

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K05429

研究課題名(和文)一酵素・二活性(PRMT8)の生物学的意義の解明

研究課題名(英文)Identification of roles of PRMT8 with dual catalytic activity in the brain

研究代表者

金 俊達 (Jun-Dal, Kim)

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・准教授

研究者番号：90570036

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：PRMT8は、メチル化酵素活性(MTase)に加え、リン脂質分解酵素活性(PLase)を有する。本研究では、PRMT8が持つ一酵素二活性の生物学的意義の解明するため、各酵素活性の特異的不活性マウスを樹立し、これらのマウスが新しい環境下で過活動を示していることを見出した。また、未知であったMTase活性に対する内因性基質の探索により、神経細胞の細胞骨格を構成するタンパク質を同定した。さらに、大脳・小脳を用いたRNA-Seqの解析を行った結果、PRMT8遺伝子の欠失によって、小脳では行動制御に重要な神経伝達物質を調節する遺伝子の発現変化が遺伝子オントロジー解析によって明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、生体内におけるPRMT8の多機能を解析することは、複雑かつ多彩な生命現象とタンパク質の働きに関する理解とともに、多機能タンパク質が機能を発揮する生物学的意義の本質的な理解へ繋がる。近年、不注意や多動性、衝動性の症状を呈する最も代表的な子供の神経疾患である注意欠陥・多動性障害を持つ発達障害の患者では、12番染色体のPRMT8を含む遺伝子座に欠損変異が知られている。従って、本研究は、PRMT8が有する二酵素活性の生物学的意義の理解に留まらず、神経疾患の発症メカニズムの解明に新たな突破口として発展する可能性を秘めている。

研究成果の概要(英文)：In this study, we established PRMT8 MTase and PLase-specific inactive mice. We also identified methylated-proteins as candidate substrate for PRMT8. In addition to this, we found that MTase, PLase, and MTase/PLase inactive mice exhibit hyperactivity under the novel environment compared to wild type mice. Interestingly, RNA-Seq analysis using the brain tissues of Prmt8 knockout mice showed that altered the regulation of neurotransmitters-related gene expression in the cerebellum.

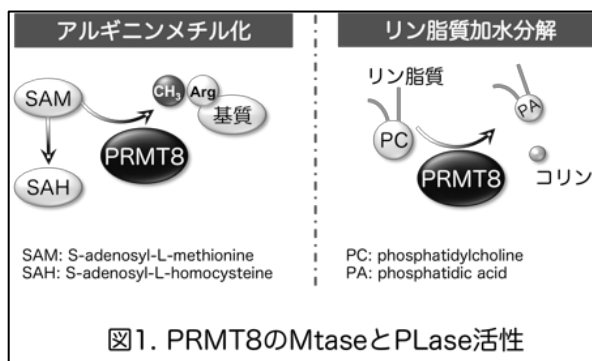
研究分野：分子生物学

キーワード：PRMT8 アルギニンメチル化酵素 リン脂質加水分解酵素 1塩基置換マウス

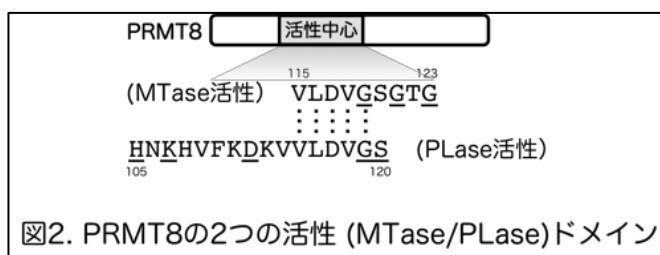
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

タンパク質アルギニンメチル化は、メチル化酵素ファミリー (PRMTs) が S-adenosyl-L-methionine (SAM) をメチル基供与体として、アルギニン側鎖にメチル基を転移する反応であり、シグナル伝達や転写制御など多岐に渡る細胞機能を制御している。哺乳類 PRMTs (11 種類) の中でも PRMT1 は、哺乳類細胞内の 85% のアルギ



