

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03614

研究課題名(和文) 早期誘導遺伝子の転写スイッチを担うタンパク質複合体の立体構造解析

研究課題名(英文) Functional Analyses of epigenetic molecules associated with early induced transcription factors in angiogenesis

研究代表者

神吉 康晴 (KANKI, YASUHARU)

東京大学・アイソトープ総合センター・助教

研究者番号：00534869

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、生理的な血管新生を阻害せず、悪性固形腫瘍増大や進展に関する病的血管新生を阻害する薬剤の候補分子を同定することを目的として開始した。ヒト血管内皮細胞に血管内皮増殖因子を刺激した際のマルチオミクス解析から、PTIP、PCGF3という2つのエピゲノム修飾関連分子を標的候補として見出した。Pcgf3に関して、血管内皮細胞特異的ノックアウトマウスを作成したところ、血管新生が阻害される結果となった。本研究は、血管新生における世界初のエピゲノム関連因子を同定したばかりでなく、その阻害はin vivoでも血管新生を阻害する結果となり、将来の創薬候補として期待される成果となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果により、遺伝子の一過性の転写に抑制系タンパク質複合体PRC1.3の関与があるという従来にない機構を示すことができ、この点において学術的意義の高い研究となった。一方で、生理的な血管新生を阻害せず、病的血管新生を阻害する候補となるエピゲノム関連因子を同定した。現在、臨床では抗血管新生阻害薬は抗がん剤のみならず、糖尿病性網膜症、加齢黄斑変性症など、多岐にわたる。悪性腫瘍や生活習慣病悪化によるQOLの低下が、医療経済の圧迫の要因の一つであることを鑑みると、本研究結果を生かした創薬は、わが国だけではなく、他の先進国でもインパクトのある結果となる。

研究成果の概要(英文)：This study was initiated with the aim of identifying candidate molecules of new drugs that do not inhibit physiological angiogenesis but inhibit pathological angiogenesis involved in malignant solid tumor growth and progression. Based on multi-omics analysis of human vascular endothelial cells stimulated with vascular endothelial growth factor (VEGF), we identified two epigenomic modification-related molecules, PTIP and PCGF3, as candidate targets. Next, we generated vascular endothelial cell-specific Pcgf3 knockout mice, which resulted in the inhibition of angiogenesis. This study not only identified the first epigenome-associated factor in angiogenesis, but its inhibition also resulted in reduction of angiogenesis in vivo, making it a promising candidate for future anti-angiogenic drugs.

研究分野：血管生物学

キーワード：血管新生 エピジェネティクス VEGF

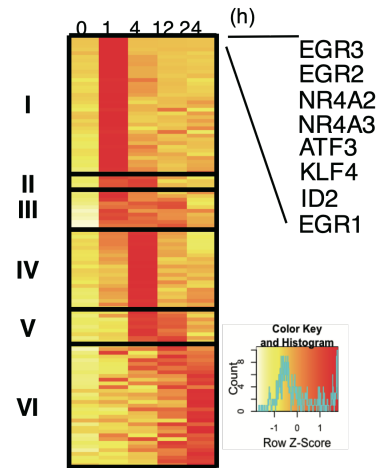
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 先進国の死因の上位を占める悪性新生物、脳血管疾患、心血管疾患などはいずれも、血管がその病態に深く関与しており、血管の生理学、病理学を分子レベルで理解することは、基礎医学、臨床医学のみならず、医療経済的にも重要である。中でも、「血管新生」は発生初期では非常に重要であり、また成人以降も創傷治癒の過程で必須である。ところが、この血管新生は常に適切な量で調節されていなければならないが、血管新生が異常に亢進することで、悪性固形腫瘍の増大、糖尿病性網膜症、などの重篤な病態を引き起こす。そのため、臨床では血管新生阻害薬が抗がん剤、糖尿病性網膜症、加齢黄斑変性症などの治療に用いられているが、現在使用されている血管新生阻害薬は生理的な血管新生をも阻害するために、臨床的には問題がある。そこで、本研究では、生理的な血管新生に影響を与えずに、病的な過剰血管新生のみに影響を与える分子を同定し、その阻害薬候補を抽出することを目的として開始した。

