

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08498

研究課題名(和文) microRNA-30dを指標とした心房細動の診断と治療に関する新規評価法の開発

研究課題名(英文) Development of new diagnostic methods for atrial fibrillation based on miR-30d as a biomarker

研究代表者

小野 克重 (Ono, Katsushige)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：40253778

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：不整脈の発生と維持にmiR-30dの発現増加には心筋細胞内のカルシウム(Ca)過負荷が原因であることも明らかにした。心房細動が持続すると頻拍によって細胞内Ca過負荷が生じ、一方ではK_{ACh}チャネルの発現を促進すると共に、もう一方ではmiR-30dの発現増加を介してK_{ACh}チャネルの発現を低下させるという機序も明示した。更に、細胞内Ca²⁺過負荷はCa²⁺依存性protein kinase Cの活性化を惹起し、同時にcalcineurin-NFAT系と独立してmiR-30dを制御するという新機序を発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不整脈の発生と維持には様々な因子が介在する。心房細動の発症には肺静脈心筋の自動能が関わり、その維持には心房筋の線維化と電気的性質の変性が関与する。本研究ではmicroRNA30d (miR-30d)のカリウムチャネルへの転写後制御がそのリモデリングの背景に位置することを明らかにしたものであり、またこのmiR-30dの発現増加には心筋細胞内のカルシウム(Ca)過負荷が原因であることも明らかにした。心房細動は高齢者に多発し、70歳以上では7人に1人が罹患する。その心房細動の発症とその予防に対してTargetとなる分子を見いだしたことは社会的に大きな意義を持つと言える。

研究成果の概要(英文)：In cardiomyocytes derived atrial fibrillation, MiR-30d was significantly upregulated in cardiomyocytes from AF patients, whereas the mRNA and protein levels of CACNA1C/Cav1.2 and KCNJ3/Kir3.1, postulated targets of miR-30d, were markedly reduced. KCNJ3/Kir3.1 expression was downregulated by transfection of the miR-30 precursor, concomitant with a reduction of the acetylcholine-sensitive inward-rectifier K⁺ current (I_{K,ACh}). KCNJ3/Kir3.1 (but not CACNA1C/Cav1.2) expression was enhanced by the knockdown of miR-30d. The Ca²⁺ ionophore, A23187, induced a dose-dependent upregulation of miR-30d, followed by the suppression of KCNJ3 mRNA expression. Blockade of protein kinase C signaling blunted the [Ca²⁺]_i-dependent downregulation of Kir3.1 via miR-30d.

研究分野：病態生理学

キーワード：心房細動 リモデリング I_{K,ACh} miR-30d

1. 研究開始当初の背景

microRNA は蛋白質をコードしていない約 22 塩基の成熟した RNA であり、特定の mRNA の 3' UTR などに結合して標的 mRNA の翻訳や分解を制御する。我々は近年、microRNA-30d (miR-30d) が心房細動を維持するヒト心房筋で発現が亢進し、心房筋の電気生理学的性質を担う重要なイオンチャネルであるアセチルコリン感受性 K^+ (K_{ACh}) チャネルの発現と機能を抑制することを見いだした。心房細動心房筋では心筋細胞の電気生理学的性質が変わり、心房細動が持続・慢性化する原因となる。これを心房細動の電气的リモデリングという。私共はこの電气的リモデリングの主原因の1つが miR-30d であることを突き止めた。更にこの miR-30d の発現増加には心筋細胞内のカルシウム(Ca)過負荷が原因であることも明らかにした。心房細動が持続すると頻拍によって細胞内 Ca 過負荷が生じ、一方では K_{ACh} チャネルの発現を促進すると共に、もう一方では miR-30d の発現増加を介して KAC チャネルの発現を低下させるという機序が作用しているのである。心房細動の持続は心筋の Ca 過負荷による Ca 心毒性を軽減するために活動電位持続時間を短縮させるが、その結果として不応期が短縮し、却って心房細動が持続するという負のスパイラルに陥ってしまった結果であると考えられる。その中心となるもの細胞内 Ca に起因する miR-30 であることを我々は明らかにした。本研究ではこの Ca^{2+} 過負荷がいかんにして転写後経路を経て心房筋のリモデリングに関わるかに関してその分子機序を明らかにされつつあるがその詳細は不明である。

