

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K16390

研究課題名（和文）難治性精神疾患における抗NMDA受容体抗体と脳神経線維構造の関連について

研究課題名（英文）The relationships between anti-NMDA receptor antibodies and Brain fiber structure in treatment resistance psychiatric patients

研究代表者

千葉 悠平（CHIBA, Yuhei）

横浜市立大学・医学研究科・客員講師

研究者番号：50722500

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、難治性精神疾患患者において、抗NR1、NR2抗体陽性であることがわかり、免疫療法を行った患者において、MRI画像のDTI解析を行った。結果回復が遅れている患者においては、回復がみられた患者と比較して、脳の複数の部分で、MD値が大きくなっていることが明らかとなり、脳微細構造の異常を指摘していると考えられた。この結果は、令和3年度に行われた、日本精神神経学会学術総会にて、シンポジウム等で、発表をおこなった。

また、解析中に活用したADNIデータを用いて、アルツハイマー型認知症の前駆期において、MMP-9と呼ばれる免疫関連物質が変化している可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性精神疾患患者の中で、自己免疫機序によって生じている症例が存在すること、および、免疫療法を行ったあとに、脳微細構造の変化を追いかけることが予後や機能の評価に役立つ可能性があることが見出された。難治性精神疾患患者の一部に免疫療法での治療可能性のある一群があることを示唆し、その治療法や評価法について役立つと考えられた。また、アルツハイマー型認知症においても免疫異常の関与を示唆する結果であった。

研究成果の概要（英文）：In this study, DTI analysis of MRI images was performed in patients with treatment resistant psychiatric patients who were found to have anti-NR1 and NR2 antibodies and who underwent immunotherapy. As a result, in patients with delayed recovery, it became clear that MD values were larger in multiple parts of the brain compared to patients with recovery, pointing out abnormalities in brain microstructure. I made a presentation at a symposium etc. at the academic meeting of the Japanese Society of Psychiatry and Neurology held in 2021.

In addition, using the ADNI data utilized during the analysis, I discovered the possibility that an immune-related substance called MMP-9 changes during the infiltration phase of Alzheimer's disease.

研究分野：脳器質性精神疾患

キーワード：NMDA受容体抗体 I解析 MMP-9 自己免疫性脳炎 難治性精神疾患 神経免疫 アルツハイマー型認知症 MRI解析 DT

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

N-methyl-d-aspartic acid(NMDA)型グルタミン酸受容体(NMDA 受容体)は、神経可塑性や学習に関連し、統合失調症や認知症の発症に関係する重要な分子である。NMDA 受容体は、NR1、NR2 といったサブユニットから形成されており、統合失調症では、NMDA 受容体の機能低下が幻覚や妄想を生じるというグルタミン酸仮説に基いて NMDA 受容体に対する創薬が行われている。

自己免疫性辺縁系脳炎患者は、高頻度に精神症状を伴う脳炎であるが、一部の患者血清及び髄液から、抗 NMDA 受容体抗体(抗 NR1 抗体、抗 NR2 抗体)が陽性となることが知られている。近年、一部の精神疾患患者の血清において抗 NMDA 受容体抗体が陽性となる事が報告され、精神疾患患者における自己抗体の関与が注目されている。

我々は、抗甲状腺抗体陽性者で自己免疫性脳炎の一種である橋本脳症が起きる事から、抗甲状腺抗体陽性の精神疾患患者(Psychiatric patient with anti-thyroid antibodies: PPAT)を対象として、血清と髄液中の抗全長 NR2 蛋白に対する抗体を測定した。結果、抗 NR2 抗体は髄液での陽性率が高く、抗 NR2 抗体陽性者では陰性者に比べて幻覚・妄想の頻度が有意に低いことが分かった。これは、自己抗体の有無で精神症状が異なり、自己抗体が精神症状発症において何らかの役割を果たしていることを示唆する世界初の報告であった。その後我々は、PPAT の血清および髄液中の抗 NR1N 末端抗体、抗 NR2N 末端抗体を ELISA で測定し、血清抗 NR2N 末端抗体が幻覚、血清抗 NR1N 末端抗体が不安の発現に寄与している可能性を報告した。