ニンメチル化反応を担い、また遺伝子欠損マウスは、胎生 6.5 日で早期致死になり、PRMT を介した生命現象の理解は大きな意味を持つ。PRMT8 は、PRMT ファミリーの中で、PRMT1 と最も高い相同性 (83%) をもつ一方、翻訳中 N-末端の脂肪酸修飾を介して唯一細胞膜に局在し、その発現組織は脳神経系に限局されるという特徴を有する。しかしながら、生体における標的基質をはじめ、その生物学的意義に関しては全く未解明であった。申請者はこれまで、*in vitro* において PRMT1 と同様の基質特異性を有することを明らかにした (Int. J. Mol. Med. 2008)。また、PRMT8 の分子内にホスファチジルコリン (PC) の加水分解酵素の活性中心が保存されていることを見出し、新規のリン脂質加水分解酵素としての活性やそれが神経細胞の樹状突起の分岐を制御していることを発見した (Science Adv. 2015) (図 1)。さらに、生体内で PRMT8 の機能を調べるため、遺伝子欠損マウス (PRMT8 KO) を作製し、解析を行った結果、PRMT8 KO マウスは小脳神経細胞であるプルキンエ細胞の樹状突起発達や運動機能に顕著な異常を示した。しかし、PRMT8 が神経細胞の突起発達や脳機能の制御に重要な役割を果たしていることは解明されたものの、*in vivo* 機能での本酵素が有する二つの活性の意義については現在の課題である。PRMT8 は、メチル基供与体である SAM と結合する GxGxG モチーフを持つタイプの MTase である。現在までに殆どのメチル化酵素は、グリシンをアラニンに置換する点変異によってその活性を失うことが知られている。一方、本酵素は、HKD モチーフを活性中心とするホスホリパーゼ D (PLD) ファミリータイプの PLase でもあり、PLD ファミリー (PLD1、PLD2) は HKD モチーフ内のリジンがアルギニンに置換すると活性を持たない変異体となる。興味深いことに、PRMT8 は GxGxG モチーフと HKD モチーフが重なる形で保存されている (図 2)。申請者による唯一のマウスを用いた PRMT8 の機能解析の報告は、遺伝子の欠損であったため、なぜ二つの酵素活性を持つか、またその機能的特異性についても理解されていない。



2. 研究の目的

多細胞生物のゲノムの約 1% が、メチル反応を触媒する酵素をコードする遺伝子である。申請者らは、タンパク質アルギニンメチル化酵素 (PRMT) の機能を研究し (Int. J. Mol. Med. 2008、J. Recept. Signal Transduct. 2011、FEBS Lett. 2014、J. Mol. Biol. 2016)、MTase の PRMT8 が、リン脂質分解酵素 (PLase) であることを明らかにした (Science Adv. 2015)。PRMT8 は、学習・記憶に重要な役割を果たす大脳の海馬や、運動機能の調整中枢である小脳の神経細胞に発現する。ごく最近申請者らは、PRMT8 欠損マウスの小脳でのリン脂質分解後の代謝産物が低下

することに加え、MTase によるメチル化代謝が脳特異的な変化を示すという興味深い結果を見出した (図 3、未発表)。上記の予備の結果を踏まえて、本研究では、高次の脳機能における PRMT8 の MTase 及び PLase 酵素活性の重要性を明らかにするため、ゲノム編集技術 (CRISPR/Cas9 system) を用いて、二つの酵素活性 (MTase/PLase) に対する不活性化マウスを作製し、本酵素が持つ二つの活性の生物学的意義の解明を目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、以下の解析に焦点を絞ることによって、生体内で PRMT8 が有する二つの酵素活性の意義の解明を目指し、細胞生物学・生化学・分子生物学・発生工学のアプローチから以下の項目に従って取り組む。

(1) PRMT8 の MTase と PLase 活性の特異的な個体機能の解明

- ・ MTase と PLase 特異的不活性化マウスの作製や個体レベルでの各酵素活性の解析
- ・ 各不活性化マウス的大脑 (記憶・学習) や小脳機能 (運動) の表現型の検証

