

令和 5 年 6 月 3 日現在

機関番号：12501
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2020～2022
課題番号：20K09027
研究課題名（和文）高精度教師画像を用いた深層学習による胃癌の微小リンパ節転移診断アルゴリズムの開発

研究課題名（英文）Development of deep learning algorithms to detect minor lymph node metastases of gastric cancer for histopathologic specimens

研究代表者
林 秀樹（Hayashi, Hideki）

千葉大学・フロンティア医工学センター・教授

研究者番号：20312960
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）：機械学習の各種手法を用いて、胃癌切除症例の領域リンパ節における組織学的転移を検出するアルゴリズムの開発を行った。最終的に、ImageNetで転移学習を行ったResNet-152を用いたものが最も高い診断精度を示した。この転移診断アルゴリズムを用いて、リンパ節ごとに転移の可能性の高い領域を提示するアプリケーションを作製し、その臨床的有用性を検証した。その結果、転移陰性リンパ節、Isolated tumor cells、及びマクロ転移を有するリンパ節においては診断精度・時間共に有意差はなかったが、ミクロ転移においては統計学的有意に診断時間が延長したものの、有意に診断精度の向上が見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胃癌のリンパ節転移診断において、現在最も正確性の高い機械学習の手法を明らかにした。この手法を用いた補助的病理診断が、特に微小転移（転移巣の大きさが0.2 - 2mm）の診断に貢献することが明らかとなった。本研究を通じて、人工知能が病理組織診断においてどのような貢献が期待できるかを明らかにすると共に、機械学習を用いた病理診断の限界と、人間の行う病理診断の限界の違いも明らかにされたことから、今後の消化器癌の病理組織診断における人工知能開発の方向性に指針を与えるものと期待される。

研究成果の概要（英文）：We developed algorithms to detect histological metastasis of gastric cancer on a digitized regional lymph nodes images obtained from cases with gastric cancer who underwent surgery for curative intent. We tested performances of various machine learning techniques to detect metastases, and ResNet-152 pretrained with ImageNet showed the best. Therefore, we conducted the clinical trial to evaluate its utility in the practical pathological workflow. Consequently, no statistical differences were observed in accuracy and diagnostic time for metastasis negative, isolated tumor cell, and macrometastasis; however, statistically significant improvement of diagnostic accuracy was observed for micrometastasis, although its diagnostic time was significantly extended.

研究分野：消化器外科学

キーワード：人工知能 病理診断補助 ResNet-152 転移学習 臨床試験

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

われわれはこれまで、胃癌におけるセンチネルリンパ節ナビゲーションの実臨床と、リンパ節における微小転移の迅速診断法について検討を行ってきた。免疫組織化学染色法を用いた迅速診断は高感度であるが時に偽陽性を含み HE 染色標本による再評価が必要で、リンパ節の全域にわたる検索が難しい等の欠点を有していた。遺伝子増幅法による迅速診断はより高感度でリンパ節全域の転移検索が可能であるが、HE 染色標本による偽陽性の再確認は不可能である。究極的には全割したリンパ節の HE 染色標本の全域を精査する必要があるが、これを手術中の迅速診断として行うことは物理的に不可能と考えられる。

しかしながら、近年のバーチャルスライドシステムの登場で病理組織画像のデジタル化が容易になったことや、機械学習の手法の進化により画像判別技術が飛躍的に高精度化・高速化したことなどにより、全割リンパ節の HE 染色標本による迅速診断が必ずしも不可能なものとは言えなくなりつつある。乳癌のリンパ節転移に対する人工知能(AI)診断アシストに関しては2018年にSteinerらにより最初の報告がなされた¹⁾ばかりであるが、組織型が多様な胃癌のリンパ節転移診断に関する AI 診断アシストに関しては世界的に見ても未だ報告がない。

2. 研究の目的

本研究では独自の画像位置合わせ技術により免疫組織化学染色画像を用いて HE 染色画像からオートメーションで転移巣部分を抽出する新手法をベースとし、胃癌のリンパ節転移に関する最新の医学的知見と多様な機械学習のアーキテクチャを統合的に解析に用い、HE 染色標本から ITC レベルの転移巣を検出するアルゴリズムを構築、その精度と特性を、病理専門医による転移診断精度・特性と比較し、病理組織診断における現状の深層学習モデル活用の問題点と今後の貢献性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ハイパフォーマンスモデルの探索

