

令和 3 年 5 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04041

研究課題名(和文)細胞の酸性環境への適応とリソソーム機能の制御

研究課題名(英文)Regulation of lysosome function in cellular adaptation to acidic environment

研究代表者

三木 裕明(Miki, Hiroaki)

大阪大学・微生物病研究所・教授

研究者番号：80302602

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：大腸がんの転移巣で高発現し、がん悪性化に関わる分子phosphatase of regenerating liver (PRL)の働きによって、細胞のpH応答性が変化して、酸性環境で選択的に増殖できるようになることを見つけた。また、この基本的な仕組みとしてリソソームが細胞膜と融合して内腔の物質を放出するlysosomal exocytosisを活性化していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん細胞は特殊なエネルギー代謝をしており、そのためがん細胞を取り巻く微小環境は酸性化していることがよく知られる。通常細胞にとって毒性的な酸性環境に抗して、がん細胞が活発に増殖できる仕組みを本研究で明らかにした。細胞の基本的な環境応答に関する新たな分子機構の解明としての価値があると共に、この仕組みを人為的に操作することによって新たながん治療法の開発にもつながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found that phosphatase of regenerating liver (PRL), which is highly expressed in metastases of colon cancers and promotes cancer malignancy, alters the cellular response to environmental pH, making cells proliferate selectively in acidic condition. Moreover, we also clarified the molecular mechanism of this phenomenon by stimulating lysosomal exocytosis, a fusion of lysosomes to the plasma membrane.

研究分野：細胞生物学

キーワード：酸性環境適応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)がん細胞はグルコースを大量に消費して乳酸を産生する特殊なエネルギー代謝が活発で、そのため悪性化したがん組織は酸性環境になっていることが古くから指摘されてきた。実際、近年のイメージング技術の進展によって生体内に生じたがん組織の pH を定量的に解析することも可能となり、pH 6.5 程度にまで酸性化していることも示されるようになった。通常の細胞にとってあまり望ましくない酸性環境の中で、がん細胞がどのようにして活発に増殖を続けられるのかほとんど分かっていなかった。

(2)私たちは大腸がんの転移巣などで高発現している PRL の機能解析に携わっており、その標的分子としての Mg^{2+} トランスポーター-CNNM を見つけたり、その遺伝子欠損マウスの解析からがん悪性化における重要性を明らかにしてきた。そのような研究の中で、PRL を誘導発現する上皮細胞が通常の pH 7.5 ではほとんど増殖できず、pH 6.5 の酸性環境で活発に増殖することを見つけた。また、この PRL 発現細胞ではリソソーム由来の小胞が細胞膜に融合する lysosomal exocytosis と呼ばれる現象が起こっていることも示唆された。本研究では、これら細胞の酸性環境適応と lysosomal exocytosis の関わりや、その分子メカニズムおよび医学生物学的重要性を追究することにした。

2. 研究の目的

本研究では細胞の pH 応答、特に酸性環境への適応の仕組みとその医学生物学的意義の解明を目指した。ヒト体内の pH は約 7.4 前後で厳密に調節されているが、悪性化したがん組織などでは、がん細胞の特殊な代謝等によって pH 6.5 などの弱酸性環境になっていることが知られる。私たちは大腸がんの転移巣などで高発現しているがん悪性化のドライバー分子 PRL の機能解析から、PRL を高発現する上皮細胞が通常の pH ではほとんど増殖できず、pH 6.5 の弱酸性環境で活発に増殖することを見つけた。細胞の増殖に適した pH を変化させることで、自ら作り出した酸性環境に「適応」し、がんがテリトリーを広げてゆく興味深い可能性が強く示唆された。また、この PRL 高発現細胞では、リソソーム膜に局在するマーカー分子 LAMP2 が部分的に細胞膜に集積していることも見つけた。リソソーム由来の小胞が細胞膜に融合して、高濃度プロトンなどリソソーム内腔に蓄えられたさまざまな物質を細胞外へ放出する「lysosomal exocytosis」と呼ばれる現象が起こっていることが示唆された。本研究では、これら細胞の酸性適応と lysosomal exocytosis の関わりや分子メカニズム、またその医学生物学的重要性について培養細胞や線虫などを用いた多方面からの解析を総合して明らかにしてゆくことにした。

