

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：12601  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2021～2023  
課題番号：21K09556  
研究課題名(和文) 咽頭嗽液のリキッドバイオプシーによる遺伝子パネル検査を用いた中咽頭癌治療最適化  
  
研究課題名(英文) Optimization of oropharyngeal cancer treatment using gene panel testing by liquid biopsy of pharyngeal rinse fluid.  
  
研究代表者  
齊藤 祐毅 (Saito, Yuki)  
  
東京大学・医学部附属病院・講師  
  
研究者番号：40611009  
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)：当初中咽頭癌の低侵襲化治療を嗽液からのリキッドバイオプシーを介して行おうとしていたが、COVID-19のパンデミックに伴い、感染リスク軽減の上から嗽液を貯留することが困難になった。そのため、研究対象を口腔がんに変更し、口腔がんの包括的ゲノムプロファイリングのデータベース解析を行ったところ、若年・女性・飲酒歴喫煙歴が少ないという症例群にTERTプロモーター変異が特徴的に分布していることを見出した。この事象を米国の遺伝子変異データからvalidationを行い、その後に自施設での手術検体でも同様な結果が得られ、口腔がんにおける新たなサブグループとなりえると考えた。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部扁平上皮癌のは飲酒・喫煙歴が多い高齢男性に多いことがよく知られていたが、口腔がんにおいて若年、女性発症が時折みられることは大きな謎とされていた。今回の研究成果はその発癌機構においてTCGAデータでは見過ごされていたTERTプロモーター変異が特徴的に分布していることを様々なデータから裏付けることができた。また治療開発としてもTERTプロモーター変異陽性口腔がんはCASP8, HRAS変異といった発癌遺伝子の頻度も多く、新規治療へつなげる基盤を作れたと考えている。

研究成果の概要(英文)：Initially, we attempted to provide minimally invasive treatment of oropharyngeal cancer via liquid biopsy from rinse fluid, but with the COVID-19 pandemic, it became difficult to store rinse fluid from the viewpoint of reducing the risk of infection. Therefore, we changed the research target to oral cancer and conducted a database analysis of comprehensive genome profiling of oral cancer, and found that TERT promoter mutations were characteristically distributed in the case group of young, female, and with a low history of alcohol consumption and smoking. We validated this event using U.S. gene mutation data and subsequently obtained similar results in surgical specimens from our own institution, suggesting a new subgroup of oral cancer patients.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：頭頸部癌 TERTプロモーター変異 口腔がん

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) は世界で 6 番目に多い癌腫であり、予後は必ずしも良好ではない。ヒトパピローマウイルス関連中咽頭がん (HPV-OPSCC) は先進国で増加しており、発症年齢が若く、放射線治療に対する感受性が高いことが知られている。

これとは対照的に、口腔扁平上皮がん (OCSCC) は HPV と関連することはほとんどなく、その予後は TNM 分類に大きな影響を与えない<sup>5</sup>。飲酒歴や喫煙歴のない若年者、特に女性における罹患率が増加しているにもかかわらず、若年 OCSCC の予後は依然として不明である。遺伝子変異研究は若年発症の OCSCC に焦点を当てており、TP53、CDKN2A、CASP8、NOTCH1、FAT1 がドライバー遺伝子変異として報告されている。

### 2. 研究の目的

米国では Cancer Genome Atlas (TCGA) プロジェクトに基づき、HNSCC の包括的なゲノムプロファイリング検査が開発されているが、アジアでの実臨床研究はまだ少ない。このような状況を打開するために、2019 年から日本で保険適用となった包括的がんゲノムプロファイリング検査後に使用する同意を得たがんゲノム先端治療センター (C-CAT) で後ろ向き観察研究を実施した。さらに、cbioportal.org を用いて HNSCC 遺伝子プロファイルの MSK MetTropism データを解析し、C-CAT のデータから導き出された結論の追加エビデンスを提供した。さらに、これらの包括的な遺伝子データベースの知見を裏付けるために、われわれの施設で口腔がん組織から特定の遺伝子変異とその臨床的意義を調べた。