リンパ節組織画像中の転移巣検出に適した深層学習モデルを探索するため、TensorFlowの提供する patch camelyon データセット（乳癌の転移リンパ節画像、訓練用:10486 枚 検証用:1311 枚、評価用:1311 枚）を用いて、ResNet50, Dense-Net121, MobileNetV2をベースとした診断モデルを構築し、正答率の比較を行った。その結果、正答率はそれぞれ0.7783, 0.7635, 0.7498であり、ResNetをベースとしたものの有用性が示唆された。そこで、次に分化型胃癌手術症例40例（転移陽性20例、陰性20例）のリンパ節標本のスキャン画像を用いて、ResNet152及びGoogleNetをベースとした診断モデルを構築し、正答率を検討した。その結果、ResNet152で0.9217, GoogleNetで0.9199の正答率を得、ResNetの優位性が示された。最後にResNet152を用いたモデルにおける転移学習の有効性を検討した。扁平上皮癌の皮膚移植マウスモデルより得られたリンパ節画像に転移の有無をラベルしたもので事前学習を行ったモデルでは事前学習のないモデルと比較した有意な診断精度の向上を認めなかった。一方でImageNetを用いて事前学習を行い、全結合層のみ胃癌リンパ節画像で学習したものは、事前学習なしですべての重みを胃癌リンパ節画像でチューニングしたものよりも有意に良好な診断精度を示した(図1)。これらの結果から、自然画像で事前学習を行った転移学習モデルの有効性が明らかとなった。

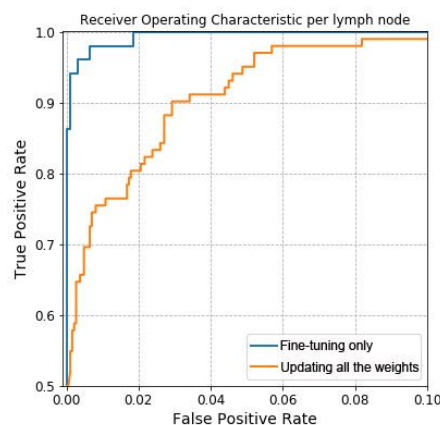


図1 ImageNet で転移学習を行ったモデル(Fine-tuning only)と行わないモデル(Updating all the weights)の診断制度の比較 (ROC 解析)

(2) 確立されたモデルの特性解析

前項で確立されたモデルを用いて、胃癌の一般組織型すべてに対応したリンパ節転移検出を行う深層学習アルゴリズムを構築し、その精度検証および特性解析を行うこと目的に、千葉大学医学部附属病院（千葉大学）及び獨協医科大学埼玉医療センター（獨協医科大学）の二施設共同で臨床試験を行うこととした（倫理委員会承認番号#4122[千葉大学]、#21016[獨協医科大学]）。

学習用データとして、2016～17年に千葉大学で根治的胃癌切除術を施行し、リンパ節転移陽性と診断された患者18人を無作為に抽出した。これらの症例は組織学的に高分化型から低分化型までの胃腺癌の一般組織型すべてを含んでいた。これらの症例からリンパ節標本のスライド38枚を得、マクロ転移(大きさ2mm以上)を有するリンパ節40個、微小転移を有するリンパ節(0.2 - 2mm)34個、ITC(0.2mm以下)を有するリンパ節10個、転移陰性のリンパ節96個をHE染色で特定し、抗サイトケラチン抗体を用いた免疫組織化学染色(IHC)で確認を行った。

評価用データは、2018年の1年間に千葉大学(14例)または獨協医科大学(13例)で同様の手術を行った症例を無作為に抽出し作製した。作製に当たっては、Steinerらの報告¹を参考にし、19個のマクロ転移、19個の微小転移、8個のITC、および24個の転移陰性リンパ節を含む計70個のリンパ節画像をランダムに選択し、試験に使用することとした。

