

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07844

研究課題名(和文)プリオン病における病態解明および自然免疫賦活化療法の開発

研究課題名(英文) Investigation of pathological mechanism, and innate immune targeting drug discovery in prion diseases

研究代表者

石橋 大輔 (Ishibashi, Daisuke)

福岡大学・薬学部・教授

研究者番号：10432973

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)：本研究では、宿主の自然免疫機構におけるプリオン感染に対するI型インターフェロンシステムの抑制メカニズムについて検討した。結果として、低分子化合物やリコンビナントタンパクによりI型インターフェロン受容体を刺激することでプリオン感染を抑制することを明らかにした。また、これまで報告の無かったプリオン株においてもI型インターフェロン受容体を介したメカニズムにより、その感染を抑制することができる可能性を明らかにした。本研究により得られた成果は、新たなメカニズムをターゲットにしたプリオン病の予防・治療法の開発の進展に大きく寄与するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

宿主の自然免疫機構を視点としたプリオン感染病態メカニズムの解明について研究を遂行することにより、免疫学的知見を生かしたプリオン病の創薬開発が進むことが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated about suppression mechanism via type I interferon system in innate immune responses against prion infection to host. As a result, we defined that low molecular compound and recombinant protein can stimulate type I interferon system in host might inhibit prion infection. Furthermore, we showed that the immune system mediating type I interferon receptor might also suppress infection from prion strain has never been clear in prion-infected mice model. We believe that our achievement in this project might contribute to progress of prevention and drug discovery for prion disease.

研究分野：ウイルス学、免疫学、分子生物学

キーワード：Prion Innate immunity Interferon

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

プリオン病は、ヒトのクロイツフェルトヤコブ病やウシの牛海綿状脳症 (狂牛病: BSE) などの各種動物に見られる空砲変性及びグリオーシスなどの脳内病理変化を伴う難治性の中樞神経変性疾患である。病原体 (プリオン) は、核酸を有しないタンパク質のみで構成されており、宿主の正常プリオンタンパクが何らかの原因で異常化することによって形成されるため、アミノ酸配列は一致し、立体構造が異なるのみとされている。このため、感染症の原因となるウイルス・細菌等の病原体とは異なり、感染時に宿主の防御機構である免疫応答が惹起されないとされている。

### 2. 研究の目的

本研究では、病原体プリオンの感染時における宿主自然免疫応答の役割を明らかにすることを前提に、I型インターフェロン活性化システムに注目し、病原体プリオンの感染病態の詳細を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) Lentivirus vector のシステムを用いたプリオン感染モデルに対する I 型インターフェロンの影響

本課題では、まず、SIN ベクターを用いたレンチウイルスのシステムを構築した。レンチウイルス粒子内に目的の遺伝子を導入するために、プラスミドは、CSII-CMV-MCS (CSII-CMV-Venus, CSII-CMV-MCS-IRES2-Bsd, CSII-CMV-MCS-IRES2-Venus) を用途によって使い分けて使用した。SIN ベクターを作製するためのプラスミドでは、3'LTR の U3 にあるエンハンサーの一部またはすべての領域とプロモーター領域が削除されているため、SIN ベクターが細胞に感染し染色体に組み込まれた後のプロウイルス状態では、両方の LTR とプロモーター活性を持たないことになり、5'R 領域からの全ゲノムの転写は起こらない。つまり、このシステムで作成されたレンチウイルス粒子は複製能力が無く目的の遺伝子をキャリアしているだけで、他のウイルス種を作り出さない。その上、LTR による遺伝子の誘導は起こらず、内部の CMV プロモーターによって目的遺伝子の転写が起こる。このシステムで、I型インターフェロンの遺伝子をコードしたプラスミドを HEK293T のパッケージング細胞に導入し、ウイルス粒子を作り出した。ウイルス量を定量化には p24 protein を使った感染価の測定キットを用いた。高い感染価を有するロットのウイルス粒子を用いて、定位的にマウスの脳内にウイルスを感染させる実験を行った。プリオン感染後の脳内摂取後のマウスの脳内変化については、病理変化およびウェスタンブロットで検討した。

#### (2) IFNAR1KO マウスを用いた BSE 株プリオン感染に対する影響

4 週齢の I 型インターフェロン受容体遺伝子欠損マウスの雄にマウス BSE 株の 10% 脳乳剤を右脳側の前頭葉の脳内に 20  $\mu$ L 摂取し、プリオン病発症による生存期間に関する影響について検討した。

