

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02755

研究課題名(和文) 治療抵抗性統合失調症における興奮抑制バランスの破綻：TMS-EEG/MRS研究

研究課題名(英文) Excitatory Inhibitory Imbalance in Treatment-resistant Schizophrenia: TMS-EEG+MRS study

研究代表者

中島 振一郎 (NAKAJIMA, Shinichiro)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師

研究者番号：60383866

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)：統合失調症では、基底核グルタミン酸濃度が上昇し、中帯状回のグルタミン酸濃度とGABA濃度の低下していること、基底核グルタミン酸濃度は疾患の進行や抗精神病薬治療により低下する可能性があること、そして、中帯状回GABA濃度は発症とともに上昇する可能性があることを明らかにした。次に、治療抵抗性統合失調症では、中帯状回のグルタミン酸濃度の上昇を報告した。ただし、治療抵抗性統合失調症と健常人では有意差を認めるが、治療抵抗性統合失調症と寛解統合失調症においては統計学的有意差を認めず、各群内での病態の異質性を示唆する知見であった。治療抵抗性統合失調症におけるGABA濃度の上昇については査読中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

約3割の統合失調症患者に対して抗精神病薬は無効であり、その病態は従来のドーパミン仮説では説明できない。新たな治療法の開発のために、興奮・抑制バランス異常仮説は治療抵抗例の病態を説明する仮説として注目を集めている。本研究でも治療抵抗例の脳内グルタミン酸神経系とGABA神経系の異常を明らかにした。この結果から、統合失調症の病態の異質性を、ドーパミン仮説と興奮・抑制不均衡仮説に基づいたディープ・フェノタイプングと多変量解析を用いたバイオタイプング、そのバイオタイプに対するバイオマーカーを用いたクローズド・ループ・ニューロモジュレーションの開発することが期待される。

研究成果の概要(英文)：In schizophrenia, basal ganglia glutamate concentrations are elevated, glutamate and GABA concentrations in the middle cingulate gyrus are decreased, basal ganglia glutamate concentrations may decrease with disease progression and antipsychotic treatment, and middle cingulate gyrus GABA concentrations may increase with the onset of illness. We found that the mid-cingulate gyrus GABA concentrations may increase with the onset of illness. Next, we reported increased glutamate concentrations in the middle cingulate gyrus in treatment-resistant schizophrenia. However, while significant differences were found between treatment-resistant schizophrenia and healthy subjects, no statistically significant differences were found between treatment-resistant schizophrenia and schizophrenia in remission, a finding that suggests heterogeneity of the condition within each group. The findings regarding elevated GABA concentrations in treatment-resistant schizophrenia are under review.

研究分野：MRI・PET撮像・解析、TMS

キーワード：治療抵抗性統合失調症 グルタミン酸 GABA TMS-EEG MRS

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症 (SZ) は幻覚や妄想、意欲減退や感情の平板化、そして認知機能障害を有する慢性疾患 (有病率は1%) である。治療の中心は半世紀前に発見されたドパミン受容体拮抗作用を持つ抗精神病薬であり、SZ のドパミン仮説の根拠である。代表者は、特別研究員 PD として、SZ に対する適正なドパミン受容体遮断率や母集団薬物動態学に基づく適正薬物量の予測法を報告してきた (Iwata, Nakajima et al. 2016, Nakajima, Uchida et al. 2016, Nakajima, Caravaggio et al. 2015, Nakajima, Caravaggio, Gerretsen et al. 2015, Graff-Guerrero, Rajji et al. 2015)。しかし、約3割の患者に対して抗精神病薬は無効であり (以下、治療抵抗性 SZ)、その病態は従来のドパミン仮説では説明できない。治療抵抗例 (世界の推定有病者数 1500 万人) の社会機能は著しく低く、治療法の開発のために、ドパミン神経系以外の観点から病態生理を解明することは急務であるが、治療抵抗性 SZ に一貫した生物学的所見は無い (Nakajima, Takeuchi et al. 2015)。

一方、興奮・抑制バランス異常仮説は治療抵抗性 SZ の病態を説明する仮説として注目を集めている。この仮説は、健常人に SZ 様症状を惹起する Glu 受容体阻害薬の効果に基づいており、興奮性 Glu 神経系の異常により下流の抑制性 GABA 神経系が障害され、更に下流の神経系が脱抑制され、多様な SZ 症状をもたらすというものである。