### 3. 研究の方法

本研究は、C-CAT データベースに登録された HNSCC の臨床情報と遺伝子変異情報をレトロスペクティブに検討した実臨床研究である。日本では 2019 年から包括的ゲノムプロファイリングが保険適用されている。C-CAT は、国の方針に基づいて国立がん研究センター (NCC) 内に設置され、ゲノム医療に関する情報を全国的に収集・解析・提供し、その情報を適切に活用するための組織である。本研究は、当施設で倫理承認を受け (#2021341G、2022/2/17 承認) C-CAT の情報利用審査委員会に提出し、承認され、データの二次利用が許可された。

本研究で使用したゲノム情報は以下の通りである：

< ゲノム情報：ゲノム情報：検査結果に記載された遺伝子変化 < 臨床情報 > 患者基本情報：性別、年齢、がん種、初診日、患者背景、病理診断、喫煙歴 (有無) 飲酒歴、ECOG PS、多発がん (有無・活動性) がん種情報 (転移の有無) 生存確認日、死亡日、死因。

#### 包括的ゲノム検査

日本における包括的ゲノム・プロファイリングのための 2 つの検査法は、FoundationOne® CDx Cancer Genome Profile (F-One) と OncoGuide™ NCC Oncopanel System である。F-One パネルは腫瘍検体のみに基づいており、324 遺伝子の変異を検索した (補足表 1)。解析された遺伝子数は研究症例内で同じであるべきであり、TERT のプロモーター変異 (pTERT) は NCC Oncopanel System では解析されなかったため、本研究では F-One で検査されたもののみを解析に含めた。

C-CAT データから得られた遺伝子変異情報はすべて、アミノ酸変化およびコピー数変化を伴う非同義変異であった。得られた遺伝子変異のうち、バリエーション対立遺伝子頻度が 10% 以上のものを変異遺伝子としてリストアップした。遺伝子変異プロファイルは、cbioportal.org の OncoPrinter プラットフォーム (2022 年 8 月 9 日アクセス) を用いて可視化した。同時に、共起遺伝子情報と相互に排他的な遺伝子ペアの有意な組み合わせが同定された。

#### MSK MetTropism データの検証

Nguyen B ら 14 の MSK MetTropism からの包括的遺伝子プロファイリングデータを cbioportal.org 経由でダウンロードした。年齢、性別、原発部位、TMB、転移部位、観察期間、および予後は、Nguyen B らの報告で使用されたデータの結果として収集された臨床データの一部であった。アルコールとタバコの使用は、本研究のためにダウンロードされた臨床指標ではなかった。生存期間と遺伝子プロファイルの両方の情報を有する HNSCC 症例のみを対象とした。

#### 自施設 OCSCC コホート

上記の大規模データベースの知見を裏付けるため、2012 年から 2020 年までの 9 年間に前治療なしで根治手術を受け、術後経過が少なくとも 3 年間観察された OCSCC 患者を解析の対象とした。がん検体は、インフォームド・コンセントを得た後、新鮮凍結保存した。デジタル PCR により pTERT の C250T (c.1-146C>T) および C228T (c.1-124C>T) 変異を検索することにした。このレトロスペクティブなデータ解析は IRB の承認を得ている (#G2904-(9))。

使用したプローブは TERT C228T\_113 Assay (dHsaEXD72405942: Bio-Rad Laboratories, CA,

USA)と TERT C250T\_113 Assay (dHsaEXD46675715: Bio-Rad Laboratories CA, USA)で、Reaction Mixは ddPCR Supermix for Probes (Bio-Rad Laboratories, CA, USA)、80 mM EDTA、CviQIで調製し、1 ウェルあたり 20 ng の DNA をインプットした。Reaction Mix を調整した後、Automated Droplet Generator を用いて液滴を作成した。この液滴を T100 Thermal Cycler を用いて 50 サイクルの PCR を行い、PCR 後に QX200 Droplet Reader を用いて各液滴の蛍光シグナルを測定した。デジタル PCR は、上記の実験デザインに基づき、理研ジェネシス(理研ジェネシス株式会社、東京、日本)に依頼した。