2. 研究の目的

(1) ヒト心筋細胞(慢性心房細動を呈する患者の心房筋(右心耳))において、特定の microRNA とイオンチャネル、関連する trafficking 蛋白、更に発現の制御を担う転写因子との機能的連関を証明することを目的とする。microRNA をラット心筋細胞に導入し、更に特定の microRNA ノックアウトラット心筋細胞にパッチクランプ法を用いて microRNA 機能異常を電気生理学的に評価する。

(2) 不整脈の成因としての microRNA の機能はほとんど知られていない。私共は心房細動患者に特有と思われる microRNA の発現変化を preliminary データとして既に記録している。循環器領域では、心臓の発生や筋肥大、心不全等において、いくつかの microRNA の発現異常が存在することが報告されていた。その一方、microRNA が不整脈の病態機序として機能することは、今までほとんど報告されていない。私共は、不整脈、特に心房細動の持続、特にイオンチャネルのリモデリングに microRNA の発現異常が関わることを、世界のどのグループより先に解明して情報を発信したい。

(3) ヒト心筋を用いたイオンチャネルリモデリング研究は世界でも少ない。本邦では、心筋のイオンチャネル研究は専ら実験動物を用いて行われてきた。特に、microRNA の機能を評価したイオンチャネルの発現制御研究は、その対象が神経、平滑筋、心筋、骨格筋を問わず、一切認められない。一方、海外における心筋イオンチャネルと microRNA の研究は、2012 年 10 月 7 日時点で、13 報だけ報告されている。海外でのヒト心筋細胞を用いた研究は、心移植に伴う不要心筋(繊維性嚢胞症患者の心肺同時移植におけるレシピエント筋)を用いた報告が多い。本研究は本来なら開心術時に廃棄されるヒト心房筋細胞を用いて研究するであり、その結果は直接臨床に外挿されるための重要な意味をもつと考えられる。

(4) 心房細動と microRNA 機能を論じた報告は少数存在するが、microRNA の発現変化とイオンチャネルの発現変化を比較するだけであり、心房細動の発症とその維持に関わるイオンチャネルの転写活性を明らかにしたものはない。よって、心房細動を有する心筋の電気生理学的異常(イオンチャネル発現異常)、特に Na^+ チャネル($Na_v1.5$)、L 型 Ca^{2+} チャネル($Ca_v1.2$)、Ito チャネル($K_v4.3$)、および IK1 チャネル($Kir2.1$)、の 4 つの病態責任イオンチャネルの発現制御と microRNA の直接関与の証明は心房細動の病態の解明に大きく貢献する。

3. 研究の方法

(1) ヒト心房筋の全 RNA 回収とイオンチャネル関連遺伝子の解析

患者(家族)より文書によって同意を得られた患者から、開心術(あるいは該当手術時)において、体外循環回路にて体循環を維持する時に、大血管及び右心房に送血カニューレと脱血カニューレを設置する際に切除され通常は廃棄される数 mm の心房筋組織(右心耳他)を、標本として冷凍保存する。

(2) ヒト心房筋の microRNA の網羅的解析

Universal reference for microRNA research application note (ミルテニーバイオテク株式会社)に委託して、心房細動患者及び対照患者の心房筋組織より得られたサンプルの網羅的解析を行う。引き続き、多変量解析によって、イオンチャネル(あるいは関連蛋白)の増減と相関を示す microRNA を特定する。

(3) ヒト心房筋の全 RNA の網羅的解析

保存している全 RNA 標本を用いて、イオンチャネル遺伝子を含む全 mRNA の発現を DNA チップ法を用いて解析する。我々はラットに長期間電気刺激を加えてイオンチャネルのリモデリングを模したモデルを作成し、その全遺伝子発現の解析実験を通して同法の実験手技を既に獲得している。この方法を用いてヒト心房筋の全遺伝子(RNA)の発現を心房細動群と洞調律群の二群でそれぞれマッチングした 8 症例を比較して心房細動に特異的な遺伝子発現を同定する。

