

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09523

研究課題名（和文）エストロゲン伝達経路を標的とした子宮体癌新規診断・治療・予防アプローチの提唱

研究課題名（英文）Proposal of new diagnosis, treatment, prevention approach for endometrial cancer targeting estrogen-mediated pathway

研究代表者

森 泰輔（Mori, Taisuke）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：00569824

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）： エストロゲン関連受容体が子宮体癌におけるエストロゲン応答や薬剤感受性に及ぼす影響、 エストロゲン関連受容体とがんの代謝異常との関連性、 について明らかにする。 について、ERRとエストロゲン受容体（ER）の発現レベルについて明らかな相関関係は認めなかった。またERRがエストロゲン生合成酵素発現を誘導することからエストロゲンシグナル伝達に関する作用が示唆される。 について、エストロゲン関連受容体とがんの代謝異常との関連性をメタボローム解析を実施した。化学療法抵抗性因子としてXを得た。Xは子宮体癌細胞で過剰発現し予後と関連する。低栄養環境においてプラチナ感受性に関連することも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで研究者らは、エストロゲン関連受容体が子宮体癌進展メカニズムに重要な因子であることを示してきた。本研究では、ERRがエストロゲン応答性に及ぼす影響を検証することで、エストロゲン伝達経路をターゲットとした治療戦略の分子基盤を確立させた。治療抵抗性因子を同定しえたため、この系についての検証を進めている。

研究成果の概要（英文）：To clarify (1) the effects of estrogen-related receptors on estrogen response and drug sensitivity in uterine endometrial cancer, and (2) the relationship between estrogen-related receptors and metabolic abnormalities in the cancer. No correlation was found between ERRs and estrogen receptor (ERR) expression levels. The ERRs enhances the expression of estrogen biosynthetic enzymes, suggesting an effect on estrogen signaling. We performed a metabolomic analysis of the association between estrogen-related receptors and metabolic abnormalities in cancer. X was obtained as a chemotherapy resistance factor; X is overexpressed in uterine cancer cells and associated with prognosis. We also found that X is associated with platinum sensitivity in a low nutritional environment.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：子宮体癌

1. 研究開始当初の背景

わが国において子宮体癌は著しく増加している。特に手術不能な進行例や再発例が増加しており、このような場合には化学療法が施行されるものの予後はきわめて不良である。一方、初期例は比較的予後良好のものが多いが、子宮全摘および付属器摘出術を治療の原則とするため将来的な妊娠を断念せざるを得ない。子宮内膜に限局する病変に対して妊孕能温存療法としてプロゲステロン療法が行われているが、その再発率は高い。このように子宮体癌に対する新たな治療法の開発が切望されている。子宮体癌の遺伝学的特徴は、近年開示された The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network の網羅的統合解析で示されたように、癌発生初期の DNA ミスマッチ修復/ポリメラーゼ遺伝子の変異に伴って癌化能の弱い遺伝子変異が多数集積している点である (Nature, 2013)。このことは、子宮体癌が単一の強いがん遺伝子の変異ではむしろ癌化しにくいことを表している。子宮体癌に対する新規治療法を確立させるためには、腫瘍の生物学的特性をより捉えたバイオマーカーを見つけ出し、それを標的とした個別の治療戦略を立てることがきわめて重要である。

子宮体癌の腫瘍学的特徴で最も重要な点はホルモン依存性であり、その増殖や発癌にエストロゲンやプロゲステロンが深く関与する。エストロゲンはエストロゲン受容体 (ER) と結合してプロモーター上のエストロゲン応答配列 (ERE) を認識することでさまざまな遺伝子の転写を制御する。乳癌ではエストロゲン受容体拮抗薬やエストロゲン生合成酵素 (アロマターゼ) 阻害剤が広く用いられるのに対して子宮体癌ではその有用性は確立されておらず、より複雑なエストロゲン伝達経路の存在が疑われる。エストロゲン関連受容体 (ERR) は ER とよく似た構造を有するがエストロゲンのような強力なリガンドを持たないオーファン核内受容体として知られている。研究代表者はこれまでにこの ERR に注目し子宮体癌における発現や機能を明らかにしてきた。すなわち、子宮体癌では ERR α が高発現しており、これを抑制する系が細胞増殖やアポトーシス、遊走・浸潤能に関与することを *in vitro* および *in vivo* の系で示した。さらに ERR α が遊走・浸潤能に関与する背景には、がん細胞自身が産生する因子以外に間質から分泌される液性因子などのシグナルによる協調作用(癌-間質相互作用)が重要であり、ERR α がこの協調作用を介して TGF- β を誘導し上皮間葉転換現象を引き起こすことを独自に開発した共培養法により明らかにした。以上の結果から、ERR α は子宮体癌に対する標的として好適であると考えている (図 1)。

