

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19450

研究課題名（和文）臓器線維症の新たな診断治療戦略：活性線維芽細胞のRIアブレーション

研究課題名（英文）New diagnostic and therapeutic strategy for organ fibrosis: Radionuclide ablation of active fibroblasts

研究代表者

樋口 隆弘 (Higuchi, Takahiro)

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：30739850

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：放射性ハロゲン標識FAPiの標識法と条件検討を進め、18F標識用FAPi前駆体および123/131I及び211At標識用FAPi前駆体の合成を完了、また125I-FAPiの製造に成功した。FAP発現陽性及び陰性細胞を利用してin vitroで125I-FAPiの標的結合活性を検討した結果、FAPに対する結合が認められることを確認した。また、組織線維症動物モデルとして、肝硬変モデルと肺線維症モデルの樹立に成功した。肺線維化モデルでは組織染色/Western Blottingで肺の繊維化を確認した。海外との共同研究により、FAP inhibitorをターゲットにした患者データの解析を実施している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新型コロナウイルス感染症では、状態が回復した後にも非特異的に肺組織内に線維化を来し、重篤な後遺症を残す症例がある。組織線維化の病態分子メカニズムは解明されつつあるが、未だ有効な治療薬は開発されておらず、内照射療法を用いたFAP標的セラノスティクスが画期的な治療戦略となる可能性がある。FAPiの高い標的的特異性と、飛程距離が非常に短い線を組み合わせる211At-FAPiによる治療は、正常組織への影響を最小限に抑えることが可能と考える。RIセラノスティクスによる組織線維症治療は未だ報告されておらず、この新たな治療法を確立できれば、線維症治療を飛躍的に発展させうる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We have completed synthesis of FAPi precursor for 18F labeling and FAPi precursors for 123/131I and 211At labeling, and have succeeded in production of 125I-FAPi. The target-binding activity of 125I-FAPi was examined in vitro using FAP-expressing positive and negative cells, and binding to FAP was confirmed. In addition, as animal models of tissue fibrosis, we succeeded in establishing a liver cirrhosis model and a pulmonary fibrosis model. In the pulmonary fibrosis model, fibrosis of the lung was confirmed by tissue staining/Western Blotting. Through collaboration with foreign countries, we are analyzing patient data targeting FAP inhibitor.

研究分野：核医学

キーワード：RI内照射療法 病的線維化 線維芽細胞活性化タンパク質 FAPi セラノスティクス

### 1. 研究開始当初の背景

申請者らは、これまでに主に放射性ハロゲンと様々な低分子化合物を用いて新規核医学診断薬、治療薬を開発してきた (Theranostics, 2020, 10:1-16., Front Oncol, 2019, 9:770., Theranostics, 2019, 9:1538-49. Bioorg Med Chem. 2019,27:3128-34. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45:999-1010.)。RI 内照射療法の最大の魅力は、セラノスティクスによる患者個別化治療である。最近では飛程距離が細胞数個分と短く、細胞殺傷効果の高い線も臨床応用され、病巣部位だけを特異的に叩く優れた治療が可能となつてはいるが、RI 内照射療法の適用は主としてがん治療に限定されている。

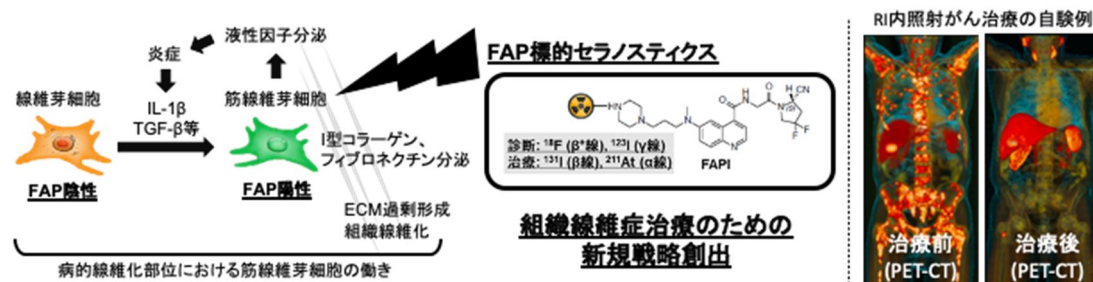
申請者らは、この優れた精密医療を他の疾患に応用できないか模索してきた。様々な慢性疾患における組織線維化は、臓器が機能不全に陥る主因であり、最近では、新型コロナウイルス感染症において、回復した後にも非特異的に肺組織が線維化し、重大な後遺症として懸念されている社会的背景がある。近年、筋線維芽細胞に選択的な細胞死を誘導することによって臓器線維化の進行を防ぎ、病的線維化を治療できる可能性が示唆された (Sci Transl Med, 2017, 9, eaal3765)。また、筋線維芽細胞を標的としたキメラ抗原受容体 (CAR) 発現 T 細胞療法により、マウス肥大型心筋症モデルにおける線維化巣の縮小効果が報告された (Nature, 2019, 573, 430-433)。これら社会的背景や近年の報告から、筋線維芽細胞を標的とした RI 内照射療法による組織線維症に対するセラノスティクスというこれまでにない線維症治療戦略の着想に至った。

