

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：34517

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11117

研究課題名(和文) 抗インフルエンザウイルス効果を示すダイゼインのシグナル伝達機構

研究課題名(英文) Signal transduction of daidzein related to the effect of anti-influenza virus

研究代表者

伊勢川 裕二 (Isegawa, Yuji)

武庫川女子大学・生活環境学部・教授

研究者番号：20184583

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ダイゼインによるインフルエンザウイルス増殖抑制機構は、ダイゼイン添加により、細胞内の過酸化脂質(5-HETE)の増加によるもので、5-HETE産生に關与する酵素の5-LOXの活性によるものと認められた。5-LOXの酵素反応産物である5-HpETEの添加により濃度依存的にインフルエンザウイルスの増殖を抑制した。ダイゼインは5-LOXの活性化を伴う過酸化脂質を介したシグナル伝達系を用いて、ウイルス増殖抑制を行っていることが明らかとなったが、細部は未だ不明ではある。また、ダイゼインはウイルスのmRNAの合成を阻害することも明らかにしたが、ウイルスRNA合成酵素の直接の阻害ではなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ダイゼインにより得られた抗ウイルス効果はこれまでの治療薬の代替え治療薬の可能性や新しい治療薬の開発を示唆するものとなり得るといふ社会的意義を有している。その作用機構がインフルエンザウイルスに直接作用するのではなく、宿主細胞に作用し、ウイルス増殖を抑制することから、細胞自体のウイルス制御機構の存在やその制御を植物の2次代謝物が動物細胞のシグナル伝達系を介して誘導するという発見は学術的意義を有している。また、このような制御はコロナウイルスのような類似した増殖過程を有するウイルスには有効である可能性があるといふ社会的意義も有している。

研究成果の概要(英文)：The mechanism by which daidzein suppresses influenza virus growth was found to be due to an increase in intracellular lipid peroxide (5-HETE) due to the addition of daidzein, and to the activity of 5-LOX, an enzyme involved in 5-HETE production. The addition of 5-HpETE, an enzyme reaction product of 5-LOX, suppressed the growth of influenza virus in a concentration-dependent manner. It has been clarified that daidzein suppresses viral growth by using a signal transduction system mediated by lipid peroxide accompanied by activation of 5-LOX, but the details are still unknown. It was also revealed that daidzein inhibits viral mRNA synthesis, but not directly inhibits viral RNA synthase.

研究分野：食品機能学、栄養化学、ウイルス学

キーワード：インフルエンザウイルス ダイゼイン ウイルス増殖抑制 RNA合成阻害 シグナル伝達 過酸化脂質
5-HETE 5-LOX

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

インフルエンザは毎年世界的な流行を引き起こし、高い罹患率や死亡の原因となることから、公衆衛生において重要な問題となっている。ヒトへと感染する A 型および B 型インフルエンザウイルスに対する対策が重要である。現在、インフルエンザの予防にはワクチン、治療には抗ウイルス薬が用いられている。しかし、インフルエンザワクチンはその効力が限定的であり、毎年一定の流行がある。また、ロタワクチンも効果を示す血清型は限定的であり、ワクチン株以外の血清型の感染やワクチン株との組換え体の感染による疾病が報告されている^{1,2)}。一方、既存の抗ウイルス剤に対して耐性株も出現し³⁾、新たな抗ウイルス効果を示す物質検索が食品からも行われ始めている⁴⁻⁷⁾。我々も、いくつかの食品から抗ウイルス効果を見いだしている。

2. 研究の目的

低い予防効果や、薬剤耐性株の出現が問題となっているので、我々は、薬剤とは異なった作用機序を示す食品中の機能性成分に着目し、大豆に含まれるダイゼインが有効成分の有力候補であることを見出した。ダイゼインは抗酸化物質として、また、フィトエストロゲンとして機能することが知られている。

本研究では、図 1 に示すようなウイルス複製に対するそれらの抗ウイルス機構を抗酸化能、ストレスシグナルの阻害剤、遺伝子の発現調節物質として、in vitro と in vivo の両面から明らかにすることを主目的とした。今回さらに、大豆の種子から更なる抗ウイルス物質を同定することと同様のフィトエストロゲン含有するカラハリスイカ果汁からも新規抗ウイルス物質を同定し、その作用機序を調べ、ダイゼインとのシグナル伝達の相違点を明らかにすることをサブの目的とした。