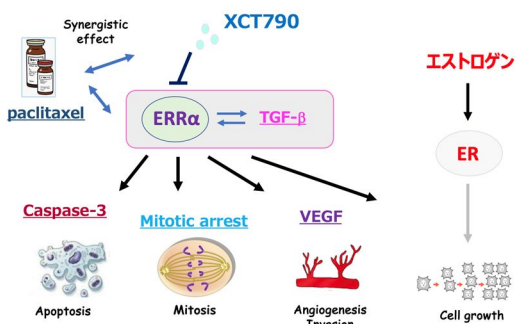


図1 子宮体癌におけるERR α を介した伝達機序の解明と新規治療法への分子基盤

これまでの検討から研究代表者らは、ERR α を介した系が上記のような抗腫瘍効果をもたらすのは、ER α 陰性培養細胞株においてのみであることを見出している。一方で、研究代表者らは ER α 発現陽性細胞では、ERR α は ER α がもたらすエストロゲン応答転写活性を抑制する証左も掴んでいる (業績#17 他、Watanabe A, et al, JCEM 2006)。このように、ER α のステータスにより ERR α が及ぼす作用が異なることは、子宮体癌個別化治療を確立する上で大変興味深い。また先述の TCGA Research Network による網羅的統合解析結果から、予後不良タイプでは ER α やプロゲステロン受容体 (PGR) の発現パターンが低下していることが明らかにされている (Nature, 2013)。そこで本研究では、ERR α および ER α の発現パターンを層別化し、サブタイプ分類と予後との関連について解析する。すでに ERR α 高発現症例では予後不良であることは先行研究で明らかであり、有益な結果を得られると期待できる (図 2)。ERR α がパクリタキセル感受性と関連性を示すことから、術後療法を決定する際のバイオマーカーとしての可能性について評価する。

また一方、子宮体癌予後不良タイプでは c-Myc が高発現していることが先述の遺伝子統合解析で見出されている (Nature, 2013)。c-Myc は iPS 細胞誘導のための初期化因子であるだけでなく、腫瘍化促進に深く関与する重要ながん遺伝子であり、古くから注目されてきた。癌細胞では酸素がある環境でも解糖系が進んで TCA サイクルだけでなく、嫌気性代謝が亢進していることが明らかにされている。c-Myc は解糖系代謝促進因子として重要な役割を果たすことが知られている一方、ERR α はミトコンドリア生合成や酸化的リン酸化などのエネルギー代謝に関わる因子であることが知られている。先行研究において ERR α が c-Myc の下流に存在する転写因子であるこ

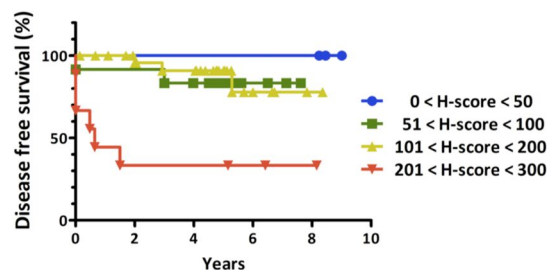


図2 ERR α 高発現は予後不良因子である

とが知られており (Cancer Cell, 2011) $ERR\alpha$ はエネルギー代謝・糖代謝とがんとの関連を明らかにするターゲットとしても期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、 $ERR\alpha$ がエストロゲン応答や薬剤感受性に及ぼす影響、 $ERR\alpha$ とがんの代謝異常との関連性、について明らかにすることで、個別化医療実現のための新規診断バイオマーカー開発や新たな治療および疾患予防アプローチを提案する。

