

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：11301
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2021～2023
課題番号：21K07168
研究課題名(和文) 腫瘍型糖鎖構造を標的とした膜タンパク質に対する抗体医薬開発と腫瘍型糖鎖構造解析

研究課題名(英文) Development and characterization of cancer-specific monoclonal antibodies against tumor-associated glycoproteins.

研究代表者
金子 美華 (Kaneko, Mika)
東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：00323163
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、がん細胞、正常細胞の両方に発現しているタンパク質を標的とし、既に抗体医薬が存在するが更なる進化を遂げた抗体が要求されるもの、または、そもそも抗体医薬が存在しない新規分子などを対象として、がん特異的抗体の樹立を目指した。樹立したがん特異的抗体の性状解析として、種々のアプリケーション(FACS, WB, IHCなど)への有用性を検証し、また、腫瘍特異性を担うエピトープを解明した。さらに、がん特異的抗体の抗体医薬開発の可能性を、抗体依存性細胞障害活性(ADCC)や保体依存性細胞障害活性(CDC)などの抗腫瘍効果を指標として検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、がん治療の抗体医薬の標的分子は、がん細胞に発現している分子か、免疫チェックポイントに關与する分子が主である。がん細胞に発現している分子については、正常細胞にも発現しているものが多く、正常細胞上の標的分子は認識せずに、がん細胞上の標的分子のみを認識する抗体は、重大な副作用を避けられることが予想され、医薬品として非常に期待される。我々はがん細胞に特異的な反応性を示すモノクローナル抗体作製技術(CasMab法)を開発し、細胞表面に発現している膜タンパク質に対し、がん細胞のみを攻撃する抗体を作製することが可能となった。本研究により副作用の少ない抗体医薬や免疫療法の開発が可能になる。

研究成果の概要(英文)：In this research project, we aimed to establish cancer-specific antibodies by targeting proteins expressed in both cancer cells and normal cells, for which antibody therapeutics have already been developed but superior antibodies are expected, or for novel targets where antibody therapeutics do not exist. As part of the characterization of established cancer-specific antibodies, we verified their utility for various applications such as FACS, WB, IHC, etc., and elucidated epitopes responsible for tumor specificity. Furthermore, we validated the potential of cancer-specific antibodies for therapeutic development by assessing their anti-tumor effects, such as antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) and complement-dependent cytotoxicity (CDC).

研究分野：抗体創薬学

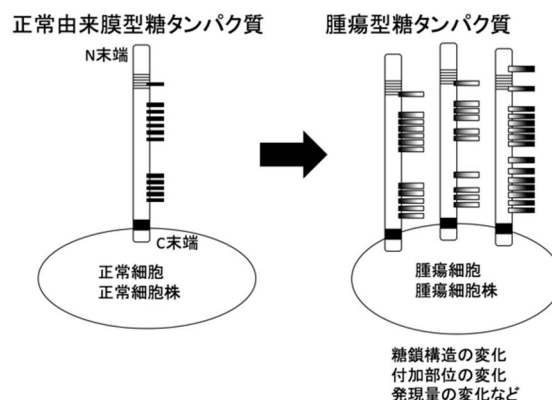
キーワード：抗体創薬 CasMab 腫瘍特異的

1. 研究開始当初の背景

【CasMab 法とは】

我々はこれまでに、がん細胞に特異的な反応性を示すモノクローナル抗体作製技術(CasMab法)を開発してきた。この方法を用いることで、細胞表面に発現している膜タンパク質に対して、糖鎖などの翻訳後修飾の違いや立体構造の変化などに起因した、がん細胞のみを認識する腫瘍特異的抗体を作製することが可能となった。

CasMab法を用い、膜タンパク質に対する種々の抗体を樹立して解析した結果、腫瘍型膜タンパク質には、腫瘍特異的な糖鎖構造が付加するだけでなく、糖鎖付加部位が正常と異なることを示唆した。



