学療法 -ベパシズマブの位置づけとその副作用対策- 馬淵誠士. 甲村奈緒子. 松本有里. *臨床婦人科産科* 71:948-959, 2017
子宮頸がん同時化学放射線療法:現状と展望 馬淵誠士. 甲村奈緒子. 松本有里. 木村正. *先端医療シリーズ 48 臨床医のための最新産科婦人科* (吉村泰典. 小西郁生編), 204-208, 先端医療技術研究所, 2017

[学会発表](計 28 件)

卵巣腫瘍(悪性疑い)を合併した子宮頸癌:診療・治療方針決定に苦慮した2症例 山本実咲. 馬淵誠士. 伊藤風太. 小川美祈. 河田真由子. 来間愛里. 原武也. 吉野愛. 富松拓治. 澤田健二郎. 上田豊. 小林栄二. 橋本香映. 小玉美智子. 松本有里. 瀧内剛. 河野まひる. 木村正. 第44回大阪大学産婦人科オープンクリニカルカンファレンス 11.17/'18 大阪
Significance of PET-CT as the preoperative evaluation in endometrial cancer. Shiomi, M. Matsuzaki, S. Iwamiya, T. Kubota, S. Kawano, M. Matsumoto, Y. Kodama, M. Kobayashi, E. Mabuchi, S. Ueda, Y. Sawada, K. Tomimatsu, T. Kimura, T. 第56回日本癌治療学会 10.18-20/'18 横浜
子宮体癌に対する傍大動脈リンパ節郭清術並びにその手術成績 清水亜麻. 小林栄仁. 角田守. 河野まひる. 瀧内剛. 松本有里. 小玉美智子. 橋本香映. 馬淵誠士. 上田豊. 澤田健二郎. 富松拓治. 木村正. 第31回近畿内視鏡外科研究会 9.22/'18 神戸
進行・再発子宮頸癌に対する Bevacizumab 併用化学療法の有効性と安全性の検討 山本実咲. 吉野愛. 馬淵誠士. 富松拓治. 澤田健二郎. 上田豊. 小林栄仁. 橋本香映. 小玉美智子. 松本有里. 瀧内剛. 河野まひる. 木村正. 第60回日本婦人科腫瘍学会 9.14-16/'18 京都
子宮頸部悪性腫瘍に対する内視鏡手術が執刀医に与える影響の検討:ロボット支援下手術 vs 腹腔鏡手術 Mabuchi, S. Kitada, F. Matsumoto, Y. Takiuchi, T. Kobayashi, E. Kimura, T. 第60回日本婦人科腫瘍学会 9.14-16/'18 京都
G-CSF 産生子宮体癌において、骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)が癌幹細胞(CSC)に与える影響について 横井恵理子. 馬淵誠士. 甲村奈緒子. 小笹勝巳. 黒田浩正. 河野まひる. 松本有里. 澤田健二郎. 木村正. 第60回日本婦人科腫瘍学会 9.14-16/'18 京都
傾向スコアマッチング解析を用いた早期子宮体癌に対する腹腔鏡下手術と開腹手術との比較検討 Jitsumori, M. Kobayashi, E. Takiuchi, T. Matsumoto, Y. Kodama, M. Hashimoto, K. Mabuchi, S. Ueda, Y. Sawada, K. Tomimatsu, T. Yoshino, K. Kimura, T. 第60回日本婦人科腫瘍学会 9.14-16/'18 京都
子宮頸部悪性腫瘍に対する内視鏡手術が執刀医に与える影響の検討:ロボット支援下手術 vs 腹腔鏡手術 馬淵誠士. 松本有里. 小林栄仁. 大倉良子. 渥美理沙. 宮崎綾子. 梅本雅彦. 北田文則. 木村正. 第58回日本産科婦人科内視鏡学会 8.2-4/'18 島根
子宮体癌に対する傍大動脈リンパ節郭清術を含む腹腔鏡下及び腹式手術の後方視的解析 清水亜麻. 小林栄仁. 角田守. 河野まひる. 瀧内剛. 松本有里. 小玉美智子. 橋本香映. 馬淵誠士. 上田豊. 澤田健二郎. 富松拓治. 木村正. 第58回日本産科婦人科内視鏡学会 8.2-4/'18 島根
The role of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in the induction of endometrial cancer stem cells (CSC). Yokoi, E. Komura, N. Kozasa, K. Kuroda, H. Matsumoto, Y. Kodama, M. Hashimoto, K. Sawada, K. Kimura, T. 第70回日本産科婦人科学会 5.10-13/'18 仙台
Sentinel lymph node mapping using indocyanine green in cervical cancer. Kakuda, S. Kobayashi, E. Takiuchi, T. Matsumoto, Y. Kodama, M. Hashimoto, K. Mabuchi, S. Ueda, Y. Sawada, K. Tomimatsu, T. Yoshino, K. Kimura, T. 第70回日本産科婦人科学会 5.10-13/'18 仙台
Radical hysterectomy after radiotherapy for recurrent or persistent cervical cancer. Mabuchi, S. Takiuchi, T. Matsumoto, Y. Kodama, M. Kobayashi, E. Hashimoto, K. Ueda, Y. Sawada, K. Tomimatsu, T. Yoshino, K. Kimura, T. 第70回日本産科婦人科学会 5.10-13/'18 仙台
Introduction of transperitoneal paraaortic lymphadenectomy for endometrial cancer. Kobayashi, E. Kakuda, M. Takiuchi, T. Matsumoto, Y. Kodama, M. Hashimoto, K. Mabuchi, S. Ueda, Y. Sawada, K. Tomimatsu, T. Yoshino, K. Kimura, T. 第70回日本産科婦人科学会 5.10-13/'18 仙台
Increased myeloid derived suppressor cells during pregnancy promotes cervical cancer