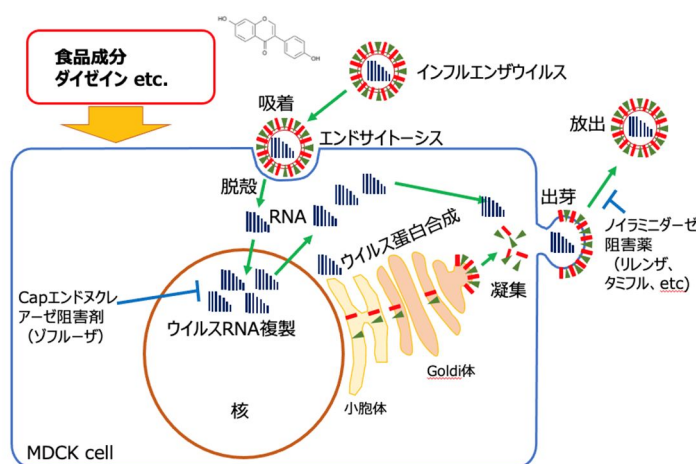


図 1.インフルエンザウイルス増殖抑制効果を有する食品成分の探索と増殖機構

3. 研究の方法

細胞はイヌの腎細胞 (MDCK) を用い、インフルエンザ A H1N1 ウイルスは Puerto Rico/8/34 (PR/8/34), New Caledonia/20/99, Beijing/262/95, Suita/6/2007, Suita/1/2009, Suita/114/2011, そしてタミフル耐性株の Osaka/2024/2009 と Osaka/71/2011。A H3N2 ウイルスは Aichi/2/68 と Sydney/5/97、インフルエンザ B ウイルスは Nagasaki/1/87 と Shanghai/261/2002 を用いた。

熱水抽出法は永井らの方法に従って行った⁷⁾。

食品抽出物の精製と同定は永井らの方法に従って行った⁸⁾。同定物質の定量は Kammerer らの方法に従って行った⁹⁾。

ウイルスの増殖阻害実験とウイルス活性測定のためのフォーカス法は森本らの方法に従って行った¹⁰⁾。

ウイルスの細胞への結合活性は永井らの方法⁷⁾、細胞融合活性は森本らの方法¹⁰⁾、time-of-addition 分析も森本らの方法¹⁰⁾に従った。

マウス感染実験は森本らの方法に従って行った¹⁰⁾。

過酸化脂質解析、MDCK 細胞中の 5-LOX のノックダウン、5-LOX タンパク質のウエスタンブロット解析、MDCK 細胞抽出液中の 5-LOX 活性評価は堀尾らの方法に従って行った¹¹⁾。

インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼ活性測定法は堀尾らの方法に従った¹²⁾。

メタボローム解析は花田らの方法に従った¹³⁾。

4. 研究成果

1) 大豆中の抗インフルエンザウイルス成分の同定⁸⁾

私たちの以前の研究⁷⁾で示したハトムギの成分のハトムギの種子、裸のオオムギの種子、大豆、およびカシアの種からの抽出物が抗インフルエンザウイルス活性を評価し、その活性を分析した。各材料はローストされ、熱湯で抽出されました。抽出物は抗ウイルス活性についてテストされ、その作用機序を研究した。すべてのお茶の成分は、H1N1 および H3N2 インフルエンザ亜型およびインフルエンザ B に対して抗ウイルス活性を示した。各材料によって阻害されるウイル

この段階は、ウイルスの吸着と複製でしたが、強さに違いがあった。成分の作用機序がオセルタミビル酸の作用機序と異なる可能性があることを示唆する Time-of addition 分析の結果が得られた。お茶の成分である大豆が最も強い活性を示した。そこで、大豆抽出物の有効成分を液体クロマトグラフィーで分析した。4 倍飛行時間型質量分析 (LC/qTOF-MS) により、ダイゼインとグリシテインが有効成分として検出されました。ここでは、グリシテインの抗インフルエンザウイルス作用が最初の報告である。