近年、1H-MRS による静的な脳内 Glu・GABA 濃度の測定が可能となり、この仮説を支持する知見が徐々に蓄積されている (Plitman, Iwata et al. 2017, Nakajima S (co-first), Iwata et al. 2015, Plitman, Nakajima et al. 2014)。代表者は、最大規模のサンプル数 (n=60) で初発例における脳内 Glu 濃度の亢進を報告した (Plitman, Nakajima et al. ISMRM. 2015)。他の報告でも、SZ における脳内 Glu 濃度は一貫して高いが (Merrit et al. 2017)、GABA 濃度については不明である (Egerton et al. 2017)。一方、最近、申請者らは、刺激入力に対する神経生理反応を計測できる実験系 TMS-EEG による動的な脳内 Glu・GABA 神経伝達の測定法を開発した (Noda Y, Barr et al. 2018, Noda, Zomorodi et al. 2017, Noda, Zomorodi, Cash et al. 2017, Noda, Zomorodi, Daskalakis et al. 2017, Noda (co-first), Cash et al. Neuropsychopharmacology, 2016, Noda (co-first), Cash et al. Journal of neurophysiology, 2016)。TMS-EEG 研究は萌芽期にあり、SZ における GABA 神経伝達の障害が一貫して報告されている一方、Glu 神経伝達は十分に検討されていない (Radhu et al. 2017)。このような脳内 Glu・GABA 神経伝達の異常が興奮・抑制バランス仮説を支持する論拠として報告されてきたが、治療抵抗性 SZ の同一対象において、静的 (安静時の神経代謝物濃度) かつ動的 (刺激下の神経伝達) な興奮性かつ抑制性神経機能を包括的に測定した研究は皆無である。

2. 研究の目的

静的・動的な興奮性・抑制性神経伝達機能を同一対象で測定し、治療抵抗性 SZ における前頭前野 Glu/GABA 濃度比と前頭前野 ICF/SICI 比 (= Glu 神経生理機能/GABA 神経生理機能) の異常を同定し、治療抵抗性 SZ の症状と前頭前野 Glu/GABA 濃度比と前頭前野 ICF/SICI 比の関係を検討すること、により治療抵抗性 SZ の神経基盤を解明する。

3. 研究の方法

【研究デザイン】横断研究

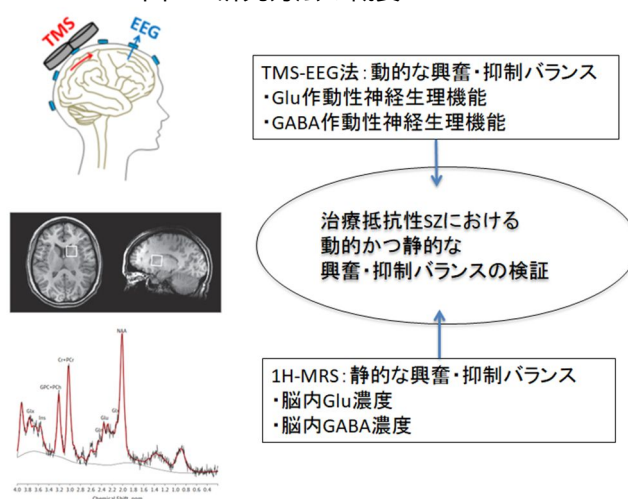
【実施場所】慶應義塾大学病院 精神神経科外来・病棟

【スケジュール】2018年 対象の組み入れとデータ取得 2019、2020年 組入れ、データ取得、中間解析と国際・国内学会発表 2021年 組入れとデータ取得、最終解析と国際・国内学会発表、結果の考察と論文化、英文学術誌への投稿、最終報告書作成

【対象】18歳以上で本人に同意能力があり、下記基準を満たし、年齢・性別においてマッチした SZ 患者 (治療抵抗例・寛解例) と健常人を組み入れる。口頭、文書による説明の上、文書により同意を取得する。先行研究に基づき (Plitman et al. 2016)、目標症例数は各群 30 名 (計 90 名) とする (効果量 1.5、検出 80%、有意水準 0.05、脱落 25%)。謝礼は 1 名につき 10 千円。