すべてのリンパ節標本スライドは浜松ホトニクス社製のNanoZoomer S60(千葉大学)またはNanoZoomer 2.0-HT(獨協医科大学)を使用してスキャンを行った。いずれも、40倍の対物レンズ(標準レベルのピクセルサイズ; 0.226µm × 0.226µm)を用いたが、解析には20倍対物レンズ相当のレベルに画像を縮小して用いた。学習用データの作製は病理専門医がIHC染色画像を参照しながら、HE染色標本の転移巣部分の輪郭を描画することにより行った。標本間で色の正規化は行わなかった。学習用の転移陽性画像は輪郭の内部から、転移陰性画像は転移陰性リンパ節画像の内部から、それぞれ224 × 224ピクセルの正方形パッチをランダムに1,000個ずつ切り出し使用した。最終的な転移陽性画像: 陰性画像は1:5であった。

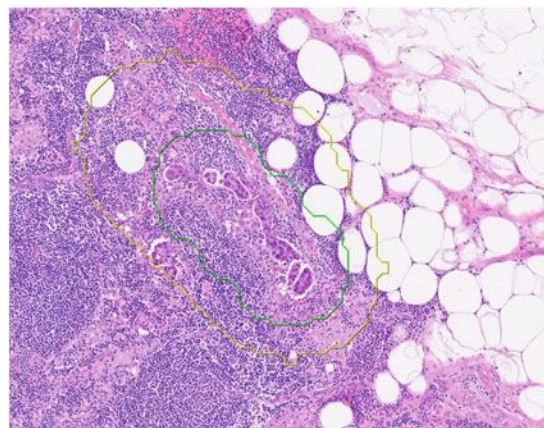


図2 作製した画像ビューワーによる転移巣の表示。緑のラインが非常に転移の疑われる(probability > 90%)領域、黄色のラインが中等度に転移の疑われる(probability > 50%)領域

このようにして作製した学習用データを用いたImageNet 転移学習済み ResNet152 深層学習モデルの構築は東芝デジタルソリューションズ社に作製を依頼した。また、同アルゴリズムを用いて病理診断アシストを行うデジタル画像ビューワーの作製も併せて同社に依頼した。この画像ビューワーはリンパ節画像中の転移が非常に疑わしい(probability > 90%)領域を緑に、中等度に疑わしい(> 50%)領域を黄色に囲んでモニターに表示する(図2)。また、転移の有無の記録と、転移ありの場合は転移と考える場所にフラグを立てることを要求する仕様とした。また、各リンパ節画像の観察開始から診断結果入力までの時間を診断時間としてビューワー側で自動記録する仕組みとした。

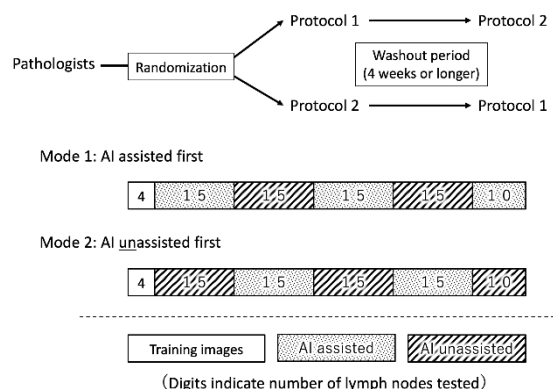


図3 本研究で確立したリンパ節転移診断アルゴリズムの精度と特性を解析するための臨床試験のフロー

臨床試験には6名の病理専門医(千葉大学2名、獨協医科大学4名)が参加し、図3に示すプロトコルに従い、70個のリンパ節の転移診断に関する精度と時間をAIアシストありとなしで比較を行うこととした。

6人の病理医は2つのグループにランダムに割り当て、1つはAIアシストあり(モード1)から、もう1つはAIアシストなし(モード2)から開始し、その後、4週間以上のウォッシュアウト期間後に同じデータセットを再度異なるモードで病理診断を行った。リンパ節ごとに診断結果、診断時間を記録し、AIアシストありとなしで比較を行った。病理医の診断精度に関しては二項分布混合効果モデルを用い、診断時間に関してはMann-Whitney U testにて検定を行った。

4. 研究成果

4-1 臨床試験結果の詳細

本研究で確立した診断アルゴリズムによる評価用データの診断精度は ROC 解析による AUC で 86.9 % (図 4a), FROC 解析ではリンパ節あたりおよそ 0.45 個の偽陽性を許容すれば感度 100% が得られた (図 4b)。これらの値は, 比較対象とした Steiner らの乳癌リンパ節転移の AI 診断の精度に及ばなかった。アルゴリズムによる転移 probability > 0.5 を転移ありとしたときの正診率は, ITC で 87.5%, ミクロ転移で 78.9%, マクロ転移で 100% であった。