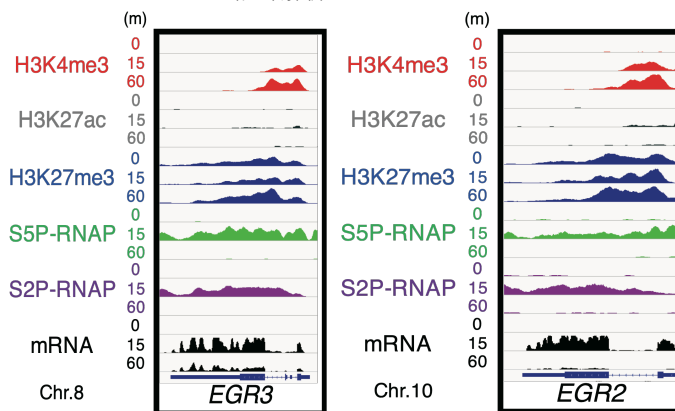
(2) これまでに、申請者らはマイクロアレイと次世代シーケンサーを用いた網羅的解析から、血管発生、恒常性維持、病的内皮細胞への移行、という3つの観点で研究を行ってきた (Kanki Y et al 2011 *EMBO J*, 2011 *MCB*, 2017 *Nucleic Acids Res*, など)。特に血管新生という視点においては、血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial cell growth factor; 以下 VEGF) が重要であり、その下流シグナル解析を長年にわたり行っている。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (Human Umbilical Vein Endothelial Cells; 以下 HUVECs) に VEGF を作用させる実験系は、*in vitro* の血管新生を研究する際に広く用いられている実験系であり、まず、VEGF を作用させた際の経時的なマイクロアレイ解析を行った。この結果、腫瘍血管新生に重要だと我々の研究室で提唱した EGR3 (Suehiro JI et al 2010 *Blood*)、EGR2、NR4A3 や NR4A2 など早期誘導転写因子群が刺激後1時間で上昇し、その後、発現は落ちていくことが分かった (図1)。これら遺伝子はノックダウンにより血管新生を顕著に抑制することから、高濃度 VEGF 刺激下の重要転写因子と考えられる。そして、これら転写因子は発生期における生理的な血管新生においては主要な役割を担っていない。つまり、これら転写因子の発現誘導のみを特異的に抑制するエピゲノム機構を解明することで、生理的血管新生には影響を与えずに、病的血管新生を抑制できると考えられる。

図1 HUVECsにVEGF刺激を行なった際のトランスクリプトーム解析



(3) 申請者らは、これまでに若手研究 A、国際共同科研を受給し、上記実験系においてヒストン修飾の変化を確認するための ChIP-seq を行った。この際、H3K4me3 (活性化ヒストンマーク)、H3K27me3 (抑制系ヒストンマーク) 修飾に着目し、上記のような血管新生マスター転写因子は VEGF 刺激後に bivalent 修飾 (H3K4me3 と H3K27me3 修飾が混在した状態) 状態へと移行することを見出した (図2)。また、刺激前は H3K4me3 修飾は全く入っていないが、刺激後わずか15分程度で H3K4me3 修飾が施されることが分かった。ヒトでは H3K4 をトリメチル化する酵素複合体は SET1A/B 複合体、MLL1/2 複合体、MLL3/4 複合体が知られているが、これらの網羅的 siRNA 解析から、血管新生に重要な因子は MLL3/4 複合体のアダプタープロテインである PTIP であることを同定している (現在、論文作成中)。

図2 HUVECsにVEGF刺激を行なった際のヒストン修飾解析



### 2. 研究の目的

本研究は、終末分化した血管内皮細胞に VEGF を作用させた際に誘導される特殊な bivalent 修飾に着目し、新規の血管新生阻害薬の標的分子を見いだすことが目的である。上記で記載したように、病的な血管新生を制御するエピゲノム因子の一つとして、申請者らはすでに PTIP を同定しており、その効果に関しては国際特許を取得している。本研究では、もう一つの修飾である抑制系ヒストン修飾、具体的には H3K27me3、H2AK119Ub に着目し、それらの血管新生に対する意義