このように一部の難治性精神疾患の病態に自己抗体が関与することが分かってきたが、背景となる神経ネットワーク障害の詳細は不明である。また、これを利用した治療の報告は症例報告に限られ、多数例での検討は少ない。その理由の一つとして、精神症状主体の自己免疫性脳炎患者では標準的な血液検査、髄液検査、頭部 MRI 検査で異常を認めないことが多く、自己抗体以外に有用なバイオマーカーがないことが挙げられる。自己抗体以外に異常が検出されない場合、免疫療法の施行は臨床的に非常に困難なことが多い。また、臨床症状の評価においても、精神症状は変動しやすいため、治療の評価が難しい。

自己抗体と臨床症状をつなぐ中間表現型のバイオマーカーが求められており、その候補として微細な脳神経線維構造異常を検出できる超高磁場 MRI における Diffusion tensor imaging (DTI) がある。最近、自己免疫性脳炎の一種である抗 VGKC 受容体抗体脳炎患者の DTI 解析から、脳の Diffusivity (拡散能)が増加するという報告がされた。これは、脳炎で微細な神経線維構造が障害されることを示している。しかし、現在まで NMDA 受容体抗体脳炎や精神科領域の自己免疫性脳炎患者に対する DTI 解析の報告はない

2. 研究の目的

本研究では、難治性精神疾患患者の脳微細構造における自己抗体の関与を明らかにし、自己抗体と精神症状出現の背景となる神経ネットワーク障害の特徴を明らかにすることである。

この目的を達成するために、以下の 2 点を行う。

(1) 難治性の精神疾患患者に対する 3T 超高磁場頭部 MRI 検査の DTI 解析

(2) 抗 NMDA 受容体抗体を血清および髄液で測定しそれぞれの抗体価と臨床症状、脳構造、脳機能の関連を検討する。

対象とする難治性精神疾患患者の定義は、「標準的な治療薬剤 2 剤で精神症状が寛解しない

者」とする。脳器質性精神疾患鑑別のためのルーチン検査として一般血液検査、甲状腺機能検査、甲状腺自己抗体を含む自己抗体の測定、脳波検査、頭部 CT 検査、頭部 SPECT 検査を行う。頭部 MRI 検査としては、3T の高磁場 MRI を用いて、構造解析および DTI 解析を行う。DTI 解析において、対象患者の大脳部位別の神経線維の平均拡散能 (mean diffusivity : MD)、異方性比率 (Fractional Anisotropy) を測定する。次に、これらの対象者に対して血清および髄液中の抗 NMDA 受容体抗体価の測定を行う。

3 . 研究の方法

当初の通りの研究のさなか、世界的にも一部の精神科患者は、その病態に免疫学的機序が関連するとの理解が進み、2020 年に世界精神医学会の分科会である Psychoimmunology expert meeting から、自己免疫性精神病の臨床診断基準が提唱された。免疫療法への反応性を見込む自己免疫性脳炎との関係については、自己免疫性精神病患者において自己免疫性脳炎を疑う Red flags が提唱されている。我々が難治性精神疾患と呼んでいた症例の中に、自己免疫性精神病患者が含まれている可能性が高いと考えられ、世界的な研究の流れに応じて、我々も自己免疫性精神病をクライテリアとして、症例を検討することとした。

自己免疫性精神病の診断基準および Red flags は、申請者が日本精神神経学雑誌において翻訳したものを投稿しており、今後はこの診断基準を用いて研究が進むと考えられる。

本研究も、自己免疫性精神病患者における MRI 微細脳構造解析を行うこととし、以下のように症例を収集し、解析を行った。

対象

精神症状と抗 GluN1 抗体、または NMDA 受容体抗体陽性を示したため免疫療法を行い、当院精神神経外来にてフォローアップを行っている自己免疫性精神病患者 7 名を対象とした。Modified Rankin scale において、score 3(何らかの介助を必要とする)以上であった 4 例を予後不良群、Score2 以下であった 3 例を予後良好群とした。