2) ダイゼインの 5-LOX 産物誘導によるインフルエンザウイルス複製の抑制¹¹⁾

この研究は、大豆イソフラボン ダイゼインによる Madin-Darby 犬腎細胞の処理後のインフルエンザウイルス複製の調節メカニズムを評価するために実施した。ダイゼインは抗酸化物質であり、ウイルス感染により過酸化脂質レベルが増加することが報告されていたため、ダイゼイン処理またはダイゼインなしで処理したモック感染細胞とウイルス感染細胞の間で、過酸化脂質の定性的および定量的分析を比較した。私たちの考えに反して、ウイルス感染細胞では過酸化脂質は上昇せず、ダイゼイン処理細胞では過酸化脂質の減少は観察されなかった。ダイゼイン処理細胞では、アラキドン酸由来の 5-リポキシゲナーゼ生成物である 5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸が、他の過酸化脂質と比較して有意に上昇した (図 2)。

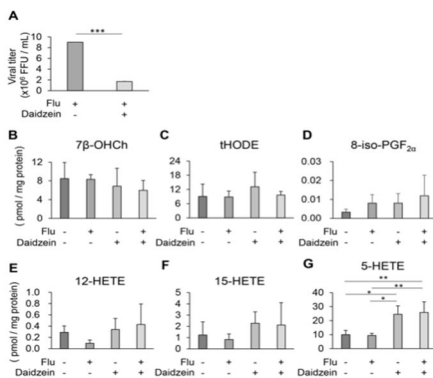


図 2. 感染およびダイゼインによる酸化物の挙動

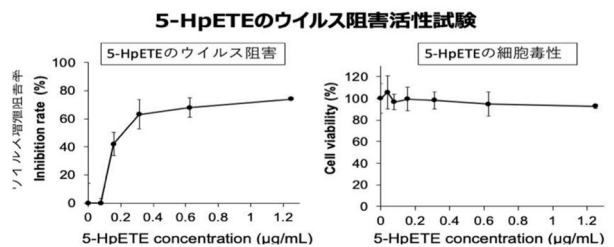
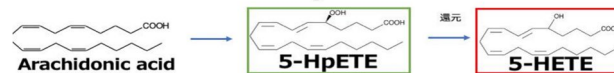


図 3. 5-HpETE のウイルス阻害活性試験

Zileuton (5-リポキシゲナーゼ阻害剤) と 5-リポキシゲナーゼのノックダウンは、ダイゼインによる抗ウイルス効果が減少した。さらに、ウイルスの複製は、5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸の前駆体である 5-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸、すなわち 5-リポキシゲナーゼ一次生成物で処理することによって調節された (図 3)。これらの結果は、ダイゼインが 5-リポキシゲナーゼ生成物を介したシグナル伝達を介してウイルス複製を調節することが示唆された。

3) ダイゼインによる RNA ポリメラーゼの阻害効果¹²⁾

インフルエンザ RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) 阻害剤の開発は、必須;したがって、インフルエンザ RdRp の活動を評価する方法は、発展した。現在の方法では、超遠心分離機を使用してウイルス粒子を分離し、³²P-GTP などの放射性同位体標識ヌクレオシドを使用した RdRp 活性を定量化した。この方法は特別な設備と放射性同位元素の管理が必要なため、すべての機関で実施されます。超遠心および放射性同位元素を使用しない RdRp の活性測定方法を開発した。

まず、培養上清から抽出磁気ビーズを使用し、精製したウイルス粒子から RdRp を抽出した。鎖特異的リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法は逆転写に基づいて開発され、タグ付きプライマーを使用した。タグ配列をフォワードプライマーとしたリアルタイム PCR およびセグメント固有のリバースプライマーは、セグメント 1、4、および 5 の mRNA 定量化のための特異性を確保した。RdRp による in vitro RNA 合成の温度、反応時間、および Mg²⁺濃度の最適条件を選択するために条件が決定された。RdRp による、セグメント 1、4、および 5 の合成された mRNA の量は 10 コピー/反応の検出感度で決定された。また、mRNA 合成は、RdRp 阻害剤であるリバビリン三リン酸によって阻害されたが、RdRp 阻害剤のスクリーニングにおける本評価法の有用性も示された。