腫瘍型膜タンパクの糖鎖構造変化模式図

【抗体医薬とは】

現在、がん治療の抗体医薬の標的分子としては、がん細胞に発現している分子、または、免疫チェックポイントに關与する分子が主なターゲットとなっている。がん細胞に発現している分子については、正常細胞にも発現しているものが多く、腫瘍特異的抗体を作製することは困難である。しかしながら、正常細胞上の標的分子は認識せず、がん細胞上の標的分子のみを認識する抗体は、重大な副作用を避けられることが容易に予想されるので、医薬品として非常に期待される。

2. 研究の目的

本研究課題では、がん細胞、正常細胞の両方に発現しているタンパク質を標的とし、既に抗体医薬が存在するが、更なる進化を遂げた抗体が期待される分子、または、そもそも抗体医薬が存在しない新規分子などを対象として、がん特異的抗体の樹立を目指した。

樹立した標的分子認識抗体の性状解析として、種々のアプリケーション(酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、フローサイトメトリー(FACS)、ウエスタンブロット(WB)、免疫染色(IHC)など)の有用性を検証し、さらに、抗体の抗原認識部位(エピトープ)を解明した。さらに、腫瘍特異的抗体の抗体医薬開発の可能性を、抗体依存性細胞障害活性(ADCC(antibody-dependent cellular cytotoxicity))や補体依存性細胞障害活性(CDC(complement dependent cytotoxicity))などの抗腫瘍効果を指標として検証した。

3. 研究の方法

(1) 標的分子に対し CasMab 法を用いてがん特異的抗体を樹立

標的分子の強制発現細胞株、または、標的分子の改変型分泌型タンパク質を、マウスやラットに免疫することにより、標的分子に対する抗体ライブラリーを作製する。抗体のスクリーニングは親株と発現株に対する反応性の違いを FACS で検出、または親株と発現株に由来する分泌タンパク質の反応性の違いを ELISA にて検出する。

(2) CasMab 法によって得られた抗体の性状解析を実施

得られた抗体の性状解析として、FACS にて正常細胞とがん細胞への反応性を確認し、標的分子認識抗体のうち、腫瘍特異的抗体を特定する。また、WB、IHC の反応性を検証する。さらに、エピトープ探索実験については、抗原認識部位を大まかに特定するため、N末端側からドメインごとに削り込んだ欠変異型分子を細胞株に強制発現し、抗体の反応性から、標的分子のどの部位にエピトープが存在するかを明らかにする。また、1回膜貫通型ではない分子については、欠変異型を発現させることが困難なため、我々の開発したタグ置換エピトープ破壊法を実施することで、標的分子認識抗体の抗原認識部位を特定する。

(3) がん特異的抗体の種々の抗体活性の検証

対象となる抗体のハイブリドーマから抗体遺伝子を取得し、活性を確認する。遺伝子組換えによりヒト定常領域、または適切なサブクラスを持つマウス定常領域とのキメラ型抗体を作製する。作製したキメラ型抗体の抗体依存性細胞障害活性(ADCC)や補体依存性細胞障害活性(CDC)を調べる。