3. 研究の方法

本研究では細胞の酸性環境適応の分子機構を明らかにするため、哺乳動物由来の培養細胞や線虫 *C. elegans* などの実験材料を用いて、複合的な観点からの解析を進めた。培養細胞を用いた解析では、lysosomal exocytosis を定量的に検証するため FACS を用いたマーカー分子の細胞表面局在の解析やリソソーム内腔の酵素分泌の生化学的解析を行なった。また PRL 高発現によって酸性環境適応した細胞がアルカリ環境 (pH 8.0) に脆弱になる性質を利用して、網羅的遺伝子ノックアウトによるアルカリ細胞死を回避できる遺伝子スクリーニングを実施した。線虫を用いた解析では、PRL やその機能阻害標的分子 CNNM の変異体の表現型の基本的な解析を行うと共に、リソソーム膜動態を可視化できる線虫を作成してそれを利用した RNA 干渉法による関連遺伝子スクリーニングも実施した。また、この解析の中で見つかった関連候補遺伝子について哺乳動物培養細胞で遺伝子ノックアウトなどを行うことで、酸性環境適応における重要性についての検証を行なった。

4. 研究成果

(1)リソソーム内腔はプロトンが濃縮して酸性環境になっており、さまざまな加水分解酵素が蓄えられている。Lysosomal exocytosis が起こるとプロトンと共にそれらの酵素も細胞外に分泌される。そこで lysosomal exocytosis を定量的に解析するために、ベータヘキソサミニダーゼとアシッドホスファターゼの培地中への放出量を生化学的手法で調べた。その結果、PRL を高発現することで顕著に増加していることがわかった。この増加は PRL の機能阻害標的分子 CNNM をノックアウトした細胞でも見られた。その一方で細胞質に存在するラクテートデヒドロゲナーゼの量に変化は見られず、lysosomal exocytosis を反映した変化であることが確認できた。さらに、リソソーム膜に局在するタンパク質 LAMP の細胞膜表面への移動を定量的に解析するため FACS を用いた検討も行なった。その結果、PRL 高発現に伴って細胞表面への LAMP シグナルの増加が認められた。これらの検討から、PRL の高発現に伴って lysosomal exocytosis が活発化していることを明確に示すことができた。

(2)PRL を高発現させた細胞は pH 6.5 などの酸性環境では活発に増殖するが、pH 8.0 などのアルカリ環境では死滅してしまう。この性質を利用して、この現象に関わる遺伝子を網羅的に探索

した。レンチウイルスを用いて sgRNA のライブラリーを細胞に導入し、CRISPR-Cas9 を用いた網羅的な遺伝子ノックアウトを行なった。この細胞集団で PRL を高発現させてアルカリ条件に置いたところ大半の細胞は死滅したが生存して残っていた細胞を回収して再増殖させた後にこのアルカリ処理を繰り返して行なった。この細胞集団に濃縮している sgRNA をシーケンス解析で調べたところ、いくつかの関連候補遺伝子が見つかってきており、さらにそれらの候補遺伝子に関して個別のノックダウン細胞株を作成して検証を進めた。その結果、複数の遺伝子に関してそれぞれノックダウンした時にアルカリ環境での細胞死を抑制できるだけでなく、pH 応答性を戻して酸性環境適応を抑制できることが明らかになった。その遺伝子の一つが lysosomal exocytosis に重要であることが知られる MYH9 であり、酸性環境適応に lysosomal exocytosis が重要であることを裏付ける結果となった。