(2) PRMT8 の MTase と PLase 活性による神経細胞機能の分子機構の解明

- ・ MTase 活性に対する未知の内因性標的基質の探索
- ・ 神経細胞の発達における二つの活性を介した分子制御機構の解析

4. 研究成果

(1) PRMT8 の MTase と PLase 活性の特異的な個体機能の解明

- ・ PRMT8 の変異体解析から、二つの活性 (MTase と PLase) に対して、互いの活性には影響がない G121A 及び K107R 変異体作製に成功しており、各不活性化マウスは、ゲノム編集技術 (CRISPR/Cas9 system) を用いて 1 塩基を置換することで作製し、また両 G121A/K107R 変異を加えた MTase/PLase 不活性化マウスも樹立した。
- ・ また、各不活性化マウスの表現型の検証を行った。まず中枢機能試験としてクラスピング試験を行った結果、クラスピングの確率が野生型と比較して、K107R や G121A、ダブルミュータントマウスにおいて高頻度で生じており、各不活性化マウスはバランス能力に異常を示した (図 4、未発表)。さらに、新しい環境下で何の各不活性化マウスが過活動を示していることから (図 5、未発表)、生体内において PRMT8 が多機能

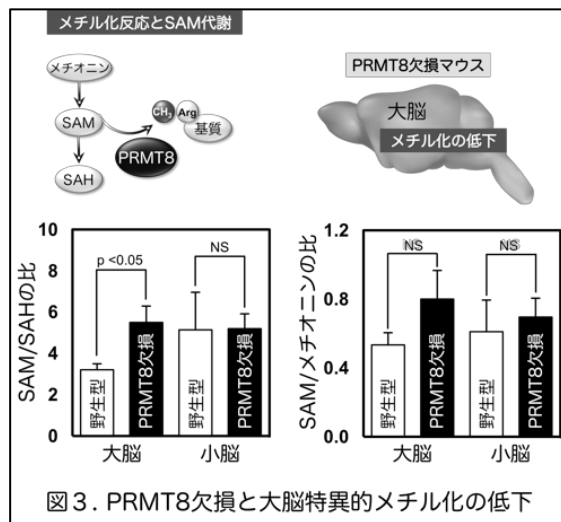


図 3. PRMT8欠損と脳特異的メチル化の低下

Limb reflexes	WT (n=20)	K107R (n=24)	G121A (n=22)	K107R/G121A (n=19)
Normal	17	18	8	5
Abnormal	3	6	14	14
Clasping percentage (%)	15	25	64	74

K107R : PLase不活性
G121A : MTase不活性

図 4. PRMT8運動機能の検証 (クラスピング試験)

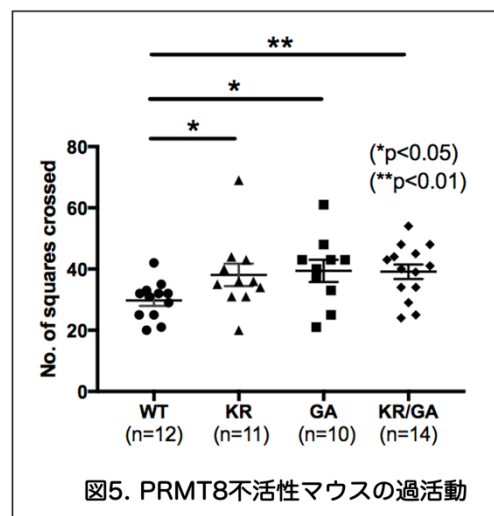


図 5. PRMT8不活性化マウスの過活動

(MTase と PLase) タンパク質として機能している可能性が強く示唆された。

(2) PRMT8 の MTase と PLase 活性による神経細胞機能の分子機構の解明

- PRMT8 の内因性基質を探索ため、MTase 特異的不活性マウスの脳的全タンパク質を 2 次元電気泳動で分離し、抗メチル化アルギニン抗体を用いたウエスタンブロッティングを行い、野生型と比較することでメチル化修飾状態の変化を評価した (図 6、未発表)。また、MTase 特異的不活性マウスにおいてメチル化修飾の低下を示したタンパク質をゲルから単離・精製し、質量分析法 (MALDI-TOF/MS) を用いて解析を行った結果、神経細胞の細胞骨格の構成タンパク質である neurofilament light polypeptide (NFL) が基質候補として同定された。次に生化学的解析を行い、精製 GST-NFL が PRMT8 と相互作用し、メチル化されることが認められた (図 7、未発表)。

- PRMT8 によって制御される神経細胞内の分子機構を解明するため、転写や翻訳イベントに着目し、遺伝子発現や翻訳産物を精査することで PRMT8 が司る遺伝情報の実体を検証する。具体的には、PRMT8 KO マウスの