progression. Kozasa, K. Mabuchi, S. Komura, N. Yokoi, E. Yoshimura, A. Kuroda, H. Matsumoto, Y. Kodama, M. Hashimoto, K. Sawada, K. Kimura, T. 第70回日本産科婦人科学会 5.10-13/'18 仙台

Expression pattern of membrane proteins in endometrial stromal cells from women with endometriosis. Yamashita, S. Hashimoto, K. Yoshimura, A. Sawada, I. Matsumoto, Y. Kodama, M. Mabuchi, S. Sawada, K. Kimura, T. 第70回日本産科婦人科学会 5.10-13/'18 仙台

Chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy involving paclitaxel and carboplatin and in FIGO stage IIIB/IVA cervical cancer patients. Shimura, H. Mabuchi, S. Takiuchi, T. Matsumoto, Y. Kodama, M. Kobayashi, E. Hashimoto, K. Ueda, Y. Sawada, K. Tomimatsu, T. Yoshino, K. Kimura, T. 第70回日本産科婦人科学会 5.10-13/'18 仙台

Significance of positron emission tomography-computed tomography as a preoperative evaluation modality for endometrial cancer. Shiomi, M. Matsuzaki, S. Iwamiya, T. Kubota, S. Nakatsuka, E. Kawano, M. Matsumoto, Y. Kodama, M. Kobayashi, E. Mabuchi, S. Ueda, Y. Sawada, K. Tomimatsu, T. Kimura, T. European Society of Gynaecological Oncology Lyon, France 10.4-6/'18

Usp32 could be a new drug target for epithelial ovarian cancer. Nakae, A. Kodama, M. Hashimoto, K. Matsumoto, Y. Nakatsuka, E. Kawano, M. Shimura, H. Mabuchi, S. Sawada, K. Kimura, T. 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2018) Kyoto, Japan 9.14-16/'18

Standardization of laparoscopic para-aortic lymphadenectomy. Kodama, M. Kawano, M. Takiuchi, T. Matsumoto, Y. Hashimoto, K. Kobayashi, E. Mabuchi, S. Sawada, K. Tomimatsu, T. Kimura, T. 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2018) Kyoto, Japan 9.14-16/'18