#### 統計解析

全生存期間のエンドポイントは最終生存証明日または死亡日、観察開始日は初診日または原発巣の生検日とした。In-house OCSCC コホートでは、術後 (+ 術後治療) 最初の再発または死亡までの期間を RFS イベントとみなした。

項目ごとの比較には 2 検定または Fischer の正確検定を用いた。ボルケーノプロットは、多くの遺伝子ごとの変異頻度の比較を示すために、底が 2 の対数リスク比と底が 10 の負の対数 p 値を用いて作成した。平均余命の比較には、カプランマイヤー法に基づく生存曲線を用いた log-rank 検定を用いた。解析パッケージには R とそのコマンド入力プラットフォーム ezR[16]を用いた。グラフの可視化には Kaleidagraph ver 5.0 を用いた。

本研究で作成された C-CAT データは論文およびその補足データファイルで、MSK MetTropism データは cbiportal.org で公開されている。

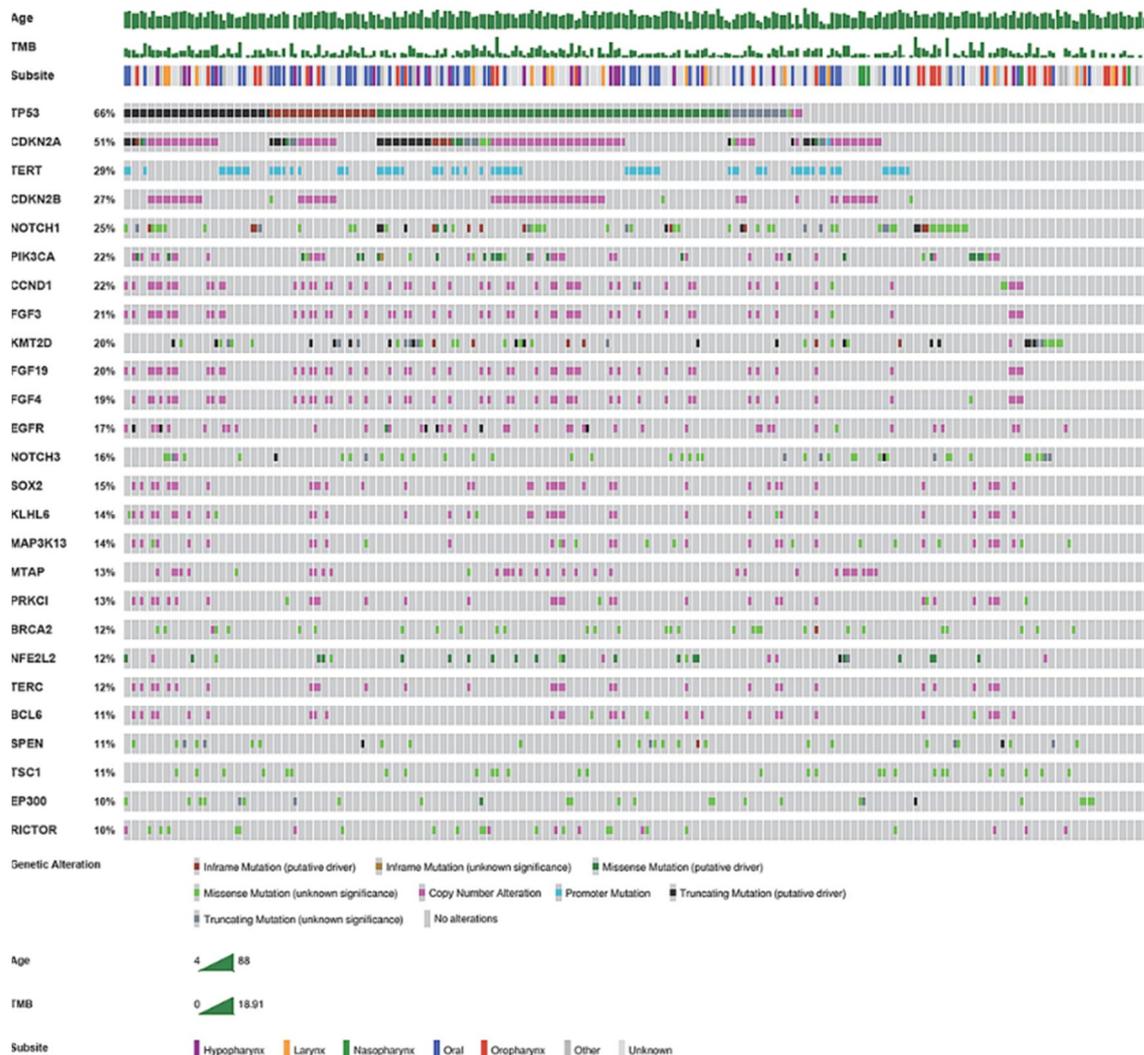
## 4 . 研究成果

### HNSCC のゲノムデータの抽出とその臨床プロファイル

2022 年 7 月 31 日現在、C-CAT データベースには 32,894 例の固形がん症例が登録されている。このうち、生存解析情報があり、F-One パネルで解析された 260 症例がこの解析のために選択された。検証データによると、2022 年 10 月 29 日現在、MSK MetTropism データベースには 25,775 例の固形がん症例が存在した。このうち 407 症例が生存期間解析を用いて HNSCC として登録された。さらに、根治目的で切除術を受け、術後放射線療法が適切に行われた OCSCC 患者 40 例が研究に含まれた。(図 1)。表 1 に、C-CAT の 260 例 (A)、MSK MetTropism の 407 例 (B) および院内 OCSCC コホートの 40 例 (C) の臨床変数を示す。