を解明する。近年、H2AK119Ub 修飾に関与する Polycomb Complex1 (PRC1)には抑制系だけではなく、活性型の複合体の存在も示唆されており、その血管新生に対する作用は未知である。本研究では、主に次世代シーケンサーを用いた手法で H2AK119Ub の意義を解明し、その修飾を担う分子に対して血管内皮細胞特異的なコンディショナルノックアウトマウスを作成し、血管新生に対する効果の評価を行う。

### 3. 研究の方法

(1) HUVECs に VEGF 刺激を行い、刺激後 0 分、15 分、60 分での H2AK119Ub 修飾に対する抗体を用いた ChIP-seq を行った。また、これらと、他のヒストン修飾である H3K4me3, H3K27me3, H3K27ac, H3K9me3 の ChIP-seq 及び RNA-seq のデータを統合し、血管新生に重要な転写因子上での H2AK119Ub の関与を調べた。

(2) H2AK119Ub 修飾に関与する PRC1 複合体には、PRC1.1-PRC1.6 まで 6 種類存在する。この中で、特に血管新生に関与しているものを抽出するために siRNA を用いたスクリーニングを行った。

(3) 同定した因子に対する血管内皮細胞特異的なコンディショナルノックアウトマウスを作成し、胎生期の血管新生、及び生後の血管新生に対する評価をそれぞれ行った。

### 4. 研究成果

(1) 現在までの申請者らの研究で、血管新生に重要な転写因子のアクセルとブレーキの制御には、PRC1 の関与が示唆されている。PRC1 はヒストン修飾の中でも H2AK119Ub と関連があるため、まずは VEGF 刺激後 0 分、15 分、60 分の 3 つのタイムポイントで H2AK119Ub 抗体を用いた ChIP-seq を行なった。その結果、EGR3、EGR2 などの重要な遺伝子は、転写が行われているタイミング (刺激後 15 分) でのみ、H2AK119Ub 修飾のレベルが落ちることが分かった (図 3)。これら遺伝子は、刺激がない状態では発現が抑制されているが、その主な機構は H3K27me3 ではなく、H2AK119Ub によるものであることがこの結果から示唆された。

図3 HUVECsにVEGF刺激を行なった際の H2AK119Ub修飾解析

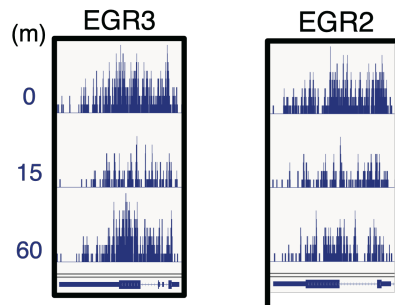
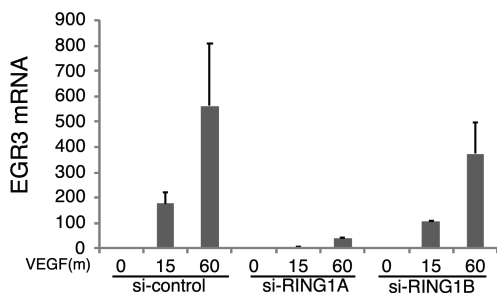
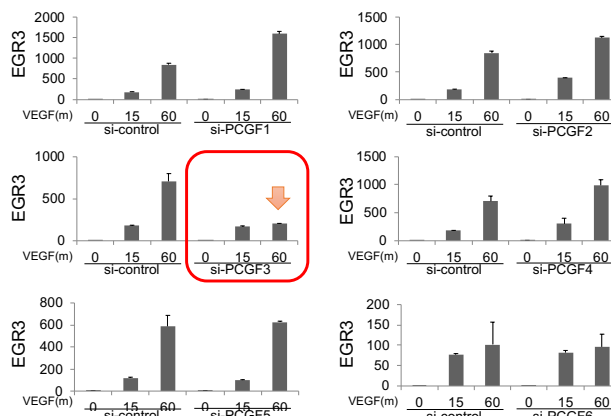