4. 研究成果

(1) HER2 に対する特異的抗体の作製

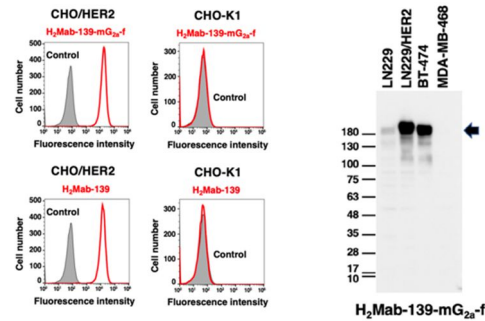
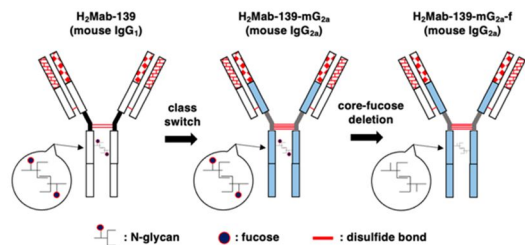
HER2 の細胞外領域 (HER2ec) を脳腫瘍細胞株 (LN229) に発現させた恒常発現株 (LN229/HER2ec) を樹立した。HER2ec の N 末端には PA タグを付加しており、PA タグに対する NZ-1 抗体を用いたアフィニティーカラムにより培養上清から精製した。HER2ec を定法に従ってマウスに免疫し、マウス脾臓細胞とミエローマ細胞 (P3U1) との細胞融合を行なった。ELISA、FACS、WB などのスクリーニングを実施し、標的分子認識抗体を樹立した。そのうち、特に HER2 に対して反応性の強い H2Mab-139 抗体について、サブクラスの改変により抗体活性の検証を行なった内容について、本成果報告書に記載する。

(2) CasMab 法によって得られた抗体の性状解析を実施

得られた抗体のうち、特に反応性の強い H2Mab-139 抗体はマウス G1 のサブクラスであったが、このサブクラスは ADCC 活性や CDC 活性が弱いことが知られており、そのままでは抗腫瘍活性を評価できないので、H2Mab-139 抗体のサブクラス改変を行なった。

さらに、ADCC 活性を増強するため、コアフコース欠損細胞株 BINDS-09 にて抗体産生を行なった。

改変抗体の活性を確認するため、FACS、WB、IHC を実施し、遺伝子改変による抗体活性の変化はないことを確認した。

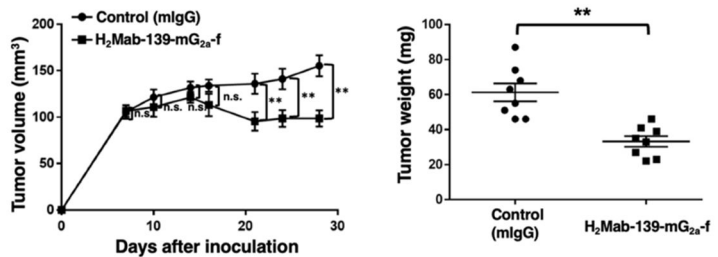
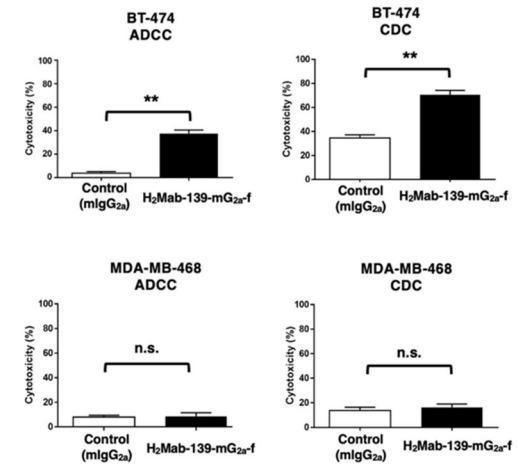


(3) がん特異的抗体の種々の抗体活性の検証

サブクラス改変 H2Mab-139-mG2a-f 抗体が ADCC 活性、や CDC 活性を示すかどうか検討した。その結果、H2Mab-139-mG2a-f 抗体はコントロール抗体に比べて有意に HER2 陽性腫瘍細胞に活性を示した。

さらに、サブクラス改変 H2Mab-139-mG2a-f 抗体が HER2 陽性腫瘍細胞に対して抗腫瘍効果を示すかどうかを検討した。HER2 陽性腫瘍細胞をヌードマウス皮下に移植し、その 7 日後に、サブクラス改変 H2Mab-139-mG2a-f 抗体を腹腔内投与した。抗体は腫瘍移植後、14 日目、21 日目にも追加投与を行なった。腫瘍移植後 7、10、14、16、21、28 日目に皮下腫瘍のサイズを測定した。また、腫瘍移植後 28 日目にマウスの解剖を行い、皮下腫瘍の重量の測定を行なった。その結果、HER2 陽性腫瘍細胞について、サブクラス改変 H2Mab-139-mG2a-f 抗体が有意に腫瘍縮小効果を示した。