(4) 心房細動患者特有の発現変化を示す遺伝子の特定

イオンチャネル関連遺伝子 (Na^+ チャネル($Na_v1.5$)、L 型 Ca^{2+} チャネル($Ca_v1.2$)、Ito チャ

ネル(Kv4.3)、および I_{K1} チャネル(Kir2.1) 転写因子関連遺伝子、及びマイクロRNA の発現を心房細動群と洞調律群間で比較し、コンピューター探索ソフトウェアを用いて 2 群間で有意に発現が異なり、かつ転写制御と発現の関連の強い遺伝子 (RNA 干渉とマイクロRNA) 同定する。同遺伝子は RT-PCR 法を用いて心房細動心筋に発現することを再確認する。

(5) 心筋細胞への microRNA 導入とパッチクランプ法

組み換えアデノウイルス、及びリポフェクトアミンを用いた microRNA のラット心筋細胞への導入。遺伝子導入心筋細胞の全 RNA を抽出後に RT-PCR 法を用いて、導入 microRNA と目的 RNA (イオンチャネル、転写因子、分子シャペロン等) の発現を確認する。遺伝子導入心筋細胞にパッチクランプ法を用いて、電気生理学的に細胞膜電流の変化を評価する。具体的には、導入 microRNA の発現と標的イオンチャネル (転写因子、分子シャペロン等) の機能的発現連関を明らかにして、持続性心房細動に伴うイオンチャネルの発現増減 (リモデリング) が特定 microRNA によって制御されていることを証明する。

4. 研究成果

(1) ヒト心房筋に発現する microRNA の同定と心房細動の発現制御

ヒト心房筋の microRNA 発現プロファイルを得て、その発現に及ぼす心房細動 (持続性心房細動) の影響を解析した (図 1)。機能が明らかでない microRNA を除き、図 1 で示される 39 microRNA が有意に増減することを示した。このうち、miR-30d, miR-100, miR-652, miR-30a 等のこれまでに心機能が不明であった多くの microRNA の新たな作用に焦点があてられた。

(2) 明らかにされた 39 microRNA のすべてに関して In Silico に心筋イオンチャネル 20 種との相互作用の有無が検討された。この過程を経て microRNA-30d (miR-30d) のみがイオンチャネルと相互作用を示す可能が示唆された。その候補イオンチャネルは、アセチルコリン感受性カリウムチャネル ($I_{K,ACh}$ チャネル) であり、この $I_{K,ACh}$ チャネルへの interaction の機能解析のため、ラット心筋の $I_{K,ACh}$ チャネル電流に対する miR-30d の効果をパッチクランプ法で確認した (図 2)。その結果、miR-30d の過剰発現細胞では $I_{K,ACh}$ チャネル電流が有意に低下することが示された。なお、ラット $I_{K,ACh}$ チャネルの分子構造とヒト $I_{K,ACh}$ チャネルの分子構造は miR-30d 作用部を含め、高い相同性を有することが確認済みである。

(3) miR-30d の発現機構

心筋細胞の miR-30d 発現機構のシグナルを明らかにするため、心房細動発症時の心筋細胞ストレス、すなわち細胞内 Ca 過負荷を再現して、その結果、miR-30d は発現が増加するか否かの確認を行った (図 3)。カルシウムイオノフォア (A23187) を作用させると心筋細胞内で miR-30d が有意に増加し (図 3 上段)、この増加は転写因子 NFAT を介さない新規メカニズムであることが示唆された (図 3 下段)。なお、転写因子 NFAT を阻害しても同様に miR-30d が減少す