C-CAT コホートと MSK MetTropism コホートは、人種差はあるものの、男女比、年齢、原発部位の分布において類似している。In-House のデータは OCSCC に限定されており、現在のコホートの大部分は男性 (85%) である。

### OncoPrinter による遺伝子変異プロファイルの可視化

C-CAT データから、本研究に含まれる 260 症例において、頻度 3%以上の遺伝子変化が合計 144 個見つかった (補足表 2)。最終的に、1854 個のミスセンス変異、1248 個のコピー数変異、320 個のナンセンス変異、129 個のフレームシフト変異、77 個のプロモーター変異を含む 3628 個の遺伝子変異を抽出することができた。変異情報も保存され、OncoPrinter を用いて意義不明の推定ドライバーを選択した。この研究では、26 の遺伝子が同定され、それらは選択された症例の 10%以上に認められた。年齢、腫瘍変異負荷 (TMB)、原発部位も変化とともに可視化された。C-



CAT データベースで最も頻繁に変化した遺伝子は TP53 (66%) であった。2 番目に頻度の高い変異は CDKN2A (51%) で、コピー数の変化を含んでいた。3 番目に頻度の高い変異は pTERT (29%) であった (図 2A)。pTERT と SOX2、PRKCL、TERC、KLHL6、BCL6、PIK3CA、MAP3K13 の変異は相互に排他的であることが同定された。

本研究では、MSK-MetTropism のデータから、選択された症例の 9% 以上に存在する 16 の遺伝子が発見された。TP53 は最も変異が多かった遺伝子であり (54%)、pTERT (29%) は 2 番目に変異が多かった。コピー数の変化があった CDKN2A (51%) は 3 番目に多い変異であった。