Myeloid derived suppressor cells (MDSC) increase the stem cell properties and tumor PD-11 expression of ovarian cancer. Komura, N. Mabuchi, S. Shimura, K. Yokoi, E. Kawano, M. Matsumoto, Y. Kodama, M. Hashimoto, K. Sawada, K. Kimura, T. 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2018) Kyoto, Japan 9.14-16/'18

⑳ Direct oral anticoagulants are effective and safe in patients with gynecologic cancer. Shimizu, A. Sawada, K. Shiomi, M. Kawano, M. Takiuchi, T. Matsumoto, Y. Kodama, M. Kobayashi, E. Hashimoto, K. Mabuchi, S. Ueda, Y. Tomomastu, T. Kimura, T. 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2018) Kyoto, Japan 9.14-16/'18

㉑ 腫瘍随伴白血球増多症を伴う子宮体癌における予後と骨髄由来免疫抑制細胞と癌幹細胞の関連の検討 横井恵理子. 馬淵誠士. 甲村奈緒子. 小笹勝巳. 黒田浩正. 松本有里. 澤田健二郎. 木村 正. 第59回日本婦人科腫瘍学会 7.27-29/'17 熊本

㉒ 子宮頸癌において骨髄由来抑制細胞(MDSC)は癌幹細胞を増加させるか? 黒田浩正. 馬淵誠士. 甲村奈緒子. 横井恵理子. 小笹勝巳. 松本有里. 小玉美智子. 橋本香映. 澤田健二郎. 木村 正. 第59回日本婦人科腫瘍学会 7.27-29/'17 熊本

㉓ エストロゲンが造血能の亢進を介して子宮頸癌の進展を促進する 小笹勝巳. 馬淵誠士. 甲村奈緒子. 横井恵理子. 吉村明彦. 黒田浩正. 中塚えりか. 松本有里. 小玉美智子. 橋本香映. 澤田健二郎. 木村 正. 第59回日本婦人科腫瘍学会 7.27-29/'17 熊本

㉔ The significance of tumor associated neutrophils in uterine cervical cancer treated with definitive radiotherapy. Matsumoto, Y. Mabuchi, S. Yokoi, E. Kozasa, K. Kuroda, H. Sawada, K. Kimura, T. 第69回日本産科婦人科学会 4.13-16/'17 広島

㉕ 17 estradiol promotes cervical cancer progression by stimulating the production of myeloid derived suppressor cells. Kozasa, K. Mabuchi, S. Komura, N. Yokoi, E. Kuroda, H. Kinose, Y. Matsumoto, Y. Kodama, M. Hashimoto, K. Sawada, K. Kimura, T. 第69回日本産科婦人科学会 4.13-16/'17 広島

㉖ 当院における血小板増多を伴う子宮頸癌の予後の検討 小笹勝巳. 馬淵誠士. 甲村奈緒子. 横井恵理子. 黒田浩正. 河野まひる. 松本有里. 小玉美智子. 橋本香映. 澤田健二郎. 木村 正. 第5回婦人科がんバイオマーカー研究会 2.25/'17 大阪

㉗ 子宮頸癌において骨髄由来抑制細胞(MDSC)は癌幹細胞を増加させるか? 黒田浩正. 馬淵誠士. 甲村奈緒子. 横井恵理子. 小笹勝巳. 松本有里. 小玉美智子. 橋本香映. 澤田健二郎. 木村 正. 第5回婦人科がんバイオマーカー研究会 2.25/'17 大阪

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等 なし

6．研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：小笹 勝巳
ローマ字氏名：Kozasa Katsumi

研究協力者氏名：横井 恵理子
ローマ字氏名：Yokoi Eriko

研究協力者氏名：甲村 奈緒子
ローマ字氏名：Komura Naoko

研究協力者氏名：志村 宏太郎
ローマ字氏名：Shimura Koutaro

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。