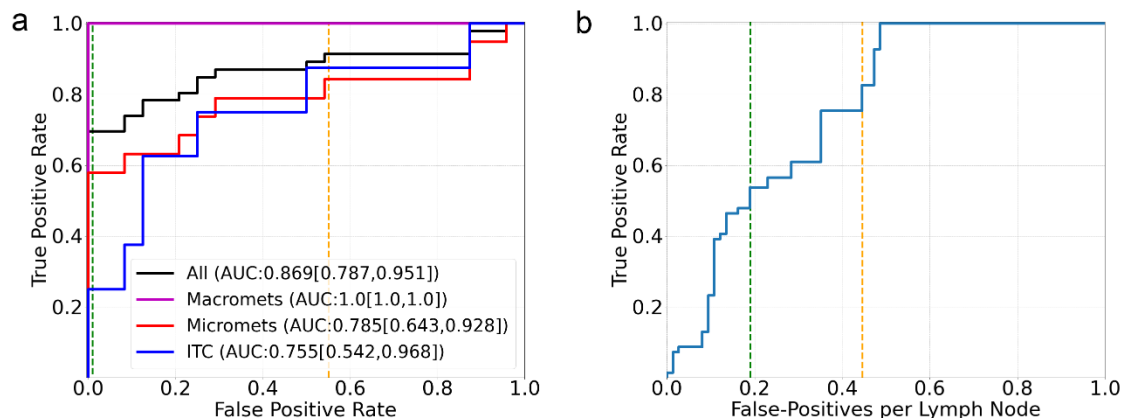


図 4 本研究で確立したリンパ節転移診断アルゴリズムの診断精度 (a) ROC 解析, (b) FROC 解析

アルゴリズムで正しく判別できなかった転移巣をカテゴリ別に見てみると, ITC では転移巣の径が最も小さい $26.9 \mu\text{m}$ のものが 0.28 を示した他は, 2 番目に小さい径 $39.5 \mu\text{m}$ のものを含め, すべて 0.5 を超える値を示した。このことから, アルゴリズムによる転移診断の限界は $26.9 - 39.5 \mu\text{m}$ の間にあるものと推定された。微小転移で 0.5 を下回る値を示した 4 つのリンパ節はすべて獨協医科大学から得た標本であった。獨協医科大学埼玉医療センターから得た標本は千葉大学医学部附属病院から得た標本と比較し, 全体的に暗い色調を示し, これが転移検出精度に影響を及ぼした可能性が示唆された。

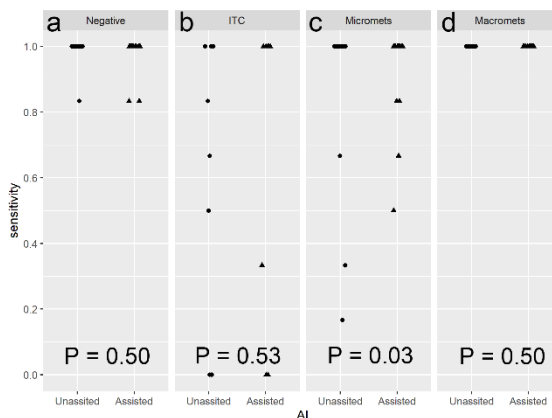


図 5 転移カテゴリごとの病理医の転移診断感度

また, AI アシストによる病理医の転移診断パフォーマンスに関しては, 転移陰性リンパ節, ITC, マクロ転移においては AI アシストの有無で統計学的有意な違いを認めなかったが, 微小転移においては有意に診断感度の向上が見られた (0.94 vs. 0.90 , $P = 0.03$, 図 5)。

詳細を検討してみると, 転移陰性リンパ節においては, AI アシストありで 2 個, AI アシストなしで 1 個のリンパ節に偽陽性の診断がなされた。病理医が転移巣の場所としてフラグを立てた場所は胚中心または組織球の分布領域であった。ITC に関しては, アルゴリズムが検出できなかった最小のもの ($26.9 \mu\text{m}$) と, AI アシストが中等度に疑わしいと表示を行った 2 番目に小さな ITC ($39.5 \mu\text{m}$) はいずれもすべての病理医に認識されなかった。3 番目に小さい ITC ($61.1 \mu\text{m}$) は, 6 人の病理医のうち 3 人にアシストなしで転移と認識され, 2 人にアシストありで転移と認識された。他の 5 つの ITC ($>75 \mu\text{m}$) は, アシストありですべての病理医によって正しく認識されたが, そのうちの 2 つは, アシストなしでは 1 人または 2 人の病理医が正しく認識できなかった。腫瘍細胞が多くマクロファージの間に散在しているものや腫瘍細胞が泡沫状の外観を呈するものが病理医の判断の難しいものと推察された。