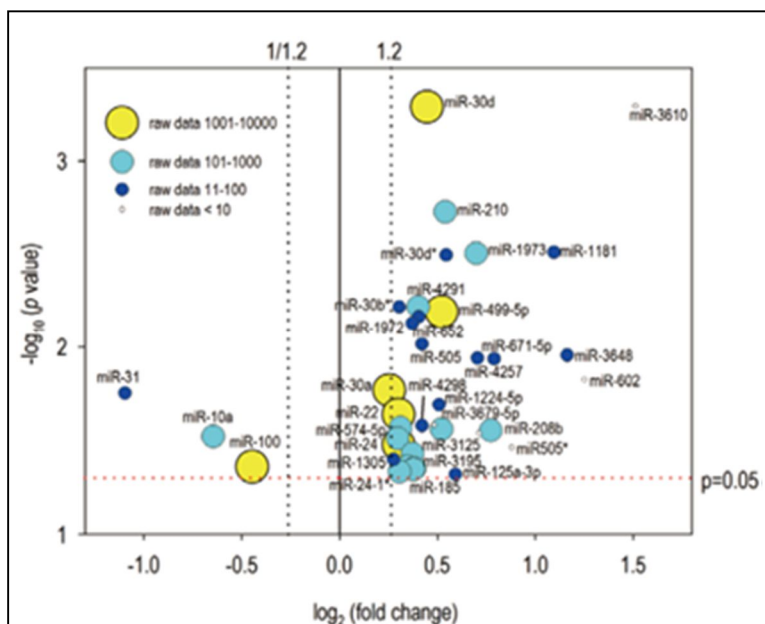


図 1 ヒト心房細動心筋にて発現が有意に変化したマイクロ RNA 群の volcano plot。x 軸は変化倍数 (\log_2 値)。y 軸は p 値 ($-\log_{10}$ 値)。円の大きさは発現量の多寡を示す。

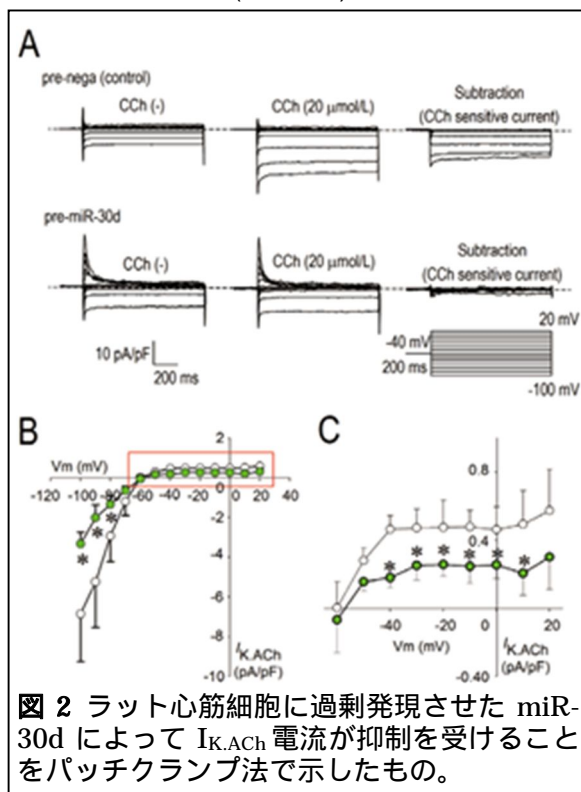


図 2 ラット心筋細胞に過剰発現させた miR-30d によって $I_{K,ACh}$ 電流が抑制を受けることをパッチクランプ法で示したもの。

ることも明らかになった。この NFAT を介する転写前制御は miR-30-d を介する転写後制御と連動して作用することも明らかにされた。(4) miR-30d 過剰発現(miR-30d Tg)ラットを作成した: 同ラットの founder(F0)の雌 1 匹の作成に成功した。よって miR-30d の過剰発現が胎生致死とならないことが証明された。F0 雌、及び F0 雄を複数匹作成し、miR-30d Tg F1 を樹立した。この作成はミルテニバイオテック株式会社に受託しており、同作成の進行と、同社から引き継いだ F1 ラットの作成と維持を進めた。Wistar ラットを用いた予備実験で我々は血中に miR-30d が存在し、その発現が心房細動誘発刺激 (NE & AngII) で増大することを確認した。同手法を用いて、1) miR-30d 過剰発現ラットの血中 miR-30d を測定し、その値が組織 miR-30d とどの程度相関するか検討した。さらに、2) 血中 miR-30d と心房筋アセチルコリン感受性 K^+ チャネル電流 ($I_{K,ACh}$) がどの程度相関するか検討した。更に、血中 miR-30d と心房筋 $I_{K,ACh}$ が逆相関することを証明した。私共は Wistar ラットを用いて食道電気ペーシング法によって心房細動を誘発しそれを評価する技術を予備実験によって確立しているが、この方法を用いて miR-30d Tg ラットに様々な心房細動誘発刺激(NE, AngII, ET, PKC 賦活剤)を慢性投与し、対照ラットと比べて miR-30d Tg がどの程度心房細動の誘発率と持続率が低下しているかを確認し、誘発刺激による血中 miR-30d 調節機構の有無を含めて心房細動基