以上の解析により、サブクラス改変 H2Mab-139-mG2a-f 抗体が HER2 陽性腫瘍細胞に対して、治療効果をもたらすことを示唆した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 28件）

1. 著者名 Nanamiya Ren, Ohishi Tomokazu, Suzuki Hiroyuki, Mizuno Takuya, Yoshikawa Takeo, Asano Teizo, Tanaka Tomohiro, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 42
2. 論文標題 Defucosylated Mouse-Dog Chimeric Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Monoclonal Antibody (H77Bf) Exerts Antitumor Activities in Mouse Xenograft Models of Canine Osteosarcoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 27～33
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/mab.2022.0022	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 Sano Masato, Kaneko Mika K., Asano Teizo, Kato Yukinari	4. 巻 40
2. 論文標題 Epitope Mapping of an Antihuman EGFR Monoclonal Antibody (EMab-134) Using the REMAP Method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 191～195
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/mab.2021.0014	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 Tateyama Nami, Asano Teizo, Ohishi Tomokazu, Takei Junko, Hosono Hideki, Nanamiya Ren, Tanaka Tomohiro, Sano Masato, Saito Masaki, Kawada Manabu, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 40
2. 論文標題 An Anti-HER2 Monoclonal Antibody H2Mab-41 Exerts Antitumor Activities in Mouse Xenograft Model Using Dog HER2-Overexpressed Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 184～190
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/mab.2021.0025	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 Asano Teizo, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 40
2. 論文標題 Development of a Novel Epitope Mapping System: RIEDL Insertion for Epitope Mapping Method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 162～167
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/mab.2021.0023	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 Tateyama Nami, Nanamiya Ren, Ohishi Tomokazu, Takei Junko, Nakamura Takuro, Yanaka Miyuki, Hosono Hideki, Saito Masaki, Asano Teizo, Tanaka Tomohiro, Sano Masato, Kawada Manabu, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 40
2. 論文標題 Defucosylated Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody 134-mG2a-f Exerts Antitumor Activities in Mouse Xenograft Models of Dog Epidermal Growth Factor Receptor-Overexpressed Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 177 ~ 183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2021.0022	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 Nanamiya Ren, Sano Masato, Asano Teizo, Yanaka Miyuki, Nakamura Takuro, Saito Masaki, Tanaka Tomohiro, Hosono Hideki, Tateyama Nami, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 40
2. 論文標題 Epitope Mapping of an Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody (EMab-51) Using the RIEDL Insertion for Epitope Mapping Method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 149 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2021.0010	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 Takei Junko, Asano Teizo, Tanaka Tomohiro, Sano Masato, Hosono Hideki, Nanamiya Ren, Tateyama Nami, Saito Masaki, Suzuki Hiroyoshi, Harada Hiroyuki, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 40
2. 論文標題 Development of a Novel Anti-HER2 Monoclonal Antibody H2Mab-181 for Gastric Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 168 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2021.0021	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 Li Guanjie, Ohishi Tomokazu, Kaneko Mika K., Takei Junko, Mizuno Takuya, Kawada Manabu, Saito Masaki, Suzuki Hiroyuki, Kato Yukinari	4. 巻 10
2. 論文標題 Defucosylated Mouse-Dog Chimeric Anti-EGFR Antibody Exerts Antitumor Activities in Mouse Xenograft Models of Canine Tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3599 ~ 3599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10123599	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 Asano Teizo, Takei Junko, Suzuki Hiroyuki, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 40
2. 論文標題 Epitope Mapping of an Anti-HER2 Monoclonal Antibody (H2Mab-181) Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 255 ~ 260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2021.0029	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 Asano Teizo, Takei Junko, Furusawa Yoshikazu, Saito Masaki, Suzuki Hiroyuki, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 40