(3)PRL の相同分子は線虫にも PRL-1 として一つ存在しているので、その変異体を分離した。また CNNM の相同分子は線虫に 5 個存在し、すでに CNNM-1 と CNNM-3 の二重変異体で不稔などの表現型を示すことが以前からわかっていた。これらの線虫変異体を用いて機能解析を進めるため、リソソームやそれに関連する細胞内膜系の各種マーカー分子を蛍光タンパク質として発現できる線虫を準備して、PRL や CNNM 変異による局在の変化の有無を調べた。PRL-1 の変異体ではリソソームが大きなベジクル状になっていることがわかった。一方で CNNM の変異体では細胞膜にリソソーム膜分子が集積していた。これは哺乳動物の培養細胞での PRL 高発現や CNNM ノックアウトしたときの LAMP 局在と似ており、線虫でも同様に lysosomal exocytosis が起こっていることが示唆された。さらにこの現象に関与する遺伝子を見つけるため RNA 干渉法による発現抑制の効果を調べた。いくつかの遺伝子ノックダウンで細胞膜への集積が阻害され、中でもリソソーム膜に局在する Ca^{2+} チャネル TRPML の相同分子の CUP-5 のノックダウンが顕著な阻害効果を示した。

(4)線虫の解析から見つかった Ca^{2+} チャネル TRPML の機能的重要性について、哺乳動物の培養細胞を用いて検証した。PRL を誘導発現でき酸性環境適応が起こる細胞で TRPML 遺伝子を CRISPR-Cas9 でノックアウトした。TRPML をノックアウトした細胞では既報の通り空胞の巨大化が見られたが、細胞増殖には特に影響は見られなかった。しかし、この細胞で PRL を誘導発現させると lysosomal exocytosis の活発化はほとんど起こらず、また酸性環境への pH 応答性のシフトも減弱していた。TRPML は Ca^{2+} チャネルとして活性化されてリソソーム内腔から Ca^{2+} を放出して lysosomal exocytosis を活発化することが知られている。そこで、PRL を発現させた細胞で Ca^{2+} イメージングを行なったところ、確かに PRL 発現応答性に細胞質で Ca^{2+} の増加が見られた。これらの実験結果から PRL の高発現は何らかの仕組みでリソソーム膜上の Ca^{2+} チャネル TRPML を活性化して lysosomal exocytosis を引き起こすこと、またそれをベースとして細胞の酸性環境適応を引き起こすことを明らかにすることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Doka E., Ida T., Dagnell M., Abiko Y., Luong N. C., Balog N., Takata T., Espinosa B., Nishimura A., Cheng Q., Funato Y., Miki H., Fukuto J. M., Prigge J. R., Schmidt E. E., Arner E. S. J., Kumagai Y., Akaike T., Nagy P.	4. 巻 6
2. 論文標題 Control of protein function through oxidation and reduction of persulfidated states	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaax8358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aax8358	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 該当する

1. 著者名 Kojima Takuya, Funato Yosuke, Miki Hiroaki	4. 巻 476
2. 論文標題 Phosphatase of regenerating liver sensitizes MET to functional activation by hepatocyte growth factor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical Journal	6. 最初と最後の頁 1419 ~ 1431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BCJ20190071	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 Yamazaki Daisuke, Hasegawa Ayaka, Funato Yosuke, Tran Ha Nam, Mori Masayuki X., Mori Yasuo, Sato Toshiro, Miki Hiroaki	4. 巻 38
2. 論文標題 Cnnm4 deficiency suppresses Ca2+ signaling and promotes cell proliferation in the colon epithelia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 3962 ~ 3969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-0682-0	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 -