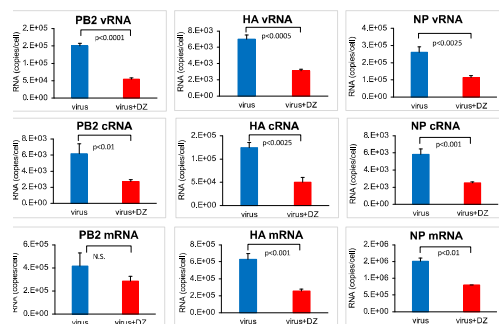


図 4. ウイルス RNA (vRNA, cRNA, mRNA) 発現量

この方法により、RdRp 活性の分析が可能になります。超遠心分離および放射性同位元素は使用できません。この新しいインフルエンザウイルスのポリメラーゼ活性測定方法により、ウイルス RNA 合成を阻害する化合物を特定するための研究がさらに促進される。

ダイゼインは感染細胞中のウイルスの mRNA 合成を抑制することが示された(図4)。この抑制はダイゼインによるウイルスの RNA ポリメラーゼの直接的な阻害効果によるものかどうかを確かめるために上述の活性測定法を用いて、阻害効果を調べた。その結果、ダイゼインは直接 RNA ポリメラーゼを阻害するのではなく、細胞内の Mg^{2+} 濃度などの生理的な変化を与えることにより、RNA ポリメラーゼを間接的に阻害する可能性が示唆された。

4) カラハリスイカ抽出液によるインフルエンザウイルスの侵入と増殖阻害¹⁰⁾

ワクチンや様々な抗インフルエンザ薬は、予防と治療のために臨床的に使用されている。しかし、インフルエンザ感染におけるワクチンの抗原ミスマッチと薬剤耐性ウイルス株の出現はインフルエンザ治療の新しいアプローチを必要としている。この研究は、開発の潜在的な候補として自然食品に焦点を当てた。インフルエンザ感染症の新しい治療法の選択肢として植物のスクリーニングを行った結果、ウリ科のスイカの果汁は、シトロイデス(野生スイカ)にインフルエンザウイルスの複製を最も強力に阻害する能力を持っていることが示された。Madin-Darby 犬の腎臓細胞を用いた添加時間アッセイの結果、野生のスイカ ジュース (WWMJ) は、ウイルスの吸着と後期段階を阻害した。WWMJ には抗インフルエンザウイルス効果を示す複数の構成要素が含まれていることを示唆された。抗インフルエンザ効果のうち、ウイルス吸着分析は、WWMJ が 37 では細胞内のウイルス RNA 量を抑制したが、4 では阻害しなかった。これらの結果は、ウイルス付着の阻害以外のメカニズム、すなわち宿主細胞へのウイルス侵入、が抗インフルエンザ作用に関与していることが示唆された。WWMJ は、おそらくウイルスの内在化の減少に関与している。マウスに適応した A/PR/8/34 インフルエンザに感染させた BALB/c マウスの鼻粘膜への WWMJ の投与はマウスの生存期間を大幅に改善することが確認された。したがって、この研究結果は、WWMJ の抗インフルエンザの可能性を示した。WWMJ の in vitro および in vivo で抗インフルエンザ効果を見出した。それによって機能性食品や薬としての抗インフルエンザ薬開発候補として WWMJ が示唆された。