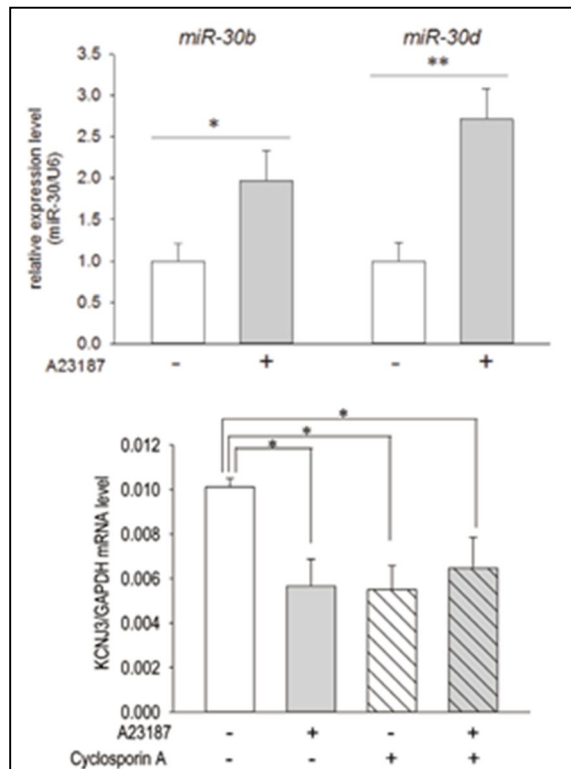


図3 心房筋に Ca^{2+} を過負荷すると miR-30d が過剰発現し(上段) $I_{K,ACh}$ チャネルの発現抑制は細胞内 Ca^{2+} の過負荷で生じるがその減少は転写因子 NFAT の作用を介さないことを示す In Vitro 実験結果(下段)