### 2. 研究の目的

病的線維化は細胞外マトリックス (Extracellular Matrix: ECM) が過剰沈着し、正常組織を破壊して、重篤な臓器の機能不全をもたらす進行性かつ不可逆性の難治性病態である。心不全や肝硬変、間質性肺炎、腎不全、強皮症等、組織内に病的線維化を生じる疾患は数多く存在し、最近では、新型コロナウイルス感染症患者の中に、かなりの割合で治療後に肺線維症という器質的变化を生じることが報告されている (Int J Infect Dis. 2020, 16, S1201.)。そこで本研究は、**進行性の組織線維症に対する新しい診断治療戦略を切り開くことを目的とし、放射性同位元素 (RI) による内照射療法の可能性を検討する。**

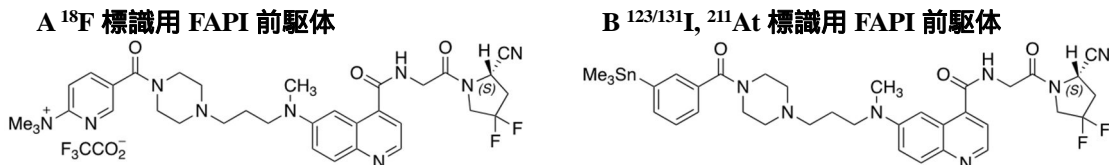
RI (ラジオアイソトープ) 内照射療法は、 $\gamma$  線放出 RI 標識薬を用いた画像診断を行い、患者毎に標的への集積性や線量分布を検証した後、 $\alpha$  線若しくは  $\beta$  線放出 RI 標識薬によって標的的特異的治療を行う。この診断と治療を併せたセラノスティクスにより、副作用が少なく QOL の高いがん治療が既に臨床現場で実証されている。病的線維化は、持続的に活性化された筋線維芽細胞が ECM リモデリングの他、液性因子分泌による上皮細胞の増殖・分化、炎症反応にも関わる等、組織線維化に決定的な役割を果たす。そこで、申請者らは筋線維芽細胞に着目し、特徴的な細胞表面マーカーである線維芽細胞活性化タンパク質 (Fibroblast Activation Protein: FAP) と強固に結合する放射性ハロゲン ( $^{18}\text{F}$ 、 $^{123/131}\text{I}$ 、 $^{211}\text{At}$ ) 標識 FAP inhibitor (FAPI) を開発する。これにより、全く新しい線維症治療戦略として **FAP 標的セラノスティクス** を提案する。

### 3. 研究の方法



#### 放射性ハロゲン標識 FAPI の合成

申請者らが過去に標識実績のある標識法を利用して前駆体を合成し、放射性ハロゲンを標識する。既に  $^{18}\text{F}$  標識には 1step 標識法を用いた標識前駆体 (下図 A) を、 $^{123/131}\text{I}$  及び  $^{211}\text{At}$  標識にはスズを用いた標識前駆体 (下図 B) をデザインし、合成に着手している。本プロジェクトでは、サイクロトロンで製造及び購入した放射性ハロゲンを用いて、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123/131}\text{I}$ 、 $^{211}\text{At}$ -FAPI を安定かつ高効率で標識合成するプロトコルを確立する。



#### In vitro 評価 (FAP 結合活性、血中安定性、細胞障害活性の検討)

組換え FAP タンパク質を用いて放射性ハロゲン標識 FAPI の結合活性を検討する。また、放射性ハロゲン標識 FAPI を血漿中で培養し、安定性を調べる。更に、FAP 発現細胞に対する細胞結合活性及び殺細胞効果を検討する。