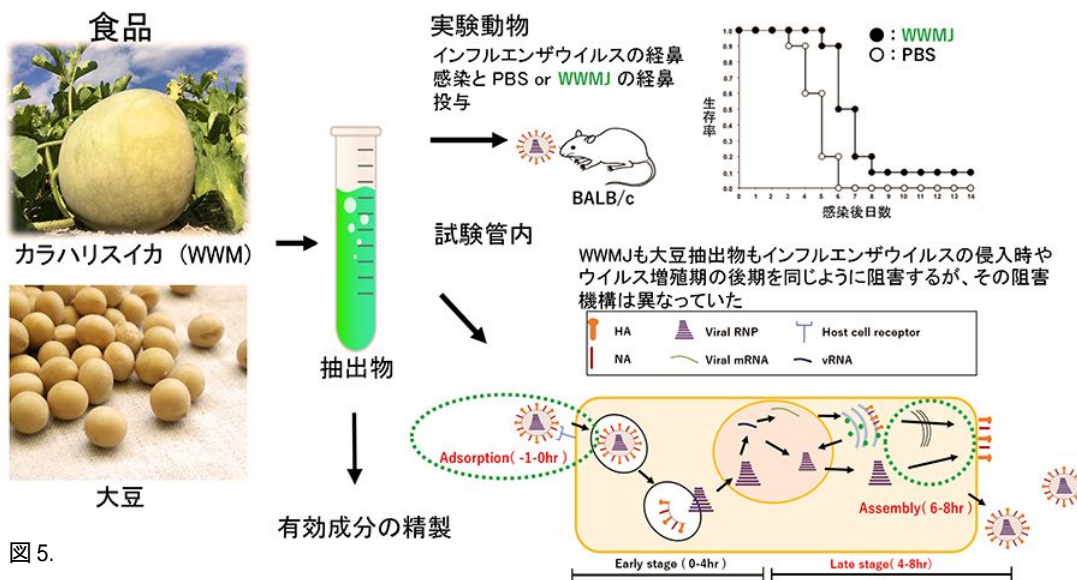


図5.

食品抽出物(カラハリスイカや大豆など)によるインフルエンザウイルスの侵入と増殖に対する阻害機構とその有効成分の検索

5) 8-プレニルナリンゲニンによるインフルエンザウイルス複製の抑制¹³⁾

私たちは上述のように、Citrullus lanatus var. citroides (野生のスイカ、WWM)の抗インフルエンザ活性を示した。しかし、有効成分は不明だった。ここに、WWMに関連する成分を評価するためにメタボローム分析を実施した。抗ウイルス活性を備えている多くの低分子化合物を同定した。WWM ジュースの全成分の3%がフラボノイドに相当し、プレニル化フラボノイドはフラボノイドの13%を占めた。プレニル化フラボノイドのうち、8-プレニルナリンゲニン(8-PN)が、最も高い抗ウイルス活性を示した(図6)。次に、8-PNと液体クロマトグラフィー質量分析法を使用して、WWMの有効成分としての8-PNの抗ウイルス活性が観察された。オセルタミビル耐性のH1N1ウイルスを含むH1N1インフルエンザのサブタイプに対して、インフルエンザBウイルスに対しても、8-PNはウイルスを抑制することがわかった。抗ウイルス効果を示す時期は吸着と後期ウイルス複製であった(図7)。8-PNの作用機序は、アマンタジンおよびオセルタミビル酸の値とは異なっていた。これは8-PNの抗インフルエンザウイルス活性に関する最初の報告であり、同じフィトエストロゲンであるダイゼインとも異なった機能を示した。私たちの結果は

効果的な予防および治療の開発における WMM の可能性を強調するインフルエンザウイルスへのアプローチである。

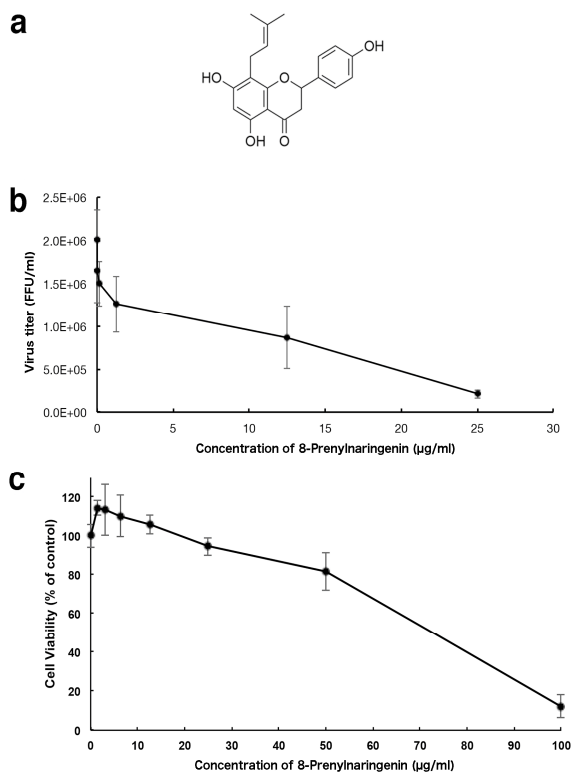


図 6. 8-PN による A/PR/8/34 ウイルスの複製阻害
(a)8-PN の構造、(b)ウイルス複製阻害に対する 8-PN 濃度依存性、(c)8-PN の細胞毒性