質の形成に関わる miR-30d の重要性を確認する予定であった、動物の不具合で本実験は達成できなかった。更に、miR-30d Tg ラットの心房筋細胞の単離とパッチクランプ法で miR-30d ラット心房筋の $I_{K,ACh}$ を記録し、引き続き培養細胞に対し、心房細動誘発刺激(NE, AngII, ET, PKC 賦活剤)を添加した後に $I_{K,ACh}$ を記録し、誘発刺激による miR-30d 制御の程度と $I_{K,ACh}$ の電流密度の比較を通して心房細動の誘発率(持続時間)と細胞レベルの $I_{K,ACh}$ の電流密度の相関を解析を試みた。miR-30d を主体とする心房細動のリモデリングが心房細動の誘発率と持続時間を制御することを電気生理学的に証明するためのものである。私共は不整脈発現に関わる microRNA (蛋白質をコードしていない約 22 塩基の成熟した RNA)として microRNA-30d (miR-30d)が心房細動を持続するヒト心房筋で発現が亢進し、心房筋の電気生理学的性質を担う重要なイオンチャネルであるアセチルコリン感受性 K^+ (K_{ACh})チャネルの発現と機能を抑制するという仮説を立てている。心房細動心房筋では心筋細胞の電気生理学的性質が変わり、心房細動が持続・慢性化する原因となる。これを心房細動の電气的リモデリングという。私共はこの電气的リモデリングの主原因の1つが miR-30d であることを突き止めた。更にこの miR-30d の発現増加には心筋細胞内のカルシウム (Ca^{2+}) 過負荷が原因であることも明らかにした。心房細動が持続すると頻拍によって細胞内 Ca 過負荷が生じ、一方では K_{ACh} チャネルの発現を促進すると共に、もう一方では miR-30d の発現増加を介して K_{ACh} チャネルの発現を低下させるという機序が作用しているのである。心房細動の持続は心筋の Ca^{2+} 過負荷による Ca^{2+} 心毒性を軽減するために活動電位持続時間を短縮させるが、その結果として不応期が短縮し、却って心房細動が持続するという負のスパイラルに陥ってしまった結果であると考えられる。その中心となるものは細胞内 Ca^{2+} に起因する miR-30 であることを私共は再度、明らかにした。さらに本研究ではこの Ca^{2+} 過負荷がいかんにして転写後経路を経て心房筋のリモデリングに関わる分子機序を明らかにした。すなわち、細胞内 Ca^{2+} 過負荷は Ca^{2+} 依存性プロテインキナーゼ C (PKCa) の活性上昇を来し、その結果 miR-30d の過剰発現が K_{ACh} チャネルの発現を抑制するという、新規催不整脈メカニズムを明らかにした。心房細動心房筋では心筋細胞の電気生理学的性質が変わり、心房細動が持続・慢性化する原因となる。これを心房細動の電气的リモデリングという。私共はこの電气的リモデリングの主原因の1つが miR-30d であることを突き止めた。microRNA は蛋白質をコードしていない約 22 塩基の成熟した RNA であり、特定の mRNA の 3' UTR などに結合して標的 mRNA の翻訳や分解を制御する。私共は近年、microRNA-30d (miR-30d)が心房細動を持続するヒト心房筋で発現が亢進し、心房筋の電気生理学的性質を担う重要なイオンチャネルであるアセチルコリン感受性 K^+ (K_{ACh})チャネルの発現と機能を抑制することを見いだした。更にこの miR-30d の発現増加には心筋細胞内のカルシウム (Ca) 過負荷が原因であることも明らかにした。心房細動が持続すると頻拍によって細胞内 Ca 過負荷が生じ、一方では K_{ACh} チャネルの発現を促進すると共に、

もう一方では miR-30d の発現増加を介して KAC チャンネル の発現を低下させるという機序が作用しているのである。心房細動の持続は心筋の Ca 過負荷による Ca 心毒性を軽減するために活動電位持続時間を短縮させるが、その結果として不応期が短縮し、却って心房細動が持続するという負のスパイラルに陥ってしまった結果であると考えられる。その中心となるものは胞内 Ca に起因する miR-30 であることを我々は明らかにした。加えて、本研究ではこの Ca²⁺過負荷がいかにして転写後経路を経て心房筋のリモデリングに関わるかに関してその分子機序を明らかにした。その結果、細胞内 Ca²⁺過負荷は Ca²⁺依存性 protein kinase C の活性化を惹起し、同時に calcineurin-NFAT 系と独立して miR-30d を制御するという新機序を発見した。食道電