### pTERT 変異と臨床症状

pTERT 変異の特徴を明らかにするために、臨床的および遺伝的パラメーターと比較した (図 3A-L)。C-CAT のデータから、HNSCC 患者における pTERT 変異のサブグループは、野生型変異に比べて若く、女性に多く、アルコール摂取量、喫煙歴、第二原発がんが少ない。OCSCC 症例の大部分は pTERT 変異を有していた。この研究ではまた、TP53、HRAS、CASP8、GNAS、MEN1 における共通の遺伝子変化が同定され、一方、BCL6、MAP3K13、KEAP1、FGF12、CDKN2B の変化はあまり見られなかった。pTERT 変異病変の変異部位は、ほとんどがホットスポット (c. -124 C>T および c. -146 C>T) に位置していた。変異の分布を補足表 4 に示す。MSK-MetTropism のデータから、合計 145 症例で TERT 変異が発見され、そのうち 10 症例がミスセンス変異、1 症例がスプライス変異、134 症例がプロモーター変異であった。このうち 4 例では重複変異が発見された。MSK-MetTropism のデータでは、これらの変異はすべて TERT の変化として検討された。TERT 改変サブグループと TERT 野生型サブグループの年齢分布に有意差はなかった。ほとんどの OCSCC と 40 歳未満の患者に TERT 改変が認められ、TERT 改変サブグループでは女性とアジア人に多く認められた。本研究はまた、TP53、FAT1、CDKN2A、CASP8、HGF、PTPRD、CD274 における共通の遺伝子変化を同定し、SOX2、DCUN1D1、FOXA1、PIK3CA の変化は頻度が低かった。

### OCSCC における pTERT 変異の臨床的意義

OCSCC では pTERT 変異集団が豊富であることから、OCSCC における pTERT 変異の意義を調べた。この研究では、CCAT と MSK-MetTropism のデータを年齢、性別、遺伝子変異の情報と組み合わせた (図 4A)。その結果、pTERT 変異サブグループは野生型サブグループよりも若いことが判明した。合計すると、40 歳未満の患者 27 人のうち 21 人 (77.8%) が pTERT 遺伝子変異陽性であった。

た。女性は男性よりも多くの pTERT 変異サブグループを構成していた ( $p = 0.008$ 、図 4B)。遺伝的变化によると、TP53、CDKN2A、CD274、CASP8、HRAS、NOTCH1、PDCD1LG2 の変化が多く、RB1 と PTEN の変化は少なかった。

院内コホートにおける pTERT 変異の臨床的意義

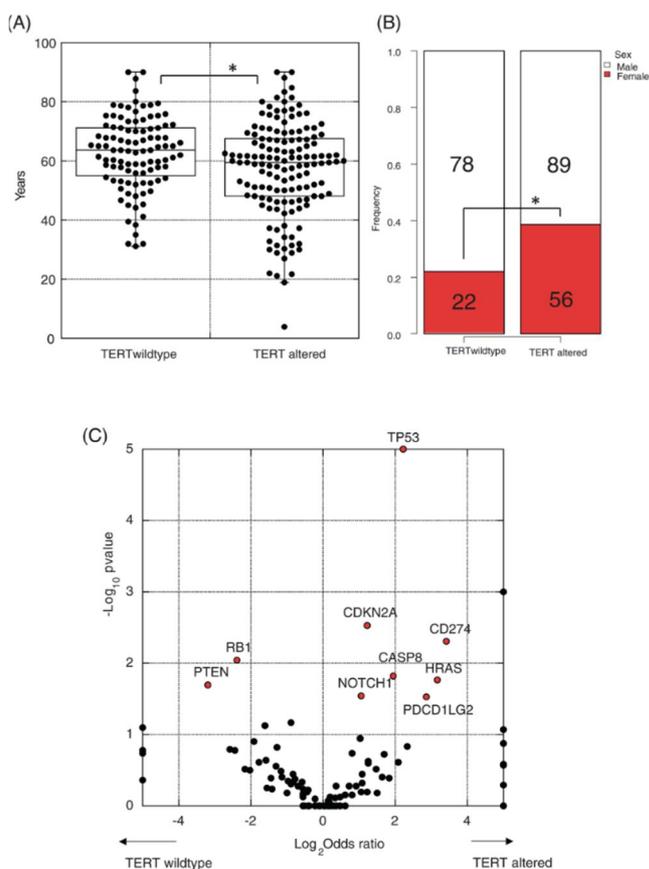
社内 40 症例における pTERT 変異の意義について検討した。ホットスポットの C250T および C228T 変異と野生型に分けて検討した。まず、pTERT 変異は 40 例中 20 例 (50%) に認められ、C250T 変異と C228T 変異は相互に排他的であった。