1. 著者名 Funato Y, Miki H	4. 巻 165
2. 論文標題 Molecular function and biological importance of CNNM family Mg2+ transporters.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biochem	6. 最初と最後の頁 219-225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy095	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 Chen YS, Kozlov G, Fakih R, Funato Y, Miki H, Gehring K	4. 巻 293
2. 論文標題 The cyclic nucleotide-binding homology domain of the integral membrane protein CNNM mediates dimerization and is required for Mg ²⁺ efflux activity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 19998-20007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.005672	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 Yoshida A, Funato Y, Miki H	4. 巻 475
2. 論文標題 Phosphatase of regenerating liver maintains cellular magnesium homeostasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem J.	6. 最初と最後の頁 1129-1139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BCJ20170756	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 Funato Y, Furutani K, Kurachi Y, Miki H	4. 巻 596
2. 論文標題 CrossTalk proposal: CNNM proteins are Na ⁺ /Mg ²⁺ exchangers playing a central role in transepithelial Mg ²⁺ (re)absorption	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Physiol.	6. 最初と最後の頁 743-746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP275248	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 Matsui Y, Funato Y, Imamura H, Miki H, Mizukami S, Kikuchi K	4. 巻 8
2. 論文標題 Visualization of long-term Mg ²⁺ dynamics in apoptotic cells using a novel targetable fluorescent probe	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem Sci.	6. 最初と最後の頁 8255-8264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7SC03954A	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33件（うち招待講演 16件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 船戸 洋佑, 橋爪 脩, 山崎 大輔, 三木 裕明
2. 発表標題 Lysosomal exocytosisを介した細胞の酸性環境への依存
3. 学会等名 2019年度・先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三木 裕明, 船戸 洋佑, 橋爪 脩, 山崎 大輔
2. 発表標題 細胞内マグネシウムイオンによるエネルギー代謝調節と活性酸素産生
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 山崎 大輔, 長谷川 綾郁, 船戸 洋佑, 三木 裕明
2. 発表標題 CNNM4は腸管上皮細胞の増殖と分化を制御する
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 船戸 洋佑, 橋爪 脩, 山崎 大輔, 三木 裕明
2. 発表標題 Lysosomal exocytosisを介した細胞の酸性環境への適応
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 兒島 卓也, 船戸 洋佑, 三木 裕明
2. 発表標題 PRLはHGFによるMETの機能的活性化を増強する
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 口八二 スウェクサ, 船戸 洋佑, 三木 裕明
2. 発表標題 MDCK細胞におけるPRLによる密度依存的な細胞死
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋爪 脩, 船戸 洋佑, 三木 裕明
2. 発表標題 細胞内でのマグネシウム蓄積が引き起こす過剰なROSとATP産生
3. 学会等名 ミトコンドリアサイエンスワークショップ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 船戸 洋佑, 三木 裕明
2. 発表標題 腎臓でのマグネシウム輸送体を介した血圧調節機構の解明
3. 学会等名 公益財団法人ソルト・サイエンス研究財団 第31回助成研究発表会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 兒島 卓也, 船戸 洋佑, 三木 裕明
2. 発表標題 PRLはHGFによるMETの機能的活性化を増強する
3. 学会等名 2019年度若手支援技術講習会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroaki Miki
2. 発表標題 Regulation of Mg ²⁺ levels and ROS generation by PRL/CNNM complexes
3. 学会等名 The Kick-off Symposium of Advanced Graduate Program for Future Medicine and Health Care (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 船戸洋佑、吉田篤、山崎大輔、三木裕明
2. 発表標題 がん細胞のエネルギー代謝における細胞の環境pH応答の制御
3. 学会等名 第1回SGH若手がん研究者ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋爪 脩, 船戸 洋佑, 三木 裕明
2. 発表標題 過剰なマグネシウムが引き起こすミトコンドリアでの活性酸素種とATPの過剰産生