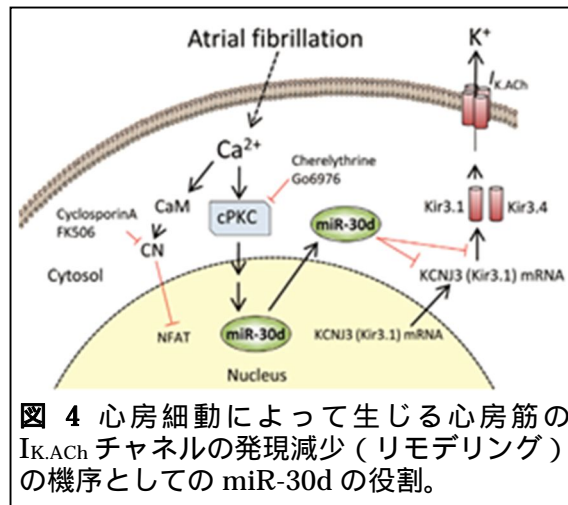


図 4 心房細動によって生じる心房筋の I_{K,ACh} チャンネルの発現減少 (リモデリング) の機序としての miR-30d の役割。

気ペーシング法によって心房細動を誘発しそれを評価する技術を用いて miR-30d Tg ラットに様々な心房細動誘発刺激 (NE, AngII, ET, PKC 賦活剤) を慢性投与し、対照ラットと比べて miR-30d Tg がどの程度心房細動の誘発率と持続率が低下しているかを確認し、誘発刺激による血中 miR-30d 調節機構の有無を含めて心房細動基質の形成に関わる miR-30d の重要性を確認する予定であったが、前述の通り、遺伝子改変動物はこの実験に用いることができなかった。数々の試行にもかかわらず、miR-30d の過剰発現が胎生致死となる確率は高く、実験に用いることのできる個体を十分確保することが困難であったことがその原因である。少数の miR-30d の過剰発現ラットの心房筋細胞の単離とパッチクランプ法で miR-30d ラット心房筋の I_{K,ACh} を記録し、引き続き培養細胞に対し、心房細動誘発刺激 (NE, AngII, ET, PKC 賦活剤) を添加した後に I_{K,ACh} を記録し、誘発刺激による miR-30d 制御の程度と I_{K,ACh} の電流密度の比較を通して心房細動の誘発率 (持続時間) と細胞レベルの I_{K,ACh} の電流密度の相関を解析する試みは不十分なデータしか得られず、miR-30d を主体とする心房細動のリモデリングが心房細動の誘発率と持続時間を制御することを電気生理学的に証明するには至らなかった。可能であるなら、今後は出生後に miR-30d の過剰発現ラットの作成を行い、上記の証明を実施したい。さらに、miR-30d 関連遺伝子をイオンチャンネルのみならず、受容体と細胞内シグナル系に発展させ、miR-30d 依存性心筋機能の解明を今後の研究目標としている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Liu Yangong, Wang Pu, Ma Fangfang, Zheng Mingqi, Liu Gang, Kume Shinichiro, Kurokawa Tatsuki, Ono Katsushige	4. 巻 69
2. 論文標題 Asparagine-linked glycosylation modifies voltage-dependent gating properties of Cav3.1-T-type Ca ²⁺ channel	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 335 ~ 343
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi.org/10.1007/s12576-018-0650-4	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 Liu Yangong, Iwano Tomohiro, Ma Fangfang, Wang Pu, Wang Yan, Zheng Mingqi, Liu Gang, Ono Katsushige	4. 巻 26
2. 論文標題 Short- and long-term roles of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate PIP ₂ on Cav3.1- and Cav3.2-T-type calcium channel current	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathophysiology	6. 最初と最後の頁 31 ~ 38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi.org/10.1016/j.pathophys.2018.12.001	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 Morishima M1, Iwata E, Nakada C, Tsukamoto Y, Takanari H, Miyamoto S, Moriyama M, Ono K.	4. 巻 80(6)
2. 論文標題 Atrial Fibrillation-Mediated Upregulation of miR-30d Regulates Myocardial Electrical Remodeling of the G-Protein-Gated K(+) Channel, IK.ACh.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circ j	6. 最初と最後の頁 1346-1355
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-15-1276.	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 Masuda K, Takanari H, Morishima M, Ma F, Wang Y, Takahashi N, Ono K.	4. 巻 Jan 13
2. 論文標題 Testosterone-mediated upregulation of delayed rectifier potassium channel in cardiomyocytes causes abbreviation of QT intervals in rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12576-017-0590-4.	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 ishima M, Iwata E, Nakada C, Tsukamoto Y, Takanari H, Miyamoto S, Moriyama M, Ono K.	4. 巻 80
2. 論文標題 Atrial Fibrillation-Mediated Upregulation of miR-30d Regulates Myocardial Electrical Remodeling of the G-Protein-Gated K(+) Channel, IK.ACh.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1346-1355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1253/circj.CJ-15-1276. Epub 2016 May 13.	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4件

1. 著者名 小野克重	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メディカルビュー社	5. 総ページ数 215
3. 書名 不整脈2017	

1. 著者名 小野克重	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 215
3. 書名 循環器科の心電図	

1. 著者名 小野克重	4. 発行年 2018年
2. 出版社 西村書店	5. 総ページ数 1337
3. 書名 口ス医療栄養学大事典	

1. 著者名 小野克重	4. 発行年 2019年
2. 出版社 講談社	5. 総ページ数 277
3. 書名 栄養科学シリーズNEXT 栄養解剖生理学	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----