#### In vivo 評価 (動物モデル作製、体内分布、PET・SPECT イメージング、治療実験)

プレオマイシンや四塩化炭素等、定法に従い線維症モデルを作製する。各放射性ハロゲン標識 FAPI を線維症モデルに投与して体内動態と標的集積性を検証すると同時に、化合物間の違いを比較検討する。小動物用イメージング装置を用いて  $^{18}\text{F}$  及び  $^{123}\text{I}$ -FAPI による PET、SPECT イメージングによる線維化組織イメージングを行う。更に、 $^{131}\text{I}$  及び  $^{211}\text{At}$ -FAPI による線維症の改善効果を調べる。

## 4. 研究成果

病的線維化は細胞外マトリックスが過剰沈着し、正常組織を破壊して重篤な臓器の機能不全をもたらす進行性かつ不可逆性の難治性病態である。病的線維化において、持続的に活性化された筋線維芽細胞は細胞外マトリックスリモデリングの他、液性因子分泌による上皮細胞の増殖・分化、炎症反応にも関わる等、組織線維化に決定的な役割を果たす。ラジオアイソトープ (RI) 内照射療法は、 $\gamma$  線放出 RI 標識薬を用いた画像診断を行い、患者毎に標的への集積性や線量分布を検証した後、 $\alpha$  線若しくは  $\beta$  線放出 RI 標識薬によって標的特異的治療を行う。この診断と治療を併せたセラノスティクスにより、副作用が少なく QOL の高いがん治療が既に臨床現場で実証されている。

申請者らは進行性の組織線維症に対する新しい診断治療戦略を切り開くことを目的とし、筋線維芽細胞に特徴的な細胞表面マーカーである線維芽細胞活性化タンパク質 (Fibroblast Activation Protein: FAP) と強固に結合する放射性ハロゲン ( $^{18}\text{F}$ 、 $^{123/131}\text{I}$ 、 $^{211}\text{At}$ ) 標識 FAP inhibitor (FAPI)を開発することを目指し、研究を実施した。

令和 3 年度は、放射性ハロゲン標識 FAPI の標識合成を進め、 $^{18}\text{F}$  標識用 FAPI 前駆体および  $^{123/131}\text{I}$  及び  $^{211}\text{At}$  標識用 FAPI 前駆体の合成を完了、また、 $^{125}\text{I}$ -FAPI の製造に成功した。得られた  $^{125}\text{I}$ -FAPI を利用して細胞結合実験を行い、 $^{125}\text{I}$ -FAPI が FAP 発現細胞に対して結合活性を有していることを確認した。更に実験動物モデルとして、四塩化炭素による肝臓線維化モデル (肝硬変モデル) の樹立を進め、それらの肝臓において線維化が起こっていることを確認した。

令和 4 年度は、昨年度に合成が完了した  $^{18}\text{F}$  標識用 FAPI 前駆体および  $^{123/131}\text{I}$  及び  $^{211}\text{At}$  標識用 FAPI 前駆体を利用して、 $^{18}\text{F}$  および  $^{123/131}\text{I}$ 、 $^{211}\text{At}$  での標識法と条件検討を行った。FAP 発現陽性及び陰性細胞を利用して、*in vitro* で  $^{125}\text{I}$ -FAPI の標的結合活性を検討した結果、FAP に対する結合が認められることを確認した。また、組織線維症実験動物モデルとして、肝硬変モデルと肺線維症モデルの作成条件検討を進め、樹立に成功した。プレオマイシンを用いて樹立した肺線維化モデルについて、組織染色および Western Blotting を行い、目的組織の肺においては炎症、間質の肥大化、コラーゲン・エラスチン等の ECM 発現、繊維化を確認した。

令和 5 年度は、 $^{18}\text{F}$  標識用 FAPI 前駆体および  $^{123/131}\text{I}$  標識用 FAPI 前駆体を利用して  $^{18}\text{F}$  および  $^{123/131}\text{I}$  の標識率向上のための条件改良を行った。また、組織線維症実験動物モデルとして、プレオマイシンおよび四塩化炭素による肺線維症モデルの安定的樹立を進めた。最終年度では各放射性ハロゲン標識 FAPI を線維症モデルに投与して体内動態と標的集積性を検証する予定であったが、量子科学技術研究開発機構・高崎量子応用研究所にある At-211 製造用サイクロトロンが稼働スケジュールの都合により本研究用の At-211 を充分量供給できなかったことから、最後の  $^{211}\text{At}$ -FAPI による線維症の改善効果の評価のみ、必要十分な匹数での検討を実施できなかった。一方、海外との共同研究により、FAP inhibitor をターゲットにした患者データの解析を実施している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件/うち国際共著 13件/うちオープンアクセス 13件）