コントロール群として公開データである ADNI データから認知機能健常者の 4 例の脳 MRI 画像を用いた。

MRI 検査および解析

横浜市立大学附属病院の MRI は、GE MEDICAL SYSTEMS DISCOVERY MR750w であり、3T MRI である。撮影条件の設定については、Volumetry は、T1 強調画像により、Repetition time: 7.632ms、Echo time: 2.744ms、Inversion time: 400ms、Flip angle: 15°、1mm³; isotropic voxels で行った。また、DTI 画像は、Echo-planar imaging で、Repetition time 17000ms、Echo time: 95.1ms、2.2mm slice thickness, 73 axial slices で行った。そのほか、Flair 画像も撮影した。

得られた MRI 画像データは、脳画像解析ソフト Brain Suite(<https://brainsuite.org/>)を用いて解析した。脳部位別の「灰白質の厚さ」、「体積」、「MD 値」、「FA 値」を算出し、平均値を T 検定し、Bonferroni 補正により、3 群間で比較した。

本研究は横浜市立大学附属病院倫理委員会で承認されている。

4 . 研究成果

(1) 主となる研究の成果

対象者の背景は表 1 の通りである。

予後不良群と予後良好群で、MRI 施行年齢(平均 56.8, 48.7 歳)、発症年齢、免疫療法施行年齢、発症から免疫療法までの期間、免疫療法から MRI 施行まで期間(平均 6.0, 4.7 年)にそれぞれ差はなかった。

表 1. 対象患者の背景

予後	発症年齢	初発症状	合併症	免疫療法実施年齢	治療から MRI 撮影まで(年)	MRI 実施時 mRS
不良	29	急性精神病状態 不穏 情動不安定 幻視 幻症 聴 意識消失発作 認 知機能障害	硬膜脳動脈瘤 強皮 橋本病	56	8	3
不良	72	認知機能障害 歩行障 害 幻視 嫉妬妄想	バセドー病 巨大卵 巣嚢腫 胆管拡張	82	9	5
不良	48	急性精神病状態 痙攣 意識障害 呼吸抑制	海外渡航中に発 熱	51	3	4
不良	21	抑うつ 幻聴 被害妄 想 意識消失発作	強皮症 気管支喘息 橋本病	38	4	3
良好	63	不穏 不眠 情動不安 定 興奮 幻視 妄想 認知機能障害	乳房の腫瘍切除 尿 崩症 橋本病	68	4	1
良好	47	抑うつ 高揚気分 躁 状態 認知機能障害	乳がん	57	6	2
良好	16	熱中症様の意識障害 情動不安定 児童化	気管支喘息 アトピー 子宮頸がんワク チン	21	4	1

MRI 解析の結果

MRI 解析の結果を表 2 にまとめた。

灰白質体積と厚さは、予後不良群が予後良好群よりも有意に低下している部位はなかった。DTI 解析の FA 値は、R. pre-central gyrus で、予後不良群が予後良好群よりも、有意に低下しており、複数の部位で予後不良群がコントロール群よりも有意に低下していた。MD 値は、R. pars orbitalis と L. inferior temporal gyrus で、予後不良群が予後良好群よりも有意に上昇していた。L. superior temporal gyrus と L. superior colliculus で予後不良群がコントロール群よりも有意に上昇していた。

表 2. 予後不良群が他の群と有意に差があった DTI 解析部位

	予後不良	予後良好	コントロール
FA 値			
R. pre-central gyrus	0.370887078	0.42722143	
R. middle frontal gyrus	0.302731164		0.3394567
R. transvers frontal gyrus	0.228909653		0.3010632
L. transvers frontal gyrus	0.223154653		0.2667870
L. lateral orbitofrontal gyrus	0.240209471		0.2663939
L. cingulate gyrus	0.340112016		0.4056645

L. temporal pole	0.211487494		0.2973913
L. superior temporal gyrus	0.26461295		0.3226192
L. transverse temporal gyrus	0.240233928		0.3029108
L. parahippocampal gyrus	0.259247817		0.3435562
L. Insula	0.296706446		0.3552414
Corpus Callosum	0.533180192		0.6251017
MD 値			
R. pars orbitalis	0.000809705	0.00072768	
L. inferior temporal gyrus	0.000789096	0.00076434	
L. superior temporal gyrus	0.00083772		0.0007552
L. superior colliculus	0.003042748		0.0023499