3. 学会等名 第18回日本ミトコンドリア学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yosuke Funato, Daisuke Yamazaki, Hiroaki Miki
2. 発表標題 Regulation of Mg ²⁺ homeostasis and cancer progression by Phosphatase of Regenerating Liver (PRL)
3. 学会等名 Workshop on Frontiers in Phosphatase Research and Drug Discovery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Osamu Hashizume, Yosuke Funato, Hiroaki Miki
2. 発表標題 Overproduction of ATP and Reactive Oxygen Species in Mitochondria by Excessive Magnesium
3. 学会等名 The Joint Symposium of the 13th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences and the 28th Hot Spring Harbor International Symposium 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 兒島 卓也, 船戸 洋佑, 三木 裕明
2. 発表標題 PRL高発現によるMetチロシンリン酸化の亢進と細胞内局在変化
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kajung Ryu, 吉田 篤, 船戸 洋佑, 山崎 大輔, 三木 裕明
2. 発表標題 がん悪性化のドライバー蛋白質PRLによる染色体制御の異常
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋爪 脩, 船戸 洋佑, 三木 裕明
2. 発表標題 過剰なマグネシウムが引き起こすミトコンドリアでのATPとROSの過剰産生
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 船戸 洋佑, 橋爪 脩, 山崎 大輔, 三木 裕明
2. 発表標題 酸化・還元依存的なマグネシウム恒常性の維持機構とその破綻による疾患・老化
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎 大輔, 長谷川 綾郁, 船戸 洋佑, 三木 裕明
2. 発表標題 Mg ²⁺ トランスポーターCNNM4は大腸での発がんを抑制する
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 船戸 洋佑, 橋爪 脩, 山崎 大輔, 三木 裕明
2. 発表標題 PRL/CNNM複合体によるマグネシウムイオン排出の調節とミトコンドリアでの活性酸素産生
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 船戸洋佑、吉田篤、柳嘉晶、山崎大輔、三木裕明
2. 発表標題 PRLによる細胞外pH環境依存的な細胞死
3. 学会等名 第27回日本Cell death学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 船戸洋佑、橋爪脩、山崎大輔、三木裕明
2. 発表標題 Mg ²⁺ 排出タンパク質CNNMによる マグネシウム恒常性維持と寿命制御
3. 学会等名 第13回トランスポーター研究会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 船戸洋佑、山崎大輔、三木裕明
2. 発表標題 マグネシウム再吸収と共役した血圧調節機構の解明
3. 学会等名 ソルト・サイエンス研究財団 第30回 助成研究発表会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroaki Miki
2. 発表標題 Overproduction of ATP and reactive oxygen species in mitochondria by excessive magnesium
3. 学会等名 WCP2018 KYOTO Satellite Symposia "Regulating cell homeostasis: from small molecules (drugs, O ₂ , ROS, and NO) to ion channels, receptors, and systems."（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三木裕明
2. 発表標題 細胞内マグネシウムイオンの調節とミトコンドリアでの活性酸素産生
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会/第18回日本NO学会 合同学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三木裕明
2. 発表標題 PRL/CNNM複合体によるMg ²⁺ 排出の調節とPRLのCysリン酸化
3. 学会等名 生体分子コバレント修飾の革新的解析拠点形成 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshida A, Funato Y, Miki H
2. 発表標題 Mg ²⁺ の不足によるPRLの転写活性化
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamazaki D, Hasegawa A, Funato Y, Miki H
2. 発表標題 Mg ²⁺ トランスポーターCNNM4は大腸での発がんを抑制する
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hashizume O, Funato Y, Miki H
2. 発表標題 Mg ²⁺ トランスポーターCNNMは線虫でROSレベルと寿命を調節する
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Funato Y, Yoshida A, Yamazaki D, Miki H
2. 発表標題 PRLによる酸性微小環境への適応
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 船戸洋佑, 山崎大輔, 吉田篤, 三木裕明
2. 発表標題 がんの浸潤運動におけるPRLの役割
3. 学会等名 第69回日本細胞生物学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 船戸洋佑, 山崎大輔, 吉田篤, 三木裕明
2. 発表標題 がんの悪性化と酸性環境適応の分子機構
3. 学会等名 第44回日本毒性学会学術年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yosuke Funato, Daisuke Yamazaki, Hiroaki Miki
2. 発表標題 CNNM magnesium transporters in health and disease
3. 学会等名 IUPS 38th world congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔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			
カナダ	McGill University			
中国	Fudan University			
英国	Oxford University			