図 5A-0 に示すように、pTERT は若年患者および舌がんによく、一方、口底がんでは認められなかった。pTERT 変異はまた、T4 症例でより顕著であり、多量のアルコール摂取、喫煙歴、および 2 次原発がんの可能性が低いことと関連していた。pTERT 変異の有無では、年齢、性別、口腔内亜部位、T 分類、N 分類に有意差はなかった。さらに、単変量解析では、pTERT 変異症例は野生型症例よりも全生存期間において予後が良好な傾向にあった。

我々はさらに、相互に排他的な C250T 変異と C228T 変異について調査した：20 例の pTERT 変異のうち、7 例に C250T 変異があり、13 例に C228T 変異があった。C250T 変異は高年齢と関連し、全生存率で優れた傾向を示し、無再発生存率で統計学的に有意に優れていた。C228T 変異も C250T 変異も頸部リンパ節再発の原因とはならず、頸部リンパ節再発例はすべて TERT 野生型であった。C250T および C228T 変異に関する C-CAT および MSK MetTropism のデータでは、両データセットとも C228T よりも C250T の方が生存曲線が高かったが、その差は有意ではなかった。

本研究では、2 つの大規模がんデータベースと社内の OCSCC 患者コホートのデータを用いて、HNSCC のゲノムデータと臨床プロファイルを調査した。本研究で注目すべき所見の 1 つは、テロメラーゼ逆転写酵素をコードする pTERT 変異の頻度が高いことであった。C-CAT データベースでは、29% の症例に pTERT 変異が認められ、MSK-MetTropism データでは、35% の症例に pTERT 変異が認められた。pTERT 変異は、若年、女性性、低アルコール摂取、低喫煙歴など、いくつかの臨床的特徴と関連していた。pTERT 変異は TCGA データベースでは検索されておらず、これまで見過ごされてきた OCSCC における重要な遺伝子変異であると考えられる。