$P < 0.05/3 = 0.016$

免疫性精神病患者の免疫療法後の長期的予後と脳微細構造に関係がある可能性が示唆された。
さらなる症例の蓄積が必要である

(2) 派生的な研究について

甲状腺抗体陽性の精神障害患者における、抗 NMDA 受容体抗体価の測定

最も頻度の高い自己免疫疾患は、橋本病などの甲状腺自己免疫性疾患である。甲状腺自己抗体陽性者の脳炎については、橋本脳症が知られているが、自己免疫性脳炎と同様に、脳炎症状が明らかでなく精神症状が前景の症例も存在する。我々は、抗甲状腺抗体陽性の精神疾患患者 (Psychiatric Patients with Anti-Thyroid antibodies: PPATs) に注目して、調査を行った。健常者、甲状腺抗体を持たない精神疾患患者 (non-PPATs)、PPATs で、血清、髄液の抗 NR1, NR2B 抗体についての検討を行った。血清抗 NR1 抗体の OD 値 (平均 ± 標準偏差) は、健常者は、 0.381 ± 0.077 , non-PPATs は、 0.475 ± 0.126 、PPATs は、 0.518 ± 0.133 であり、PPATs の値は、健常者に比べて有意に高値であった。また、血清抗 NR2B 抗体の OD 値は、健常者は、 0.366 ± 0.073 , non-PPATs は、 0.458 ± 0.131 、PPATs は、 0.463 ± 0.136 であり、PPATs の値は、健常者に比べて有意に高値であった。また、髄液については、NMDA 受容体脳炎患者を疾患対象として、non-PPATs との比較を行ったところ、NR1 抗体は、OD 値 0.537 をカットオフとした場合、AUC は 0.865 を示し、PPATs での陽性率は、100%、non-PPAT では、33.3%と、有意に PPATs での抗体陽性率が高かった。同様に、NR2B 抗体においても、OD 値 0.453 をカットオフとした場合、AUC は 0.865 を示し、PPATs での陽性率は、88.9%、non-PPAT では、33.3%と、有意に PPATs での抗体陽性率が高かった。これらの結果から、甲状腺抗体が陽性であることは、精神疾患患者において、血清、または髄液に、抗 NR1/NR2B 抗体を有する可能性があることを示している。