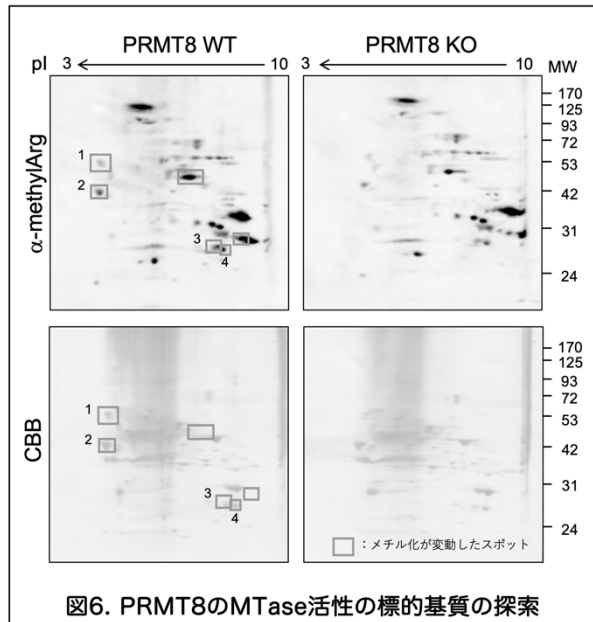


図6. PRMT8のMTase活性の標的基質の探索

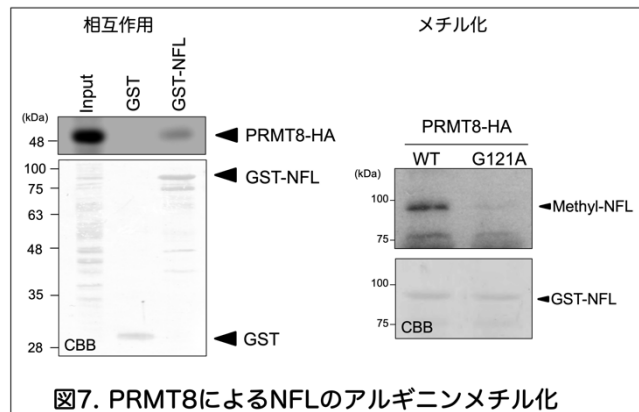


図7. PRMT8によるNFLのアルギニンメチル化

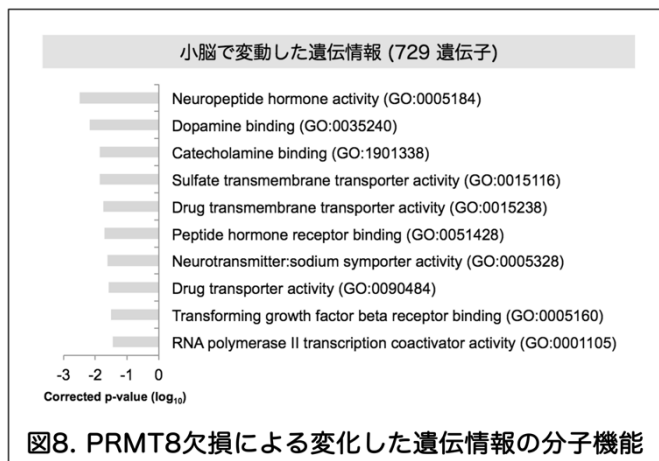


図8. PRMT8欠損による変化した遺伝情報の分子機能

的大脑と小脳から、mRNA を調整し、トランスクリプトーム解析を行った。その結果、PRMT8 遺伝子の欠失によって大脳では 910 個が、また小脳では 729 個の発現の変動を示す遺伝子同定した。興味深いことに、小脳で発現変動を示した遺伝子群は、神経ペプチドホルモンやドーパミン、カテコールアミンなど行動制御に重要な神経伝達物質を調節する機能因子であることが、遺伝子オントロジー解析によって明らかとなった (図 8、未発表)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hashimoto Misuzu, Kumabe Ayako, Kim Jun Dal, Murata Kazuya, Sekizar Sowmya, Williams Anna, Lu Weizhe, Ishida Junji, Nakagawa Tsutomu, Endo Mitsuharu, Minami Yasuhiro, Fukamizu Akiyoshi	4. 巻 156
2. 論文標題 Loss of PRMT1 in the central nervous system (CNS) induces reactive astrocytes and microglia during postnatal brain development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 834 ~ 847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15149	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 Matsuda Shuichi, Kim Jun-Dal, Sugiyama Fumihiro, Matsuo Yuji, Ishida Junji, Murata Kazuya, Nakamura Kanako, Namiki Kana, Sudo Tatsuhiko, Kuwaki Tomoyuki, Hatano Masahiko, Tatsumi Koichiro, Fukamizu Akiyoshi, Kasuya Yoshitoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Transcriptomic Evaluation of Pulmonary Fibrosis-Related Genes: Utilization of Transgenic Mice with Modifying p38 Signal in the Lungs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6746 ~ 6746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21186746	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 Suzuki Kenichi, Kim Jun-Dal, Ugai Keita, Matsuda Shuichi, Mikami Hideki, Yoshioka Kento, Ikari Jun, Hatano Masahiko, Fukamizu Akiyoshi, Tatsumi Koichiro, Kasuya Yoshitoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Transcriptomic changes involved in the dedifferentiation of myofibroblasts derived from the lung of a patient with idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 1518 ~ 1526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2020.11218	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 Noguchi K, Ishida J, Kim JD, Muromachi N, Kako K, Mizukami H, Lu W, Ishimaru T, Kawasaki S, Kaneko S, Usui J, Ohtsu H, Yamagata K, and Fukamizu A	4. 巻 117
2. 論文標題 Histamine receptor agonist alleviates severe cardiorenal damages by eliciting anti-inflammatory programming	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA	6. 最初と最後の頁 3150-3156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1909124117	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 Nagano K, Kwon C, Ishida J, Hashimoto T, Kim JD, Kishikawa N, Murao M, Kimura K, Kasuya Y, Kimura S, Chen YC, Tsuchimochi H, Shirai M, Pearson J, and Fukamizu A	4. 巻 166