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Serfling Sebastian E., Hartrampf Philipp E., Zhi Yingjun, Higuchi Takahiro, Rowe Steven P., Bundschuh Lena, Essler Markus, Buck Andreas K., Bundschuh Ralph Alexander, Werner Rudolf A. | 4. 巻<br>47              |
| 2. 論文標題<br>Interobserver Agreement Rates on Fibroblast Activation Protein Inhibitor-Directed Molecular Imaging and Therapy  | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Nuclear Medicine   | 6. 最初と最後の頁<br>512 ~ 516 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1097/RLU.0000000000004189  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kosmala Aleksander, Serfling Sebastian E., Dreher Niklas, Lindner Thomas, Schirbel Andreas, Lapa Constantin, Higuchi Takahiro, Buck Andreas K., Weich Alexander, Werner Rudolf A. | 4. 巻<br>14(11)            |
| 2. 論文標題<br>Associations between Normal Organs and Tumor Burden in Patients Imaged with Fibroblast Activation Protein Inhibitor-Directed Positron Emission Tomography                        | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Cancers   | 6. 最初と最後の頁<br>2609 ~ 2609 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/cancers14112609   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kosmala Aleksander, Serfling Sebastian E., Schloetelburg Wiebke, Lindner Thomas, Michalski Kerstin, Schirbel Andreas, Higuchi Takahiro, Hartrampf Philipp E., Buck Andreas K., Weich Alexander, Werner Rudolf A. | 4. 巻<br>48(1)         |
| 2. 論文標題<br>Impact of 68Ga-FAPI-04 PET/CT on Staging and Therapeutic Management in Patients With Digestive System Tumors  | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Nuclear Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>35 ~ 42 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1097/RLU.0000000000004480   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Weich Alexander, Higuchi Takahiro, Bundschuh Ralph A., Lapa Constantin, Serfling Sebastian E., Rowe Steven P., Pomper Martin G., Herrmann Ken, Buck Andreas K., Derlin Thorsten, Werner Rudolf A. | 4. 巻<br>24(4)           |
| 2. 論文標題<br>Training on Reporting and Data System (RADS) for Somatostatin-Receptor Targeted Molecular Imaging Can Reduce the Test Anxiety of Inexperienced Readers   | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Molecular Imaging and Biology   | 6. 最初と最後の頁<br>631 ~ 640 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s11307-022-01712-6  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Serfling Sebastian E., Lapa Constantin, Dreher Niklas, Hartrampf Philipp E., Rowe Steven P., Higuchi Takahiro, Schirbel Andreas, Weich Alexander, Hahner Stefanie, Fassnacht Martin, Buck Andreas K., Werner Rudolf A. | 4. 巻<br>24              |
| 2. 論文標題<br>Impact of Tumor Burden on Normal Organ Distribution in Patients Imaged with CXCR4-Targeted [68Ga]Ga-PentixaFor PET/CT   | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Molecular Imaging and Biology  | 6. 最初と最後の頁<br>659 ~ 665 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s11307-022-01717-1   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|   |                  |
|---|------------------|
| 1. 著者名<br>Werner RA, Habacha B, Luetje S, Bundschuh L, Higuchi T, Hartrampf P, Serfling SE, Derlin T, Lapa C, Buck AK, Essler M, Pienta KJ, Eisenberger MA, Markowski MC, Shinehouse L, AbdAllah R, Salavati A, Lodge MA, Pomper MG, Gorin MA, Bundschuh RA, Rowe SP. | 4. 巻<br>in press |
| 2. 論文標題<br>High SUVs Have More Robust Repeatability in Patients with Metastatic Prostate Cancer: Results from a Prospective Test-Retest Cohort Imaged with 18F-DCFPyL   | 5. 発行年<br>2022年  |
| 3. 雑誌名<br>Molecular Imaging   | 6. 最初と最後の頁<br>-  |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1155/2022/7056983  | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する     |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Werner Rudolf A., Pomper Martin G., Buck Andreas K., Rowe Steven P., Higuchi Takahiro | 4. 巻<br>52              |
| 2. 論文標題<br>SPECT and PET Radiotracers in Renal Imaging  | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Seminars in Nuclear Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>406 ~ 418 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1053/j.semnuclmed.2021.12.003                                    | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Bundschuh Ralph A., Luetje Susanne, Bundschuh Lena, Lapa Constantin, Higuchi Takahiro, Hartrampf Philipp E., Gorin Michael A., Kosmala Aleksander, Buck Andreas K., Pomper Martin G., Rowe Steven P., Essler Markus, Sheikh Gabriel T., Werner Rudolf A. | 4. 巻<br>48              |