<組み入れ基準 (治療抵抗例)> (1) 米国精神医学会診断基準にて SZ の診断 (2) クロルプロマジン換算 400mg/日以上 の 2 種類以上の抗精神病薬にて 6 週間治療され、臨床全般印象尺度が中等症以上 (3) 陽性・陰性症状評価尺度陽性症状 2 項目が中等症以上

図 1 研究方法の概要



<組み入れ基準（寛解例）> (1) 米国精神医学会診断基準にて SZ の診断 (2) 陽性・陰性症状評価尺度陽性症状の全項目が軽症以下 (3) 臨床全般印象尺度が軽症以下 (4) 過去 3 ヶ月間に再燃無し

<組み入れ基準（健常人）> 精神疾患簡易構造化面接法にて精神疾患の既往無し

<除外基準（全ての対象）> (1) 重篤な身体疾患、中等症以上の脳器質性疾患、けいれん発作の既往 (2) 過去 6 ヶ月間の物質関連障害（尿スクリーニングを併用）(3) Glu 系や GABA 系に影響のある薬剤の服用 (4) TMS あるいは MRI 施行に対する禁忌

【1H-MRS】3 テスラ、8 チャンネルコイルの Magnetic Resonance Imaging (MRI、GE 社) を用いて T1 強調画像を撮影する。次に、T1 画像上の前頭前野に 20x20x20mm のボクセルを配置し、PRESS 法（エコー時間 35 ミリ秒、繰り返し時間 200 ミリ秒、信号幅 5000Hz、データポイント数 4096、水信号抑制下 128 回、水信号非抑制下 16 回）を用いて Glu の信号を評価する。更に、T1 画像上の前頭前野に 40x30x20mm のボクセルを配置し、MEGA-PRESS 法（エコー時間 68 ミリ秒、繰り返し時間 2000 ミリ秒、積算=256 回、1.9ppm と 7.5 ppm 周波数選択パルスを印加）を用いて GABA の信号を評価する。LCModel を用いて Glu・GABA 濃度を定量化し、T1 画像を用いて求めたボクセル内の脳脊髄液比を用いて補正する。データの質の制御をするため、信号の半値幅が 12 Hz 以上または SD% が 20 以上の対象は除去する。

【TMS-EEG 法】脳波キャップを装着後、左運動野の右第一背側骨間筋に対応した支配部位を TMS で刺激し、同部位の筋収縮を筋電図にて確認し安静運動閾値を計測する。次に、MRI ガイド下ニューロナビゲーションシステムを使用し、TMS 刺激を行う左前頭前野を同定する。TMS-EEG 法を用いて前頭前野から Glu 神経生理機能（intracortical facilitation: ICF）と GABA 神経生理機能（short-interval cortical inhibition: SICI）を測定する。実験中はサンプリングレートを 4000Hz に設定して EEG 記録を行い、200Hz のオンラインフィルターを用いる。解析は、EEGLAB/MATLAB を用いて解析する。記録した EEG データを 1000Hz にダウンサンプリングし、独立成分分析によるノイズ除去を行う。次に、抽出した TMS 誘発 EEG に関して、SICI および ICF パラダイムによる振幅変化を指標とした EEG 成分の解析を行う。

【評価項目・尺度】 臨床人口動態的情報 診断：精神疾患簡易構造化面接法 精神症状：陽性・陰性症状評価尺度、臨床全般印象尺度 認知機能：Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status、実行機能検査 副作用：Simpson Angus 評価尺度、Barnes アカシジア尺度、異常不随意運動評価尺度 服薬遵守：血中抗精神病薬濃度測定（採血量 10ml）

【SPSS による統計解析】 一般線形モデル解析を用いて、年齢、喫煙歴を共変量とし、治療抵抗例と寛解例、健常人の前頭前野 Glu/GABA 濃度比や ICF/SICI 比を比較

年齢を共変量とする偏相関分析を用い、SZ 患者における、前頭前野 Glu/GABA 濃度比や前頭前野 ICF/SICI 比と認知機能検査得点や臨床症状重症度の関係を検証