図4 RING1A, RING1BはEGR3の発現誘導に必要なである



次に、6 種類の PRC1 複合体のうち、どれが転写誘導に必要なのかを同定するために、それぞれの複合体のコアタンパク質である PCGF1-6 に対して網羅的な siRNA スクリーニングを行った。その結果、図 5 に示すように、PCGF3 だけが EGR3 の転写誘導を抑制する結果となった。この結果より、PRC1 の中の PRC1.3 が血管新生時にはアクティブな複合体として機能する可能性が示唆された。

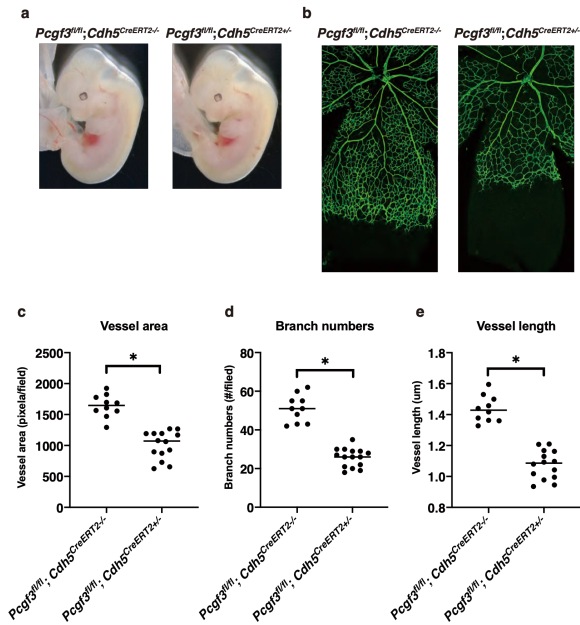
図5 PCGF3はEGR3の発現誘導に必要なである



(3) 最後に、PCGF3 の血管新生に対する効果を *in vivo* で確認するために、血管内皮細胞特異的な Pcgf3 ノックアウトマウスを作成し、その評価を行なった。血管内皮細胞特異的なノックアウトマウスの作成には、一般的に用いられている VE-Cad-Cre マウスを用いた。

評価は 2 段階で行なった。まず、胎生期の血管新生 (つまり、生理的な血管新生) を評価したところ、血管特異的に Pcgf3 をノックアウトしたマウ

図6 Pcgf3をノックアウトすると血管新生が阻害される



スで、野生型と差がなかった。

次に、生後の病的な血管新生に対する影響を評価した。高濃度 VEGF 下での血管新生を、マウス網膜の血管新生を用いて評価したところ、野生型に比べて Pcgf3 ノックアウトマウスでは血管新生が顕著に抑制される結果となった (図 6)。