2. 論文標題 Epitope Mapping of an Anti-CD20 Monoclonal Antibody (C20Mab-60) Using the HisMAP Method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 243 ~ 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2021.0035	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 Nanamiya Ren, Takei Junko, Ohishi Tomokazu, Asano Teizo, Tanaka Tomohiro, Sano Masato, Nakamura Takuro, Yanaka Miyuki, Handa Saori, Tateyama Nami, Harigae Yasuhiro, Saito Masaki, Suzuki Hiroyuki, Kawada Manabu, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 41
2. 論文標題 Defucosylated Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody (134-mG2a-f) Exerts Antitumor Activities in Mouse Xenograft Models of Canine Osteosarcoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2021.0036	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 Okada Yuki, Suzuki Hiroyuki, Tanaka Tomohiro, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 43
2. 論文標題 Epitope Mapping of an Anti-Mouse CD39 Monoclonal Antibody Using PA Scanning and RIEDL Scanning	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 44 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2023.0029	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 Suzuki Hiroyuki, Tawara Mayuki, Hirayama Aoi, Goto Nohara, Tanaka Tomohiro, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 -
2. 論文標題 Epitope Mapping of an Anti-CD44v4 Monoclonal Antibody (C44Mab-108) Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2023.0022	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 Ouchida Tsunenori, Suzuki Hiroyuki, Tanaka Tomohiro, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 43
2. 論文標題 Establishment of Anti-Dog Programmed Cell Death Ligand 1 Monoclonal Antibodies for Immunohistochemistry	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 17 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2023.0014	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 Suzuki Hiroyuki, Ohishi Tomokazu, Tanaka Tomohiro, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 25
2. 論文標題 A Cancer-Specific Monoclonal Antibody against Podocalyxin Exerted Antitumor Activities in Pancreatic Cancer Xenografts	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 161 ~ 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms25010161	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 Okada Yuki, Suzuki Hiroyuki, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 43
2. 論文標題 Development of a Sensitive Anti-Mouse CD39 Monoclonal Antibody (C39Mab-1) for Flow Cytometry and Western Blot Analyses	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 24 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2023.0016	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 Isoda Yu, Kaneko Mika K., Tanaka Tomohiro, Suzuki Hiroyuki, Kato Yukinari	4. 巻 42
2. 論文標題 Epitope Mapping of an Anti-ferret Podoplanin Monoclonal Antibody Using the PA Tag-Substituted Analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 189 ~ 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2023.0026	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 Suzuki Hiroyuki, Tanaka Tomohiro, Kudo Yuma, Tawara Mayuki, Hirayama Aoi, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 42
2. 論文標題 A Rat Anti-Mouse CD39 Monoclonal Antibody for Flow Cytometry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 203 ~ 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2023.0018	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 Suzuki Hiroyuki, Ohishi Tomokazu, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 15
2. 論文標題 A Humanized and Defucosylated Antibody against Podoplanin (humLpMab-23-f) Exerts Antitumor Activities in Human Lung Cancer and Glioblastoma Xenograft Models	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5080 ~ 5080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15205080	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 Suzuki Hiroyuki, Ohishi Tomokazu, Nanamiya Ren, Kawada Manabu, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 45
2. 論文標題 Defucosylated Monoclonal Antibody (H2Mab-139-mG2a-f) Exerted Antitumor Activities in Mouse Xenograft Models of Breast Cancers against Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Issues in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 7734 ~ 7748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cimb45100488	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 Goto Nohara, Suzuki Hiroyuki, Tanaka Tomohiro, Ishikawa Kenichiro, Ouchida Tsunenori, Kaneko Mika K., Kato Yukinari	4. 巻 12
2. 論文標題 EMab-300 Detects Mouse Epidermal Growth Factor Receptor-Expressing Cancer Cell Lines in Flow Cytometry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Antibodies	6. 最初と最後の頁 42～42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antib12030042	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0件

〔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
---------	---------