4. 研究成果

1H-MRS と TMS-EEG を用いた 1 連の研究を通して、統合失調症全般では、基底核のグルタミン酸濃度が上昇し、中帯状回のグルタミン酸濃度と GABA 濃度の低下していること、基底核のグルタミン酸濃度は疾患の進行や抗精神病薬治療により低下する可能性があること、そして、中帯状回の GABA 濃度は精神病症状の発症とともに上昇する可能性があることを Molecular Psychiatry 誌上で明らかにした（Nakahara, Tsugawa et al.2021）。次に、治療抵抗性統合失調症では、中帯状回のグルタミン酸濃度の上昇を Biological Psychiatry 誌と Neuropsychopharmacology 誌にて報告した（Iwata, Nakajima et al.2019, Tarumi, Tsugawa et al.2020）。ただし、治療抵抗性統合失調症と健常人では有意差を認めるが、治療抵抗性統合失調症と寛解統合失調症においては統計学的有意差を認めず、各群内での病態の異質性を示唆する知見であった。治療抵抗性統合失調症における GABA 濃度の上昇については査読中である。TMS-EEG の ICF と SICI については現在解析中であり、2022 年度中に学会報告することを目指している。

また、マルチモーダル MRI データの中で、構造 MRI 指標に対し機械学習を適応して、治療抵抗性統合失調症と寛解統合失調症は、脳構造の上で相互に異質な存在ではなく、連続性のある病態を伴う疾患群であることを Neuroimage Clinical 誌に発表した（Itahashi et al.2021）。中帯状回のグルタミン酸濃度や GABA 濃度においても、治療抵抗性統合失調症と健常人では有意差を認めるが、治療抵抗性統合失調症と寛解統合失調症においては統計学的有意差を認めないという知見と一貫するものであった。さらに、上記の知見から、統合失調症の治療反応に脳内グルタミン酸毒性が関与していることを前提として、統合失調症と健常人の T1 構造データと DTI データを含むマルチモーダル MRI 構造データに機械学習を適応して、帯状回が構造的に 4 つの区分に分けられること、そして、この区分の中での構造指標の異常とグルタミン酸毒性が関係してい

ることを Journal of Psychiatry and Neuroscience 誌上に報告した (Ochi et al.2022)。

これらの研究をまとめ、統合失調症の病態をドーパミン仮説と興奮・抑制不均衡仮説に基づいて論じ、現在のニューロモジュレーション研究の知見を紹介し、今後、ディープ・フェノタイピングと多変量解析を用いたバイオタイピングとそのバイオタイプに対するバイオマーカーを用いたクローズド・ループ・ニューロモジュレーションの開発について提唱する論文を Molecular Psychiatry に発表した (Wada et al.2022)。