#### (3) リコンビナント I 型インターフェロンを用いたプリオン感染に対する影響

プリオン持続感染細胞にマウス種のリコンビナント I 型インターフェロンを処置し、48 時間後の異常型プリオン蛋白の発現について、ウェスタンブロット法を用いて検討した。同様にプリオン感染していない細胞 (非感染) 細胞株にマウス種のリコンビナント I 型インターフェロンを前処置後、プリオン感染を行い、数継代後の異常プリオン蛋白の細胞内蓄積について検討した。

#### (4) IFNAR1 アゴニスト R08181 を用いたプリオン感染に対する影響

I 型インターフェロン受容体 (IFNAR1) のアゴニストである R08191 を用いて、リコンビナント I 型インターフェロンと同様なプリオン感染に対する影響について検討するため、プリオン持続感染細胞に化合物を処置し、48 時間後の異常プリオン蛋白の発現量をウェスタンブロット法を用いて検討した。その際、化合物による I 型インターフェロンシステムの活性化の指標として、インターフェロン刺激遺伝子の発現についても検討した。また、同様にプリオン感染していない細胞 (非感染) 細胞株に化合物を前処置後、プリオン感染を行い、数継代後の異常プリオン蛋白の細胞内蓄積について検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) インターフェロンのマウスへの有効性の評価として、レンチウイルスを用いてマウスの脳内にインターフェロンを強制的に発現させ、そのマウスにプリオンを摂取し、プリオン感染に対する影響について評価するために、マウスへのレンチウイルス導入条件について検討した。蛍光タンパクビーナスを組み込んだレンチウイルスを用いて脳内に導入した。ウイル

スの局在については、術後 2 週間後に視床への局在を確認した。病理変化についての検討では、凍結切片を用いて脳内のビーナスの発現を確認したことより、レンチウイルスの感染を確認した。プリオン感染後の脳内の病理変化では、コントロールに比べ著名な変化は見られなかった。また生存期間については有意な変化は見られなかった。一方、ウエスタンブロッティングにおける異常プリオン蛋白の蓄積については、I 型インターフェロンを発現させたマウスにおいてその蓄積が有意に抑制されていた。これらの結果より、I 型インターフェロンは *in vivo* のプリオン感染に対して抵抗性を示すことが示唆された。

- (2) I 型インターフェロン受容体遺伝子欠損マウスにマウス BSE 株を感染させた際の病態発現について検討した。10%脳乳剤の脳内投与後、I 型インターフェロン受容体遺伝子欠損マウスは野生型マウスに比べ、生存期間が短縮したが有意差は見られなかった ( $p=0.0547$ ) (野生型,  $n=10$ ,  $185 \pm 12$  日, 遺伝子欠損型,  $n=11$ ,  $180 \pm 7$  日)。これまでの研究で 22L プリオンでは、有意な生存期間の短縮が認められていたことより、I 型インターフェロンによる宿主防御機構には、プリオン株の特異性があることが示唆された。
- (3) 恒常的に異常プリオンを産生しているプリオンに感染した細胞への IFN の影響およびインターフェロンについて検討した。プリオン持続感染細胞へのリコンビナント I 型インターフェロンの処置により、異常プリオンタンパクの発現減少が確認された。この発現減少は濃度依存的に減少するものであった。さらにアルファタイプよりベータタイプがその効果が強く見られた。次に、プリオン非感染細胞にプリオンを感染させる *Ex vivo* プリオン感染モデル実験では、リコンビナント I 型インターフェロンの前処置により、プリオン感染後の異常型プリオンの発現が、処置無しの群に比べ、有意に低下していることが確認された。
- (4) I 型 IFN 受容体の低分子化合物のアゴニストである R08191 は、リコンビナント I 型インターフェロンと同様に、プリオン感染細胞における異常プリオン蛋白の発現を濃度依存的に減少させた。神経芽細胞腫由来のプリオン持続感染細胞においても化合物の処置により、I 型インターフェロンシステムの活性化の指標となるインターフェロン刺激遺伝子の発現の上昇も共に確認された。さらに、プリオンを感染させる *Ex vivo* プリオン感染モデル実験においても、同様に異常プリオンの産生抑制効果が確認され、R08191 の前処理を行うことで、プリオン感染に対し耐性を有していた。