この研究の欠点の一つは、C-CAT と MSK-MetTropism のデータには遺伝子変異に関する情報しか含まれておらず、発現に関する情報が含まれていないことである。とはいえ、包括的なゲノム・プロファイリングはアジアではすでに確立されており、我々は TERT プロモーター変異の重要性も発見し、MSK-MetTropism データで検証した。この疾患が TERT プロモーター配列決定のような簡便な方法でスクリーニングできるという事実は、HPV-OPSCC が HNSCC とは異なる疾患概念と考えられているように、OCSCC における TERT プロモーター変異 (または TERT 陽性) という従来の HNSCC とは異なる新たな疾患概念を確立している。しかし、なぜ TERT 変異が口腔癌に多く発生するのかという臨床的疑問は依然として不明である。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Oyama Setsuko, Adachi-Katayama Maho, Okamoto Koh, Jin Chihiro, Yamamura Koji, Saito Yuki, Kanematsu Aoi, Otani Amato, Wakimoto Yuji, Oyabu Tatsunori, Jubishi Daisuke, Hashimoto Hideki, Harada Sohei, Okugawa Shu, Moriya Kyoji	4. 巻 1
2. 論文標題 Preseptal cellulitis with Streptococcus pyogenes complicated by streptococcal toxic shock syndrome: A case report and review of literature	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2023.04.001	査読の有無 無
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 Sakaguchi Yoshiki, Saito Yuki, Ando Mizuo, Yoshida Masafumi, Fukuoka Osamu, Kobayashi Kenya, Kubota Dai, Ohki Daisuke, Mizutani Hiroya, Niimi Keiko, Tsuji Yosuke, Fujishiro Mitsuhiro, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 1
2. 論文標題 Risk factors for incomplete resection with pharyngeal endoscopic submucosal dissection and long-term prognosis after resection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Surgical Endoscopy	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-022-09820-8	査読の有無 無
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 Sakai Toshihiko, Saito Yuki, Tateishi Yoko, Yamazawa Sho, Fukuoka Osamu, Kobayashi Kenya, Omura Go, Akashi Ken, Yoshida Masafumi, Ando Mizuo, Ebihara Yasuhiro, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 27
2. 論文標題 Tumor-stroma ratio can predict lymph-node metastasis in cT1/2N0 oral tongue squamous cell carcinoma independent of tumor budding grade	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1818 ~ 1827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-022-02249-y	査読の有無 無
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 Niwa Takayoshi, Konishi Takaaki, Sasahara Asako, Sato Ayaka, Morizono Arisa, Harada Mayumi, Nishioka Kotoe, Fukuoka Osamu, Makise Naohiro, Saito Yuki, Ando Mizuo, Yoshimoto Takako, Shikama Takeshi, Yamashita Satoshi, Tanabe Masahiko, Seto Yasuyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Subcutaneous axillary primary epithelioid hemangioendothelioma: report of a rare case	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-022-01521-7	査読の有無 無
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 Saito Yuki, Homma Akihiro, Kiyota Naomi, Tahara Makoto, Hanai Nobuhiro, Asakage Takahiro, Matsuura Kazuto, Ota Ichiro, Yokota Tomoya, Sano Daisuke, Kodaira Takeshi, Motegi Atsushi, Yasuda Koichi, Takahashi Shunji, Tanaka Kaoru, Onoe Takuma, Okano Susumu, Imamura Yoshinori, Ariizumi Yosuke, Hayashi Ryuichi	4. 巻 52
2. 論文標題 Human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 700 ~ 706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyac049	査読の有無 無
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 Togashi Takafumi, Sato Yukiko, Urano Makoto, Kajiwara Manami, Shimura Tomotaka, Fushimi Chihiro, Shimizu Akira, Okamoto Isaku, Okada Takuro, Suzuki Takayoshi, Imanishi Yoriyoshi, Watanabe Yoshihiro, Sakai Akihiro, Ebisumoto Koji, Sato Yuichiro, Honma Yoshitaka, Yamazaki Keisuke, Ueki Yushi, Hanazawa Toyoyuki, Saito Yuki	4. 巻 11
2. 論文標題 The Role of the EZH2 and H3K27me3 Expression as a Predictor of Clinical Outcomes in Salivary Duct Carcinoma Patients: A Large-Series Study With Emphasis on the Relevance to the Combined Androgen Blockade and HER2-Targeted Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.779882	査読の有無 無
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 Ishii Ryo, Ohkoshi Akira, Kiyota Naomi, Matsuura Kazuto, Yasuda Koichi, Imamura Yoshinori, Saito Yuki, Homma Akihiro, the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Head and Neck Cancer Study Group	4. 巻 52
2. 論文標題 Management of elderly patients with head and neck cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 313 ~ 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyac013	査読の有無 無
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 Imamura Yoshinori, Kiyota Naomi, Tahara Makoto, Hanai Nobuhiro, Asakage Takahiro, Matsuura Kazuto, Ota Ichiro, Saito Yuki, Sano Daisuke, Kodaira Takeshi, Motegi Atsushi, Yasuda Koichi, Takahashi Shunji, Yokota Tomoya, Okano Susumu, Tanaka Kaoru, Onoe Takuma, Ariizumi Yosuke, Homma Akihiro	4. 巻 52
2. 論文標題 Systemic therapy for salivary gland malignancy: current status and future perspectives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 293 ~ 302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyac008	査読の有無 無
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 Akashi Ken, Sakai Toshihiko, Fukuoka Osamu, Saito Yuki, Yoshida Masafumi, Ando Mizuo, Ito Takeshi, Murakami Yoshinori, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 12
2. 論文標題 Usefulness of circulating tumor DNA by targeting human papilloma virus-derived sequences as a biomarker in p16-positive oropharyngeal cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-04307-3	査読の有無 無
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
---------	---------