3. 研究の方法

$ERR\alpha$ がエストロゲン応答や薬剤感受性に及ぼす影響

1. 各核内受容体発現強度に応じた層別化
免疫染色法を用いて、子宮体癌における $ERR\alpha$ および $ER\alpha$ の発現を明らかにする。発現強度に応じて、それぞれ層別化し、予後との関連性について解析する。
2. エストロゲン応答性の評価
エストロゲン関連応答配列をレポーターとしたルシフェラーゼアッセイを用いて、 $ERR\alpha$ あるいは $ER\alpha$ 過剰発現した条件下でのエストロゲン応答性を評価する。
3. 薬剤感受性に及ぼす影響についての基礎的検討
 $ERR\alpha$ ノックダウンでは G2/M 期停止を引き起こしたが同じ G2/M 期停止→アポトーシス誘導する作用を有するパクリタキセルとの併用効果を示している。G2/M 期停止機序の詳細について他の微小管作動薬(ノコダゾール、ビンクリスチンなど)との相違について検証する。 $ERR\alpha$ や $ER\alpha$ を過剰発現した条件下でのパクリタキセル感受性について細胞増殖アッセイを用いて評価する。
4. サブタイプ分類による薬剤抵抗性/感受性の解析
パクリタキセル併用療法を施行した群と非施行群について、 $ERR\alpha$ および $ER\alpha$ 発現強度によって層別化したサブタイプ分類を用いて予後との関連性を解析する。上記結果を得た上で前向き試験についても進めていく予定である。

$ERR\alpha$ とがんの代謝異常との関連性

1. $ERR\alpha$ が及ぼす糖、脂質代謝、エネルギー代謝への影響
子宮体癌細胞株に siRNA を導入し、ノックダウン(KD)実験を行う。mRNA-seq によるトランスクリプトーム解析を行い、解糖系とペントースリン酸系、TCA サイクル、脂肪酸酸化経路を構築する遺伝子群の発現について評価する。 $ERR\alpha$ KD による細胞のグルコースの取り込み、乳酸の産生・分泌、酸化リン酸化活性の変化について評価する。
2. c-Myc/ $ERR\alpha$ を介する系が子宮体癌腫瘍形成能に与える影響
Cre-loxP システムを用いてマウス子宮内膜に選択的に Myc を変異欠失/ノックインさせたマウスを作成し、腫瘍形成能について評価する。 $ERR\alpha$ の発現変化や解糖系代謝経路に關与する因子、血管新生能、浸潤能について評価する。 $ERR\alpha$ の inverse agonist である XCT790 や agonist と推定される tamoxifen を用いて抗腫瘍効果を評価する。

4. 研究成果

$ERR\alpha$ がエストロゲン応答や薬剤感受性に及ぼす影響

$ERR\alpha$ と $ER\alpha$ との発現レベルについては明らかな相関は認めなかった。 $ERR\alpha$ は子宮体癌細胞株においてエストロゲン応答を抑制する働きがあることを見出した。 $ER\alpha$ を介する系に対して $ERR\alpha$ は抑制的に作用するため、現在 $ER\alpha$ との間には何らかのクロストークが存在すると考えられる。また、 ERR がエストロゲン生合成酵素発現を誘導することから、エストロゲンシグナル伝達に關する作用が関連していることが示唆される。tamoxifen や XCT790 などの薬剤などの $ERR\alpha$ に対する機構を調べる中で、イソフラボンが $ERR\alpha$ を介した作用に影響を及ぼすことを見出した。とくにその中でも genistein が PR の発現レベルを上昇させることでプロゲステロン応答性を強化する可能性を示した。