以上、3つの実験結果より

- 1: 血管新生に重要な転写因子では、その遺伝子上は特殊なヒストン修飾状態を維持しており、刺激に応じて bivalent 修飾へと移行する
- 2: 活性型ヒストンである H3K4me3、抑制型ヒストンである H3K27me3、どちらも転写の活性化に重要である
- 3: 転写が行われている時には PCGF3 を含む PRC1.3 複合体が重要である
- 4: Pcgf3 の血管特異的ノックアウトマウスでは病的な血管新生が阻害されるという結果が導けた。この結果は、将来の抗血管新生阻害薬を開発する上で極めて重要な知見である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Higashijima Yoshiki, Matsui Yusuke, Shimamura Teppei, Furukawa Tetsushi, Aburatani Hiroyuki, Wada Youichiro, Ruan Yijun, Glass Christopher K, Kanki Yasuharu	4. 巻 39
2. 論文標題 Coordinated demethylation of H3K9 and H3K27 is required for rapid inflammatory responses of endothelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	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) 10.15252/embj.2019103949	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 該当する
1. 著者名 Minakawa Tomohiro, Kanki Yasuharu, Nakamura Kae, Yamashita Jun K.	4. 巻 524
2. 論文標題 Protein kinase A accelerates the rate of early stage differentiation of pluripotent stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 57 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.098	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 Nakato Ryuichiro, Wada Youichiro, Kanki Yasuharu, Aburatani Hiroyuki, Kimura Hiroshi, Shirahige Katsuhiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Comprehensive epigenome characterization reveals diverse transcriptional regulation across human vascular endothelial cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epigenetics & Chromatin	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) 10.1186/s13072-019-0319-0	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 該当する
1. 著者名 Osawa Tsuyoshi, Shimamura Teppei, Saito Kyoko, Kanki Yasuharu, Miyano Satoru, Soga Tomoyoshi, Kodama Tatsuhiko	4. 巻 29
2. 論文標題 Phosphoethanolamine Accumulation Protects Cancer Cells under Glutamine Starvation through Downregulation of PCYT2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 89 ~ 103.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.08.087	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 Higashijima Yoshiki, Kanki Yasuharu	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular mechanistic insights: The emerging role of SOXF transcription factors in tumorigenesis and development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Seminars in Cancer Biology	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) 10.1016/j.semcancer.2019.09.008	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 Higashijima Yoshiki, Nagai Nao, Kitazawa Taro, Kawamura Yumiko, Taguchi Akashi, Nakada Natsuko, Nangaku Masaomi, Furukawa Tetsushi, Aburatani Hiroyuki, Kurihara Hiroki, Wada Youichiro, Kanki Yasuharu	4. 巻 -
2. 論文標題 Lysine demethylase 7a regulates the anterior-posterior development in mouse by modulating the transcription of Hox gene cluster	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BioRxiv	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) <a href="https://doi.org/10.1101/707125">https://doi.org/10.1101/707125</a>	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 Nagai Nao, Ohguchi Hiroto, Nakaki Ryo, Matsumura Yoshihiro, Kanki Yasuharu, Sakai Juro, Aburatani Hiroyuki, Minami Takashi	4. 巻 14
2. 論文標題 Downregulation of ERG and FLI1 expression in endothelial cells triggers endothelial-to-mesenchymal transition	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1007826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1007826	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 Mimura Imari, Hirakawa Yosuke, Kanki Yasuharu, Nakaki Ryo, Suzuki Yutaka, Tanaka Tetsuhiro, Aburatani Hiroyuki, Nangaku Masaomi	4. 巻 8
2. 論文標題 Genome-wide analysis revealed that DZNep reduces tubulointerstitial fibrosis via down-regulation of pro-fibrotic genes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-22180-5	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 Takeda Masafumi, Kanki Yasuharu, Masumoto Hidetoshi, Funakoshi Shunsuke, Hatani Takeshi, Fukushima Hiroyuki, Izumi-Taguchi Akashi, Matsui Yusuke, Shimamura Teppei, Yoshida Yoshinori, Yamashita Jun K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Identification of Cardiomyocyte-Fated Progenitors from Human-Induced Pluripotent Stem Cells Marked with CD82	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 546 ~ 556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.12.057	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 Mimura Imari, Hirakawa Yosuke, Kanki Yasuharu, Kushida Natsuki, Nakaki Ryo, Suzuki Yutaka, Tanaka Tetsuhiro, Aburatani Hiroyuki, Nangaku Masaomi	4. 巻 5