以上の結果から、プリオン感染は I 型インターフェロンシステムの活性化により、その感染が制御され、宿主側はその生体防御機構によって病原体プリオンの浸食から逃れていることが示唆された。さらに、I 型 IFN 受容体アゴニスト R08191 は低分子化合物であり、高濃度処置においても細胞死を引き起こさなかったことから、創薬開発候補として有望と考える。今後は、構造展開を含め、更なる薬効を示すプリオン持続感染細胞においてインターフェロン刺激遺伝子の発現を誘導し、且つ異常プリオンタンパクの産生を抑制する化合物を開発することが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Fuse Takayuki, Nakagaki Takehiro, Homma Takujiro, Tange Hiroya, Yamaguchi Naohiro, Atarashi Ryuichiro, Ishibashi Daisuke, Nishida Noriyuki	4. 巻 171
2. 論文標題 Dextran sulphate inhibits an association of prions with plasma membrane at the early phase of infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 34 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.01.004	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 Mori Takeshi, Yoshida Miyako, Hazekawa Mai, Ishibashi Daisuke, Hatanaka Yoshiro, Nagao Toshihiro, Kakehashi Rie, Kojima Honami, Uno Rio, Ozeki Minoru, Kawasaki Ikuo, Yamashita Taku, Nishikawa Junichi, Uchida Takahiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Antimicrobial Activities of LL-37 Fragment Mutant-Poly (Lactic-Co-Glycolic) Acid Conjugate against Staphylococcus aureus, Escherichia coli, and Candida albicans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5097 ~ 5097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22105097	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 Mori Takeshi, Hazekawa Mai, Yoshida Miyako, Nishinakagawa Takuya, Uchida Takahiro, Ishibashi Daisuke	4. 巻 606
2. 論文標題 Enhancing the anticancer efficacy of a LL-37 peptide fragment analog using peptide-linked PLGA conjugate micelles in tumor cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 120891 ~ 120891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2021.120891	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 Hazekawa Mai, Nishinakagawa Takuya, Mori Takeshi, Yoshida Miyako, Uchida Takahiro, Ishibashi Daisuke	4. 巻 11
2. 論文標題 Preparation of siRNA-PLGA/Fab'-PLGA mixed micellar system with target cell-specific recognition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96245-3	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 -

1. 著者名 Mori Takeshi, Yoshida Miyako, Hazekawa Mai, Ishibashi Daisuke, Hatanaka Yoshiro, Kakehashi Rie, Nakagawa Makoto, Nagao Toshihiro, Yoshii Miki, Kojima Honami, Uno Rio, Uchida Takahiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Targeted Delivery of Miconazole Employing LL37 Fragment Mutant Peptide CKR12-Poly (Lactic-Co-Glycolic) Acid Polymeric Micelles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 12056 ~ 12056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222112056	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 Takehiro Matsubara, Katsuya Satoh, Takujiro Homma, Takehiro Nakagaki, Naohiro Yamaguchi, Ryuichiro Atarashi, Yuka Sudo, Yasuhito Uezono, Daisuke Ishibashi, Noriyuki Nishida	4. 巻 525(2)
2. 論文標題 Prion protein interacts with the metabotropic glutamate receptor 1 and regulates the organization of Ca <sup>2+</sup> signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 447-454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.102.	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 Takehiro Nakagaki, Daisuke Ishibashi, Tsuyoshi Mori, Yukiko Miyazaki, Hanae Takatsuki, Hiroya Tange, Yuzuru Taguchi, Katsuya Satoh, Ryuichiro Atarashi, Noriyuki Nishida	4. 巻 17(4)
2. 論文標題 Administration of FK506 from Late Stage of Disease Prolongs Survival of Human Prion-Inoculated Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurotherapeutics	6. 最初と最後の頁 1850-1860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13311-020-00870-1.	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 Daisuke Ishibashi, Takeshi Ishikawa, Satoshi Mizuta, Hiroya Tange, Takehiro Nakagaki, Tsuyoshi Hamada, Noriyuki Nishida	4. 巻 17(4)
2. 論文標題 Novel Compounds Identified by Structure-Based Prion Disease Drug Discovery Using In Silico Screening Delay the Progression of an Illness in Prion-Infected Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurotherapeutics	6. 最初と最後の頁 1836-1849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13311-020-00903-9.	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 -