$ERR\alpha$ とがんの代謝異常との関連性

$ERR\alpha$ を抑制する系を用いて解糖系代謝経路への關与を調べるため、メタボローム解析により化学療法抵抗性因子である新たな因子 X を得た。X は子宮体癌細胞で過剰発現し予後と関連する。低栄養環境におくことでプラチナ製剤への感受性に關連することも明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Mori T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Pathogenesis of Human Adenomyosis: Current Understanding and Its Association with Infertility	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 4057
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm11144057	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 Harada T, Taniguchi F, Kitajima M, Kitawaki J, Koga K, Momoeda M, Mori T, Murakami T, Narahara H, Osuga Y, Yamaguchi K.	4. 巻 48
2. 論文標題 Clinical practice guidelines for endometriosis in Japan (The 3rd edition).	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 2993-3044
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.15416.	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 Sugahara T, Tanaka Y, Hamaguchi M, Fujii M, Shimura K, Ogawa K, Mori T, Kusuki I, Fukui M, Kitawaki J.	4. 巻 87
2. 論文標題 Reduced innate lymphoid cells in the endometrium of women with endometriosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Reprod Immunol.	6. 最初と最後の頁 e13502
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/aji.13502.	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 Kokabu T, Masui K, Tarumi Y, Noguchi N, Aoyama K, Kataoka H, Matsushima H, Yoriki K, Shimizu D, Yamazaki H, Yamada K, Mori T.	4. 巻 14
2. 論文標題 3D-Image-Guided Multi-Catheter Interstitial Brachytherapy for Bulky and High-Risk Stage IIB-IVB Cervical Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1257
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14051257.	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 Kakibuchi A, Ito F, Kokabu T, Okimura H, Takaoka O, Mori T.	4. 巻 97
2. 論文標題 Robot-assisted laparoscopic hysterectomy for early-stage endometrial cancer with massive uterine leiomyomas: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Surg Case Rep	6. 最初と最後の頁 107473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijscr.2022.107473.	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 Tarumi Y, Mori T, Shimura K, Izumi Y, Okimura H, Kataoka H, Kokabu T, Ito F, Koshiba A, Khan KN, Kusuki I, Kitawaki J.	4. 巻 107
2. 論文標題 Progesterone Receptor Status of Epithelial Cells as a Predictive Marker for Postoperative Recurrence of Endometriosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab.	6. 最初と最後の頁 1552-1559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgac118.	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 Okimura H, Tanaka Y, Fujii M, Shimura K, Maeda E, Ito F, Khan KN, Nakamura Y, Mori T, Kitawaki J.	4. 巻 88
2. 論文標題 Changes in the proportion of regulatory T cell subpopulations during menstrual cycle and early pregnancy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Reprod Immunol.	6. 最初と最後の頁 e13636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.13636	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 Tanaka T, Yamashita S, Kuroboshi H, Kamibayashi J, Sugiura A, Yoriki K, Mori T, Tanaka K, Nagashima A, et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 Oncologic outcomes in elderly patients who underwent hysterectomy for endometrial cancer: a multi-institutional survey in Kinki District, Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 1084-1092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-022-02152-6	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 Kokabu T, Aoyama K, Tarumi Y, Kataoka H, Yoriki K, Mori T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Successful nedaplatin desensitization therapy in a patient with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A case report and literature review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gynecol Oncol Rep.	6. 最初と最後の頁 101065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gore.2022.101065	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 Yoriki K, Mori T, Aoyama K, Tarumi Y, Kataoka H, Kokabu T, Kitawaki J.	4. 巻 12
2. 論文標題 Genistein induces long-term expression of progesterone receptor regardless of estrogen receptor status and improves the prognosis of endometrial cancer patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 10303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-13842-6	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 Khan KN, Ogawa K, Iwasa K, Kuroboshi H, Okimura H, Koshiba A, Manabe E, Izumi M, Akira S, Kashi AM, Allahqoli L, Tahermanesh K, Matloobi M, Ramasauskaite D, Silkunas M, Cerniauskaite M, Tintara H, Klangsins S, Horiguchi G, Teramukai S, Sawa T, Fushiki S, Itoh K, Nakashima M, Fujishita A, Guo SW, Kitawaki J, Mori T.	4. 巻 45