2. 論文標題 Cooperative action of APJ and 1A-adrenergic receptor in vascular smooth muscle cells induces vasoconstriction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 383-392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvz071	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 Lu W, Kim JD, Tabara S, Kwon C, Mizukami H, Kimura K, and Fukamizu A	4. 巻 514
2. 論文標題 The N-terminal sequence of murine PRMT5 variant 2 is required for Hsp70 interaction and CHIP ligase-mediated degradation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1185-1191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.05.077	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 Sato A, Kim JD, Mizukami H, Nakashima M, Kako K, Ishida J, Itakura A, Takeda S, and Fukamizu A	4. 巻 65
2. 論文標題 Gestational changes in PRMT1 expression of murine placentas	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 47-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2018.04.001	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 Murata K, Lu W, Hashimoto M, Ono N, Muratani M, Nishikata K, Kim JD, Ebihara S, Ishida J, and Fukamizu A	4. 巻 8
2. 論文標題 PRMT1 deficiency in mouse juvenile heart induces dilated cardiomyopathy and reveals cryptic alternative splicing products	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 200-213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2018.09.023	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 Kako K, Kim JD, and Fukamizu A	4. 巻 165
2. 論文標題 Emerging impacts of biological methylation on genetic information	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 9-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy075	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 Mizukami H, Kim JD, Tabara S, Lu W, Kwon C, Nakashima M, and Fukamizu A	4. 巻 165
2. 論文標題 KDM5D-mediated H3K4 demethylation is required for sexually dimorphic gene expression in mouse embryonic fibroblasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 335-342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy106	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22件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 姚遠, 室町直人, 金俊達, 深水昭吉
2. 発表標題 Study on the effect of H179Y one-point mutation in murine PRMT1 on biological functions
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 室町直人, 金俊達, 石田純治, 野口和之, 深水昭吉
2. 発表標題 ヒスタミンH3受容体アゴニストの心腎病態での遺伝子発現プロファイリング
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 2
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森遥佳, 田原早央莉, 金俊達, 深水昭吉
2. 発表標題 PRMT8が有するアルギニンメチル化活性の生物学的意義に関する研究
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村夏奈子, 金俊達, 権哲源, 深水昭吉
2. 発表標題 心筋細胞特異的遺伝子欠損マウスを用いたMETTL18の機能解析
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田原早央莉, 金俊達, 陸偉哲, 深水昭吉
2. 発表標題 宇宙マウス心臓を用いた遺伝情報の統合的解析
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野口 和之, 石田 純治, 室町直人, 金 俊達, 加香 孝一郎, 山縣 邦弘, 深水 昭吉