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 11件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tarumi Ryosuke, Tsugawa Sakiko, Noda Yoshihiro, Plitman Eric, Honda Shiori, Matsushita Karin, Chavez Sofia, Sawada Kyosuke, Wada Masataka, Matsui Mie, Fujii Shinya, Miyazaki Takahiro, Chakravarty M. Mallar, Uchida Hiroyuki, Remington Gary, Graff-Guerrero Ariel, Mimura Masaru, Nakajima Shinichiro	4. 巻 45
2. 論文標題 Levels of glutamatergic neurometabolites in patients with severe treatment-resistant schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 632 ~ 640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41386-019-0589-z	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 Ochi Ryo, Noda Yoshihiro, Tsuchimoto Shohei, Tarumi Ryosuke, Honda Shiori, Matsushita Karin, Tsugawa Sakiko, Plitman Eric, Masuda Fumi, Ogyu Kamiyu, Wada Masataka, Miyazaki Takahiro, Fujii Shinya, Chakravarty M. Mallar, Graff-Guerrero Ariel, Uchida Hiroyuki, Mimura Masaru, Nakajima Shinichiro	4. 巻 100
2. 論文標題 White matter microstructural organizations in patients with severe treatment-resistant schizophrenia: A diffusion tensor imaging study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 109871 ~ 109871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pnpbp.2020.109871	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 Shah Parita, Plitman Eric, Iwata Yusuke, Kim Julia, Nakajima Shinichiro, Chan Nathan, Brown Eric E., Caravaggio Fernando, Torres Edgardo, Hahn Margaret, Chakravarty M. Mallar, Remington Gary, Gerretsen Philip, Graff-Guerrero Ariel	4. 巻 124
2. 論文標題 Glutamatergic neurometabolites and cortical thickness in treatment-resistant schizophrenia: Implications for glutamate-mediated excitotoxicity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 151 ~ 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2020.02.032	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 Kim Julia, Plitman Eric, Iwata Yusuke, Nakajima Shinichiro, Mar Wanna, Patel Raihaan, Chavez Sofia, Chung Jun Ku, Caravaggio Fernando, Chakravarty M. Mallar, Remington Gary, Gerretsen Philip, Graff-Guerrero Ariel	4. 巻 99
2. 論文標題 Neuroanatomical profiles of treatment-resistance in patients with schizophrenia spectrum disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 109839 ~ 109839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pnpbp.2019.109839	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 Tsugawa Sakiko, Noda Yoshihiro, Tarumi Ryosuke, Mimura Yu, Yoshida Kazunari, Iwata Yusuke, Elsalhy Muhammad, Kuromiya Minori, Kurose Shin, Masuda Fumi, Morita Shinji, Ogyu Kamiyu, Plitman Eric, Wada Masataka, Miyazaki Takahiro, Graff-Guerrero Ariel, Mimura Masaru, Nakajima Shinichiro	4. 巻 33
2. 論文標題 Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Psychopharmacology	6. 最初と最後の頁 1199 ~ 1214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0269881119845820	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 Masuda Fumi, Nakajima Shinichiro, Miyazaki Takahiro, Yoshida Kazunari, Tsugawa Sakiko, Wada Masataka, Ogyu Kamiyu, Croarkin Paul E., Blumberger Daniel M., Daskalakis Zafiris J., Mimura Masaru, Noda Yoshihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Motor cortex excitability and inhibitory imbalance in autism spectrum disorder assessed with transcranial magnetic stimulation: a systematic review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-019-0444-3	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 Masuda Fumi, Nakajima Shinichiro, Miyazaki Takahiro, Tarumi Ryosuke, Ogyu Kamiyu, Wada Masataka, Tsugawa Sakiko, Croarkin Paul E, Mimura Masaru, Noda Yoshihiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Clinical effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in children and adolescents with neurodevelopmental disorders: A systematic review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Autism	6. 最初と最後の頁 1614 ~ 1629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1362361318822502	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 Iwata Yusuke, Nakajima Shinichiro, Plitman Eric, Caravaggio Fernando, Kim Julia, Shah Parita, Mar Wanna, Chavez Sofia, De Luca Vincenzo, Mimura Masaru, Remington Gary, Gerretsen Philip, Graff-Guerrero Ariel	4. 巻 85
2. 論文標題 Glutamatergic Neurometabolite Levels in Patients With Ultra-Treatment-Resistant Schizophrenia: A Cross-Sectional 3T Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 596 ~ 605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopsych.2018.09.009	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 Moriguchi Sho, Takamiya Akihiro, Noda Yoshihiro, Horita Nobuyuki, Wada Masataka, Tsugawa Sakiko, Plitman Eric, Sano Yasunori, Tarumi Ryosuke, ElSalhy Muhammad, Katayama Nariko, Ogyu Kamiyu, Miyazaki Takahiro, Kishimoto Taishiro, Graff-Guerrero Ariel, Nakajima Shinichiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 952 ~ 964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-018-0252-9	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 Shah Parita, Iwata Yusuke, Plitman Eric, Brown Eric E., Caravaggio Fernando, Kim Julia, Nakajima Shinichiro, Hahn Margaret, Remington Gary, Gerretsen Philip, Graff-Guerrero Ariel	4. 巻 268
2. 論文標題 The impact of delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant schizophrenia: A systematic review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychiatry Research	6. 最初と最後の頁 114 ~ 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychres.2018.06.070	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 Iimori Takashi, Nakajima Shinichiro, Miyazaki Takahiro, Tarumi Ryosuke, Ogyu Kamiyu, Wada Masataka, Tsugawa Sakiko, Masuda Fumi, Daskalakis Zafiris J., Blumberger Daniel M., Mimura Masaru, Noda Yoshihiro	4. 巻 88
2. 論文標題 Effectiveness of the prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive profiles in depression, schizophrenia, and Alzheimer's disease: A systematic review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 31 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pnpbp.2018.06.014	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

〔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 (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
研究分担者	三村 將 (MIMURA Masaru) (00190728)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授 (32612)	
研究分担者	野田 賀大 (NODA Yoshihiro) (20807226)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任准教授 (32612)	

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
---------	---------