自己免疫性精神病患者に対する WAIS-III と抗体価の関係

我々は、31 例の自己免疫性精神病患者に対して WAIS-III を実施し、重回帰分析の結果、血清抗 NR1 抗体の OD 値が、WAIS-III の作動記憶のスコアの、有意な予測因子であったと報告している。今後は、primary な精神疾患を免疫学の視点で評価しなおし、自己免疫性精神病の病態の解明や、適切な診断や治療の確立が期待されている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Abe Kie, Chiba Yuhei, Hattori Saki, Tamazawa Akihide, Yoshimi Asuka, Katsuse Omi, Suda Akira	4. 巻 414
2. 論文標題 Influence of plasma cytokine levels on the conversion risk from MCI to dementia in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116829 ~ 116829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116829	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 Abe Kie, Chiba Yuhei, Hattori Saki, Yoshimi Asuka, Asami Takeshi, Katsuse Omi, Suda Akira, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 416
2. 論文標題 Influence of plasma matrix metalloproteinase levels on longitudinal changes in Alzheimer's disease (AD) biomarkers and cognitive function in patients with mild cognitive impairment due to AD registered in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative database	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116989 ~ 116989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116989	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 Saito Tomoyuki, Chiba Yuhei, Abe Kie, Hattori Saki, Katsuse Omi, Takahashi Yukitoshi, Suda Akira	4. 巻 6
2. 論文標題 An exploratory investigation of antibodies to NMDA-type glutamate receptor subunits in serum and cerebrospinal fluid among psychiatric patients with anti-thyroid antibodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e05677 ~ e05677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e05677	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 Abe Kie, Chiba Yuhei, Katsuse Omi, Takahashi Yukitoshi, Suda Akira, Hattori Saki, Yoshimi Ryusuke, Kirino Yohei, Kunii Misako, Yoshimi Asuka, Asami Takeshi, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 743
2. 論文標題 Exploratory investigation on antibodies to GluN1 and cognitive dysfunction in patients with chronic autoimmune psychosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 135588 ~ 135588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135588	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 Abe Kie, Chiba Yuhei, Hattori Saki, Tamazawa Akihideo, Yoshimi Asuka, Katsuse Omi, Suda Akira	4. 巻 414
2. 論文標題 Influence of plasma cytokine levels on the conversion risk from MCI to dementia in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116829 ~ 116829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116829	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 Abe K, Chiba Y	4. 巻 330
2. 論文標題 A case of treatable dementia with Lewy bodies remarkably improved by immunotherapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 35-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2019.02.003.	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 千葉悠平, 藤城弘樹	4. 巻 21
2. 論文標題 自己免疫性脳炎・脳症を鑑別することの重要性, 検査, 治療法.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床精神薬理	6. 最初と最後の頁 1175-1182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 千葉悠平 藤城弘樹	4. 巻 第21巻
2. 論文標題 自己免疫脳症を鑑別することの重要性, 検査, および治療法	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床精神薬理	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) なし	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12件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 千葉 悠平, 阿部 紀絵, 服部 早紀, 伊倉 崇浩, 斎藤 知之, 須田 顕, 藤城 弘樹, 勝瀬 大海, 西野 精治, 菱本 明豊
2. 発表標題 シンポジウム「抗体介在性自己免疫性脳炎と精神疾患」にて、「免疫性精神病と甲状腺抗体陽性の精神科疾患患者におけるバイオマーカーとしての自己抗体について」
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 千葉 悠平, 阿部 紀絵, 勝瀬 大海, 高橋 幸利, 須田 顕, 服部 早紀, 吉見 明香, 浅見 剛, 西野 精治, 菱本 明豊
2. 発表標題 免疫性精神病患者の免疫療法後の長期的予後と脳微細構造の変化について
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 千葉 悠平, 阿部 紀絵, 服部 早紀, 伊倉 崇浩, 斎藤 知之, 須田 顕, 藤城 弘樹, 勝瀬 大海, 西野 精治, 菱本 明豊
2. 発表標題 精神科医が遭遇することがある、慢性～亜急性経過の自己免疫性脳炎と、その治療法の長期経過について。シンポジウム36「神経免疫学と精神医学の狭間で」
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会, 2020, 9, 29, 仙台 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 千葉悠平
2. 発表標題 精神科臨床を免疫学的な視点で検討することの意義について
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 千葉悠平
2. 発表標題 横浜市立大学研究グループ紹介 神経免疫グループ
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部紀絵、千葉悠平、戸代原奈央、許博陽、吉見明香、須田顕
2. 発表標題 免疫療法が奏功した“treatable”DLBの1例
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎秀仁、勝瀬大海、井出恵子、千葉悠平、青木直哉、野口功一、山口博行、西尾友子、山口和己、佐伯隆史、古川良子、小田原俊成
2. 発表標題 レビー小体型認知症の早期症状の再考
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kie Abe, Yuhei Chiba, Saki Hattori, Akihide Tamazawa, Asuka Yoshimi, Omi Katsuse, Akira Suda
2. 発表標題 Relationship between cytokines and conversion risk from MCI to AD
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 千葉悠平
2. 発表標題 実臨床における画像診断の役割 ～認知症疾患～
3. 学会等名 第35回ブレイン・ファンクション・イメージング・カンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 千葉悠平
2. 発表標題 抗甲状腺抗体陽性難治性精神疾患患者やNeuropsychiatric SLE患者における、精神免疫学的側面について
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 千葉悠平
2. 発表標題 シンポジウム「自己免疫と精神疾患」にて、「橋本脳症とNeuropsychiatric SLEにおける、精神免疫学的側面について」
3. 学会等名 第113回 日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 千葉悠平
2. 発表標題 シンポジウム「自己抗体と精神症状」にて、「橋本脳症とNeuropsychiatric SLEにおける、精神免疫学的側面について」
3. 学会等名 第114回 日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018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
---------	---------