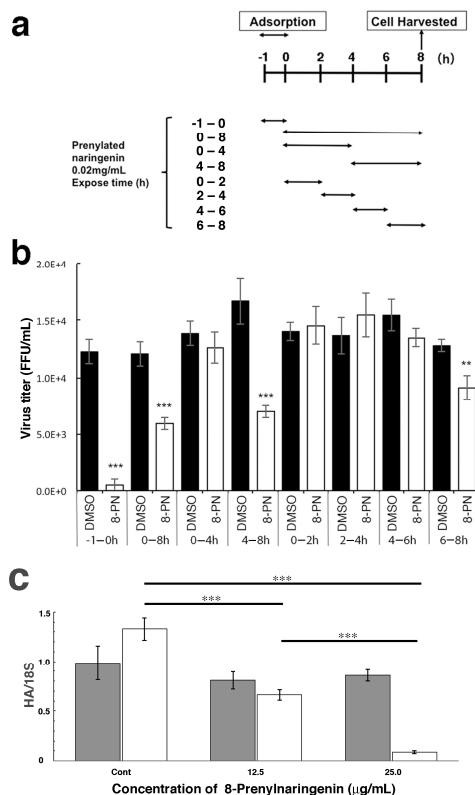


図 7. ウイルス複製への 8-PN の影響
(a) Time-of-addition 解析スケジュール
(b)経時的なウイルスカ価、黒色カラム：コントロール；白色カラム：8-PN 処理
(c)ウイルスの細胞への結合活性への 8-PN の影響、灰色カラム：4 °C；白色カラム：37 °C