2. 発表標題 心腎連関病態モデルマウスの確立と解析
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 権哲源、中村夏奈子、田原早央莉、金俊達、石田純治、深水 昭吉
2. 発表標題 妊娠高血圧モデルの肥大心を用いた網羅的遺伝子発現解析と 1A-ARの役割の解明
3. 学会等名 第40回日本妊娠高血圧学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田原早央莉、金俊達、森遙佳、陸偉哲、深水 昭吉
2. 発表標題 PRMT8が有する2つの酵素活性に対する特異的不活性マウスの作製と解析
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 石田純治、金俊達、霍思全、中島実咲、深水昭吉
2. 発表標題 妊娠高血圧胎仔FGRの遺伝子発現プロファイリング
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 田原早央莉、金俊達、森遙佳、陸偉哲、深水 昭吉
2. 発表標題 PRMT8が有するアルギニンメチル化活性の生物学的意義に関する研究
3. 学会等名 2019年度日本化学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 陸偉哲、金俊達、 田原早央莉、権哲源、深水 昭吉
2. 発表標題 Hsp70/CHIPsによるPRMT5/パリアン2のN末端配列依存的な分解機構
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 室町直人、石田純治、野口和之、金俊達、深水 昭吉
2. 発表標題 ヒスタミンH3受容体アゴニストの心腎病態でに抗炎症遺伝子プログラミング
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 権哲源、永野克将、金俊達、石田純治、深水 昭吉
2. 発表標題 血管平滑筋細胞のアペリン受容体が誘導する毛感攣縮の解析
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 Chulwon Kwon, Kanako Nakamura, Saori Tabara, Jun-Dal Kim, Junji Ishida, Akiyoshi Fukamizu
2. 発表標題 The Role of 1A-Adrenergic Receptor on Cardiac Function in Pregnancy-Associated Hypertensive Mice
3. 学会等名 46th Annual Meeting & International Symposium, The Korean Society for Microbiology and Biotechnology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 権 哲源、中村 夏奈子、田原 早央莉、金 俊達、石田 純治、深水 昭吉
2. 発表標題 妊娠高血圧/ 1A-AR-KOマウスの肥大心臓では、Hmgcs2の発現が変化する
3. 学会等名 2019年度 日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Weizhe Lu, Kazuya Murata, Hayase Mizukami, Jun-dal Kim, Junji Ishida, Akiyoshi Fukamizu
2. 発表標題 Analysis of Transcription and Translation by RNA-seq and Ribo-seq in Cardiac PRMT1-Deficient Mice
3. 学会等名 2018年生化学会関東支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水上早瀬、金 俊達、陸 偉哲、横山 航、中島実咲、石田純治、深水昭吉
2. 発表標題 PRMT1スプライスバリエント欠損がマウス個体の代謝に与える影響
3. 学会等名 2018年生化学会関東支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田原早央莉、金 俊達、水上早瀬、陸 偉哲、深水昭吉
2. 発表標題 PRMT8のアルギニンメチル化に対する不活性化マウスの作製と標的基質の探索
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 陸 偉哲、村田知弥、水上早瀬、金 俊達、石田純治、深水昭吉
2. 発表標題 次世代シーケンサーを用いて心筋PRMT1欠損マウス心臓遺伝子の転写と翻訳解析
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 水上早瀬、金 俊達、陸 偉哲、中島実咲、石田純治、深水昭吉
2. 発表標題 糖代謝におけるPRMT1v2の役割の解明
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 Weizhe Lu, Kazuya Murata, Hayase Mizukami, Jun-dal Kim, Junji Ishida, Akiyoshi Fukamizu
2. 発表標題 Gene Expression Landscape of Heart Failure Mice model caused by Cardiac Specific PRMT1 Deficiency
3. 学会等名 第2回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Anna Sato, Jun-Dai Kim, Akiyoshi Fukamizu, Atsuo Itakura, Satoru Takeda
2. 発表標題 Gestational changes in placental PRMT1 expression
3. 学会等名 Meeting of the International Federation of Placenta Associations (IFPA) 2018 Tokyo (国際学会)
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
---------	---------