2. 論文標題 Novel lnc RNA regulated by HIF-1 inhibits apoptotic cell death in the renal tubular epithelial cells under hypoxia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e13203 ~ e13203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13203	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 Kanki Yasuharu, Nakaki Ryo, Shimamura Teppei, Matsunaga Taichi, Yamamizu Kohei, Katayama Shiori, Suehiro Jun-ichi, Osawa Tsuyoshi, Aburatani Hiroyuki, Kodama Tatsuhiko, Wada Youichiro, Yamashita Jun K., Minami Takashi	4. 巻 45
2. 論文標題 Dynamically and epigenetically coordinated GATA/ETS/SOX transcription factor expression is indispensable for endothelial cell differentiation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 4344 ~ 4358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkx159	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18件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Yasuharu Kanki, Yoshiki Higashijima, Yusuke Matsui, Teppei Shimamura, Shuichi Tsutsumi, Yohei Abe, Venera M Link, Hiroyuki Aburatani, Christopher K Glass
2. 発表標題 Super enhancers connecting loops are rapidly formed within sub-Topological Associated Domains during inflammatory response.
3. 学会等名 Gordon Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神吉康晴
2. 発表標題 遺伝子発現制御と染色体構造の関係 - ヒト血管内皮細胞を例に -
3. 学会等名 第1回ダウン症基礎研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神吉康晴
2. 発表標題 Loss of repressive histone marks links to NF- $\kappa$ B dynamics and function during inflammation and atherogenesis
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuharu Kanki , Yoshiki Higashijima, Christopher K. Glass
2. 発表標題 Super enhancers connecting loops are rapidly formed within sub-Topological Associated Domains during inflammatory response.
3. 学会等名 Cell Symposia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神吉康晴
2. 発表標題 炎症性サイトカインによる染色体構造変化の俯瞰的解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 神吉康晴
2. 発表標題 クライオ電子顕微鏡による単粒子解析
3. 学会等名 第14回臨床プロテオゲノミクス研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神吉康晴
2. 発表標題 クライオ電子顕微鏡による単粒子解析
3. 学会等名 BioExpo 2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuharu Kanki
2. 発表標題 microRNA-histone modification network in TNF- $\alpha$ -stimulated inflammatory endothelium
3. 学会等名 The 16th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology (K-J meeting)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuharu Kanki
2. 発表標題 A novel epigenetic mechanism revealed tumor associated angiogenesis
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuharu Kanki
2. 発表標題 Two histone demethylases KDM7A and UTX synergistically modulate chromatin conformation to control inflammation in human endothelial cells
3. 学会等名 BIT's 8th Annual World Congress of Molecular & Cell Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神吉康晴
2. 発表標題 炎症性サイトカインによる 染色体構造変化の俯瞰的解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神吉康晴
2. 発表標題 Coordinated demethylation of H3K9 and H3K27 is required for rapid inflammatory responses of endothelial cells
3. 学会等名 第5回日本血管生物医学会若手研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuharu Kanki, Yoshiki Higashijima, Yusuke Matsui, Teppei Shimamura, Shuichi Tsutsumi, Yohei Abe, Verena M. Link, Hiroyuki Aburatani, Christopher K. Glass
2. 発表標題 Coordinated demethylation of H3K9 and H3K27 is required for rapid inflammatory responses of endothelial cells
3. 学会等名 Keystone Symposia 2019 Epigenetics and Human Disease (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuharu Kanki
2. 発表標題 A novel tri-valent histone modification is necessary for the balance of angiogenesis --- accelerator and brake---
3. 学会等名 EMBL Conference Transcription and Chromatin (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神吉康晴
2. 発表標題 ヒストン修飾酵素による動脈硬化関連遺伝子発現制御解析
3. 学会等名 第4回血管生物若手研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuharu Kanki, Sagar Chittori, Doreen Matthies, Prashant Rao, Alan A. Merk, Sriram Subramaniam
2. 発表標題 Single particle analysis by cryo-electron microscopy
3. 学会等名 ConBio2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 東島佳毅、神吉康晴、井上剛、南学正臣、古川哲史、和田洋一郎
2. 発表標題 microRNA-histone modification network in TNFa-stimulated inflammatory endothelium
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshiki HIGASHIJIMA, Tsuyoshi INOUE, Masaomi NANGAKU, Youichiro WADA, Tetsushi FURUKAWA, Yasuharu KANKI
2. 発表標題 Lysine Demethylase 6A and 7A REgulated by MicroRNA-3679-5p Mediates TNFa-induced Inflammatory Signaling in Vascular Endothelium
3. 学会等名 American Heart Association 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 神吉康晴	4. 発行年 2017年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 実験医学2017年8月号	

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