2. 論文標題 A targeted educational programme improves fundamental knowledge of menstrual pain and endometriosis in young women: The Endometriosis Awareness Promotion Project	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reprod Biomed Online .	6. 最初と最後の頁 1216-1229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rbmo.2022.07.009.	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 Minami T, Tsuzuki Y, Tanaka Y, Kitawaki J, Mori T.	4. 巻 89
2. 論文標題 The Tpl2-MEK pathway plays a critical role in spheroid-cultured endometriotic stromal cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Am J Reprod Immunol .	6. 最初と最後の頁 e13689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.13689	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 Fujii M, Tanaka Y, Okimura H, Maeda E, Hamaguchi M, Fukui M, Kitawaki J, Mori T.	4. 巻 156
2. 論文標題 Decrease in activated regulatory T cell populations in the endometrium during ovulation in endometriosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Reprod Immunol.	6. 最初と最後の頁 103825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2023.103825	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 Shimura K, Tarumi Y, Fujii M, Ogawa K, Maeda E, Tanaka Y, Okimura H, Kataoka H, Takaoka O, Ito F, Koshiba A, Khan KN, Kusuki I, Kitawaki J, Mori T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Low-Nutrient Environment-Induced Changes in Inflammation, Cell Proliferation, and PGC-1 Expression in Stromal Cells with Ovarian Endometriosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Reprod Sci.	6. 最初と最後の頁 1094-1102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s43032-022-01089-5	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 Khan Khaleque N., Fujishita Akira, Kitajima Michio, Ishimaru Tadayuki, Ogawa Kanae, Koshiba Akemi, Mori Taisuke, Kitawaki Jo	4. 巻 86
2. 論文標題 Decreased occurrence of endometriosis in women with Chlamydia trachomatis infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Reproductive Immunology	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) 10.1111/aji.13498	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 Ito Fumitake, Kitamura Yoshihiro, Kokabu Tetsuya, Mori Taisuke, Kusuki Izumi, Kitawaki Jo	4. 巻 10
2. 論文標題 Primary ovarian leiomyoma associated with multiple uterine leiomyomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gynecology and Minimally Invasive Therapy	6. 最初と最後の頁 50 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/GMIT.GMIT_97_19	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 Tarumi Yosuke, Mori Taisuke, Okimura Hiroyuki, Maeda Eiko, Tanaka Yukiko, Kataoka Hisashi, Ito Fumitake, Koshiba Akemi, Kusuki Izumi, Kitawaki Jo	4. 巻 86
2. 論文標題 Interleukin 9 produced by helper T cells stimulates interleukin 8 expression in endometriosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Reproductive Immunology	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) 10.1111/aji.13380	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 Khan Khaleque N, Fujiishita Akira, Suematsu Takashi, Ogawa Kanae, Koshiba Akemi, Mori Taisuke, Itoh Kyoko, Teramukai Satoshi, Matsuda Katsuya, Nakashima Masahiro, Kitawaki Jo	4. 巻 36
2. 論文標題 An axonemal alteration in apical endometria of human adenomyosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 1574 ~ 1589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/humrep/deab090	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 Khan Khaleque N, Fujiishita Akira, Muto Hideki, Masumoto Hiroshi, Ogawa Kanae, Koshiba Akemi, Mori Taisuke, Itoh Kyoko, Teramukai Satoshi, Matsuda Katsuya, Nakashima Masahiro, Kitawaki Jo	4. 巻 264
2. 論文標題 Levofloxacin or gonadotropin releasing hormone agonist treatment decreases intrauterine microbial colonization in human endometriosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	6. 最初と最後の頁 103 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejogrb.2021.07.014	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 Waratani Miyoko, Ito Fumitake, Tanaka Yukiko, Mabuchi Aki, Mori Taisuke, Kitawaki Jo	4. 巻 47
2. 論文標題 Severe coronavirus disease pneumonia in a pregnant woman at 25 weeks' gestation: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1583 ~ 1588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14701	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
---------	---------