- (1) S. Park, J.I. Kim, et al., (2013) *Biochem. Biophys. Res. Com.* 440:14-19.
- (2) R. S-Kuroda, A. Kikuchi, et al., (2013) *J. Ethnopharm.* 146:866-872.
- (3) N. N. Gangopadhyay, Z. Moldoveanu, C. B. Stephensen, (1996) *J. Nutr.* 126:2960-2967.
- (4) C. B. Stephensen, Z. Moldoveanu, N. N. Gangopadhyay, (1996) *J. Nutr.* 126:94-102.
- (5) F. Ahmed, D. B. Jones, A. A. Jackson, (1990) *Br. J. Nutr.* 63:363-373.
- (6) F. Ahmed, D. B. Jones, A. A. Jackson, (1991) *Br. J. Nutr.* 65:475-485.
- (7) E. Nagai, M. Iwai, et al., (2018) *J. Sci. Food Agric.* 98:1899-1905. doi: 10.1002/jsfa.8671
- (8) E. Nagai, M. Iwai, et al., (2019) *Plant Foods Hum. Nutr.* 74:538-543. doi: 10.1007/s11130-019-00773-3
- (9) D. Kammerer, A. Claus, et al., (2004) *J. Agric. Food Chem.* 52:4360-4367. doi: 10.1021/jf049613b
- (10) R. Morimoto, K. Yoshioka, et al., (2021) *Food Sci. Nutr.* 9:544-552. doi: 10.1002/fsn3.2023
- (11) Y. Horio, R. Sogabe, et al., (2020) *J. Clin. Biochem. Nutr.* 66:38-42. doi: 10.3164/jcfn.19-70
- (12) Y. Horio, M. Shichiri, Y. Isegawa, (2021) *Virol. J.* in preparation.
- (13) A. Hanada, R. Morimoto, et al., (2021) *Arch. Virol.* in preparation.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Emiko Nagai & Miwa Iwai & Ritsuko Koketsu & Yoshinobu Okuno & Yuri Suzuki & Ryosuke Morimoto & Hidenobu Sumitani & Atsushi Ohshima & Toshiki Enomoto & Yuji Isegawa	4. 巻 74
2. 論文標題 Anti-Influenza Virus Activity of Adlay Tea Components	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plant Foods for Human Nutrition	6. 最初と最後の頁 538-543
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11130-019-00773-3	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 Yuka Horio & Riho Sogabe & Mototada Shichiri & Noriko Ishida & Ryosuke Morimoto & Atsushi Oshima & Yuji Isegawa	4. 巻 66
2. 論文標題 Induction of a 5-lipoxygenase product by daidzein is involved in the regulation of influenza virus replication	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 36-42
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcbn.19-70	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 Ryosuke Morimoto, Kae Yoshioka, Miyu Nakayama, Emiko Nagai, Yoshinobu Okuno, Ayaka Nakashima, Taro Ogawa, Kengo Suzuki, Toshiki Enomoto & Yuji Isegawa	4. 巻 9
2. 論文標題 Juice of Citrullus lanatus var. citroides (wild watermelon) inhibits the entry and propagation of influenza viruses in vitro and in vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Food Science & Nutrition	6. 最初と最後の頁 544 ~ 552
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/fsn3.2023	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13件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 堀尾侑加、吉岡花恵、森本亮祐、七里元督、伊勢川裕二
2. 発表標題 ダイゼインの抗ウイルス効果について
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会、静岡
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金澤良子、伊勢川裕二
2. 発表標題 サクナの抗インフルエンザ効果
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会、静岡
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花田あかり、吉岡花恵、森本亮祐、尾形篤太郎、伊勢川裕二
2. 発表標題 8-Prenylnaringeninのインフルエンザウイルス増殖阻害段階の検討
3. 学会等名 第58回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂田菜摘、堀尾侑加、伊勢川裕二
2. 発表標題 大豆におけるインフルエンザウイルス侵入阻害機構の検討
3. 学会等名 第58回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀尾侑加、七里元督、伊勢川裕二
2. 発表標題 ダイゼインによる抗ウイルス作用メカニズムの解明
3. 学会等名 第58回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金澤良子、隅谷栄伸、伊勢川裕二
2. 発表標題 サクナに含まれる抗インフルエンザウイルス作用を示す有効成分の検索
3. 学会等名 第58回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井栄美子、中山美有、伊勢川裕二、榎本俊樹
2. 発表標題 ハト麦茶の抗インフルエンザ効果
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀尾侑加、吉岡花恵、森本亮祐、七里元督、伊勢川裕二
2. 発表標題 大豆中成分の抗ウイルス作用による過酸化脂質産生機構の解明
3. 学会等名 第57回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀尾侑加、吉岡花恵、森本亮祐、七里元督、伊勢川裕二
2. 発表標題 ダイゼインの抗ウイルス効果について
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花田あかり、吉岡花恵、森本亮佑、尾形篤太郎、伊勢川裕二
2. 発表標題 8-Prenylinaringeninにおけるインフルエンザウイルス侵入阻害機構
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂田菜摘、堀尾侑加、伊勢川裕二
2. 発表標題 大豆によるインフルエンザウイルス侵入阻害機構の検討
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀尾侑加、七里元督、伊勢川裕二
2. 発表標題 ダイゼインによるインフルエンザウイルスRNA転写・複製阻害機構の検討
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀尾侑加、中島綾香、鈴木健吾、伊勢川裕二
2. 発表標題 ユーグレナ熱水抽出物による抗インフルエンザウイルス効果とその作用機構の検討
3. 学会等名 第59回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2020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
研究協力者	堀尾 侑加 (Horio Yuka)		大学院生 過酸化脂質のシグナル伝達 RNAポリメラーゼ解析
研究協力者	吉岡 花恵 (Yoshioka Kae)		大学院生 インフルエンザウイルスのマウス感染実験
研究協力者	金澤 良子 (Kanazawa Ryoko)		大学院生
研究協力者	隅谷 栄伸 (Sumitani Hidenobu)		公益財団法人 東洋食品研究所 研究部 主席研究員 抗ウイルス物質の同定
連携研究者	七里 元督 (Shichiri Mototada) (20434780)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・研究グループ長 (82626)	過酸化脂質のシグナル伝達 RNAポリメラーゼ解析
連携研究者	奥野 寿臣 (Okuno Toshioki) (10221152)	兵庫医科大学・医学部・教授 (34519)	インフルエンザウイルスのマウス感染実験
連携研究者	渡辺 亮 (Watanabe Akira) (60506765)	京都大学・医学研究科・特定准教授 (14301)	mRNAの網羅的解析

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