| 2. 論文標題<br>High Interobserver Agreement on PSMA PET/CT Even in the Absence of Clinical Data  | 5. 発行年<br>2023年         |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Nuclear Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>207 ~ 212 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1097/RLU.0000000000004524   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Weich Alexander, Serfling Sebastian E., Yi Heqing, Buck Andreas K., Higuchi Takahiro, Werner Rudolf A. | 4. 巻<br>48(4)           |
| 2. 論文標題<br>Complete Remission Upon Peptide Receptor Radionuclide Therapy in a G2 Pancreatic Neuroendocrine Tumor | 5. 発行年<br>2023年         |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Nuclear Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>335 ~ 336 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1097/RLU.0000000000004537   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Weich Alexander, Serfling Sebastian E., Schloetelburg Wiebke, Higuchi Takahiro, Hartrampf Philipp E., Schirbel Andreas, Heinrich Marieke, Buck Andreas K., Rowe Steven P., Kosmala Aleksander, Werner Rudolf A. | 4. 巻<br>48(7)           |
| 2. 論文標題<br>Impact of CXCR4-Directed PET/CT on Staging and Proposed Oncologic Management in Patients With Digestive System Tumors  | 5. 発行年<br>2023年         |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Nuclear Medicine   | 6. 最初と最後の頁<br>586 ~ 593 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1097/RLU.0000000000004674  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kosmala Aleksander, Serfling Sebastian E., Michalski Kerstin, Lindner Thomas, Schirbel Andreas, Higuchi Takahiro, Hartrampf Philipp E., Derlin Thorsten, Buck Andreas K., Weich Alexander, Werner Rudolf A. | 4. 巻<br>50(10)            |
| 2. 論文標題<br>Molecular imaging of arterial fibroblast activation protein: association with calcified plaque burden and cardiovascular risk factors  | 5. 発行年<br>2023年           |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging  | 6. 最初と最後の頁<br>3011 ~ 3021 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00259-023-06245-w  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Higuchi Takahiro, Serfling Sebastian E., Leistner David M., Speer Thimoteus, Werner Rudolf A. | 4. 巻<br>in press    |
| 2. 論文標題<br>FAPI-PET in Cardiovascular Disease   | 5. 発行年<br>2024年     |
| 3. 雑誌名<br>Seminars in Nuclear Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>1 ~ 6 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1053/j.semnuclmed.2024.02.006  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する        |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Matsusaka Yohji, Werner Rudolf A., Serfling Sebastian E., Buck Andreas K., Kosmala Aleksander, Sasaki Takanori, Weich Alexander, Higuchi Takahiro | 4. 巻<br>26(2)           |
| 2. 論文標題<br>Evaluating the Patterns of FAPI Uptake in the Shoulder Joint: a Preliminary Study Comparing with FDG Uptake in Oncological Studies               | 5. 発行年<br>2024年         |
| 3. 雑誌名<br>Molecular Imaging and Biology   | 6. 最初と最後の頁<br>294 ~ 300 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s11307-023-01893-8  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

〔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<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                         | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)  | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 大島 康宏<br><br>(Ohshima Yasuhiro)<br><br>(00588676) | 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・高崎量子応用研究所 放射線生物応用研究部・主幹研究員<br><br><br>(82502) |    |
| 研究分担者 | 能勢 直子<br><br>(Nose Naoko)<br><br>(80642404)       | 岡山大学・医歯薬学域・助教<br><br><br>(15301)                                   |    |

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|-------|---------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 渡辺 茂樹<br><br>(Watanabe Shigeki) |                       |    |
| 研究協力者 | 明日 卓<br><br>(Akehi Masaru)      |                       |    |

#### 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     |            |                             |  |
|---------|-------------|------------|-----------------------------|--|
| ドイツ     | Wuerzburg大学 | Augsburg大学 | Goethe University Frankfurt |  |