1. 著者名 Andrea Altieri, Evgeny A Spiridonov, Semen I Sivtzev, Daisuke Ishibashi, Silvia Biggi, Noriyuki Nishida, Emiliano Biasini, Alexander V Kurkin	4. 巻 28(21)
2. 論文標題 Generation, optimization and characterization of novel anti-prion compounds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2020.115717.	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 Takayuki Fuse, Takehiro Nakagaki, Takujiro Homma, Hiroya Tange, Naohiro Yamaguchi, Ryuichiro Atarashi, Daisuke Ishibashi, Noriyuki Nishida	4. 巻 S0168-0102(21)
2. 論文標題 Dextran sulphate inhibits an association of prions with plasma membrane at the early phase of infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience research	6. 最初と最後の頁 00018-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.01.004.	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 Hiroya Tange, Daisuke Ishibashi, Takehiro Nakagaki, Yuzuru Taguchi, Yuji O Kamatari, Hiroki Ozawa, Noriyuki Nishida	4. 巻 296
2. 論文標題 Liquid-liquid phase separation of full-length prion protein initiates conformational conversion in vitro	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100367.	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 Katsuya Satoh, Takayuki Fuse, Toshiaki Nonaka, Trong Dong, Masaki Takao, Takehiro Nakagaki, Daisuke Ishibashi, Yuzuru Taguchi, Ban Mihara, Yasushi Iwasaki, Mari Yoshida, Noriyuki Nishida	4. 巻 24
2. 論文標題 Postmortem Quantitative Analysis of Prion Seeding Activity in the Digestive System.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	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) 10.3390/molecules24244601.	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 Keiichi Yamaguchi, Yuji O. Kamatari, Fumiko Ono, Hiroaki Shibata, Takayuki Fuse, Abdelazim Elsayed Elhelaly, Mayuko Fukuoka, Tsutomu Kimura, Junji Hosokawa-Muto, Takeshi Ishikawa, Minoru Tobiume, Yoshinori Takeuchi, Yutaka Matsuyama, Daisuke Ishibashi, Noriyuki Nishida, Kazuo Kuwata	4. 巻 3
2. 論文標題 A designer molecular chaperone against transmissible spongiform encephalopathy slows disease progression in mice and macaques	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 206-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41551-019-0349-8	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 Daisuke Ishibashi, Takujiro Homma, Takehiro Nakagaki, Takayuki Fuse, Kazunori Sano, Katsuya Satoh, Tsuyoshi Mori, Ryuichiro Atarashi, Noriyuki Nishida	4. 巻 142
2. 論文標題 Type I interferon protects neurons from prions in in vivo models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1035-1050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awz016	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 Daisuke Ishibashi	4. 巻 139
2. 論文標題 Protective Role of the Host Innate Immune System in Prion Pathogenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI-JOURNAL OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN	6. 最初と最後の頁 993 - 998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.18-00165-2	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12件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 森健、吉田都、樫川舞、石橋大輔、畠中芳郎、永尾寿浩、懸橋理枝、小島穂菜美、小関稔、川崎郁勇、山下沢、西川淳一、内田享弘
2. 発表標題 抗菌ペプチドフラグメント誘導体およびPLGAとのコンジュゲートによる抗真菌活性
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫛川舞、西中川拓也、細川雅人、石橋大輔
2. 発表標題 ペプチド - PLGAハイブリッドミセルを用いた活性ペプチドの抗腫瘍効果増強作用
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西中川拓也、櫛川舞、細川雅人、石橋大輔
2. 発表標題 RCAS1発現による細胞形態変化へのp38シグナルの関与
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森健、吉田都、櫛川舞、小島穂菜美、宇野莉央、吉井未貴、永尾寿浩、畠中芳郎、中川充、懸橋理枝、石橋大輔、内田享弘
2. 発表標題 ミコナゾールを封入した抗菌ペプチド-乳酸・グリコール酸共重合体コンジュゲートミセルの調製および抗真菌活性評価
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西中川 拓也、櫛川 舞、石橋 大輔
2. 発表標題 Identification of cytotoxic factor contained in tumor cell line supernatants がん細胞株培養上清に含まれる細胞障害性因子の同定
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 石橋大輔
2. 発表標題 プリオン病治療のための蛋白構造を安定化させる低分子化合物の開発
3. 学会等名 第8回TR推進合同フォーラム・ライフサイエンス技術交流会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石橋大輔
2. 発表標題 プリオン病治療のための蛋白構造を安定化させる低分子化合物の開発
3. 学会等名 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 新的医療技術創出拠点 令和2年度成果報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 樋川舞、森健、吉田都、西中川拓也、内田享弘、石橋大輔
2. 発表標題 抗菌ペプチドフラグメント誘導体およびその生分解性ミセルの抗がん活性に関する検討
3. 学会等名 第141年会日本薬学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 樋川舞、森健、吉田都、西中川拓也、内田享弘、石橋大輔
2. 発表標題 抗がんペプチド含有生分解性ミセルの抗がん活性に関する検討
3. 学会等名 第141年会日本薬学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Daisuke Ishibashi, Takehiro Nakagaki, Noriyuki Nishida
2. 発表標題 I型インターフェロン受容体のプリオン感染における役割 Type I interferon receptor subunit (IFNAR1) suppresses prion infection
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 Daisuke Ishibashi, Takehiro Nakagaki, Noriyuki Nishida
2. 発表標題 プリオン感染におけるI型インターフェロン受容体の影響 Effect of type I interferon receptor against prion infection
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (MBSJ2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丹下寛也, 中垣岳大, 田口謙, 石橋大輔, 西田教行
2. 発表標題 プリオン蛋白の液相分離
3. 学会等名 第72回 日本細菌学会九州支部総会 第56回 日本ウイルス学会九州支部総会
4. 発表年 2019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
---------	---------