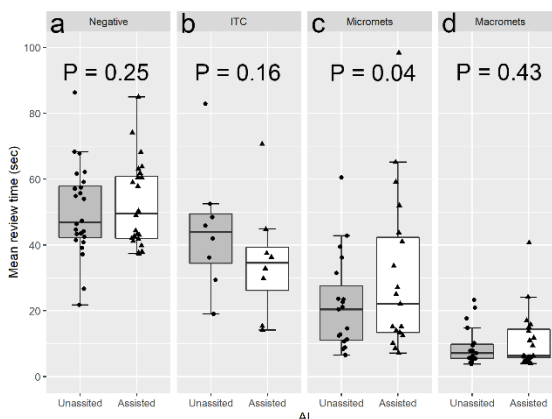


図 6 転移カテゴリ別リンパ節ごとの病理医の平均診断時間

一方、微小転移に関しては、9 個のリンパ節のうち 3 個は、アシストなしで 1 人、2 人、または 4 人の病理医によってのみ特定可能であったが、アシストありでそれぞれ 4 人、3 人、または 6 人と、転移巣を認識する病理医の増加が見られた。病巣としては、比較的狭い領域で腫瘍細胞と組織球が入り交じるなどの外観を呈したり、N/C 比の高い腫瘍細胞がシート状構造を呈していたりする場合に病理医の判断を難しくしていると考えられた。マクロ転移に関しては、AI アシストの有無にかかわらず、すべての病理医に正しく認識されていた。

リンパ節画像ごとの病理医の平均診断時間は、AI アシストの有無に関係なく、転移陰性リンパ節で最も長く、マクロ転移で最も短かった(図 6)。転移陰性リンパ節、ITC、マクロ転移においては、AI アシストの有無で統計学的有意な診断時間の差は認めなかったが、微小転移においてはアシストありで統計学的有意な診断時間の延長を認めた(P = 0.039, 図 6)。

4-2 本研究で明らかになったこと

本研究で最終的に構築されたアルゴリズムは、癌細胞集塊の大きさとして 30 μm の解像度に迫る精度が実現されており、大きさ 200 μm 以下の ITC の生物学的活性が未だ明らかにされない中、すでに実用上十分な解像度が得られているものと考えられる。しかしながら、全体的な精度としては、Steiner らの臨床試験によって達成された乳癌のリンパ節転移検出の精度に迫ることはできなかった。その原因にはいくつかの要素が挙げられる。Steiner らの臨床試験では、転移診断アルゴリズムを 270 人の患者から得た 270 枚の LN 画像を使用²しているのに対し、本研究では 18 人の患者の外科標本から得られた 180 枚のリンパ節画像を用いており、学習した画像の多様性の乏しさが影響している可能性がある。しかしながら、胃癌の分化型のみを対象とした前段階の検討³では、同様の規模の学習データから Steiner らの報告とほぼ同レベルの精度(AUC = 0.9994)が得られており、未分化型胃癌原発巣が来す多様な転移組織像が診断精度に影響を及ぼした可能性が考えられる。実際、今回の評価用データの中にも、多くのマクロファージ中に腫瘍細胞が散在したり、腫瘍細胞が泡沫状の形態を示すもの、N/C 比の高い腫瘍細胞がシート状構造を呈していたりするものなど、病理医の目の前に提示されていても判断の難しい病変が含まれていた。

一方で、微小転移巣に対するアルゴリズムの診断性能は千葉大学の標本にくらべ獨協医科大学のもので著しく低かった(probability < 0.5 を示したリンパ節はすべて獨協医科大学由来のもの)ことは、学習データに獨協医科大学からのリンパ節画像が含まれていなかったこと起因すると考えられる。実際、千葉大学と獨協医科大学のリンパ節画像の間には、全体的な色調に差異を認めており、このような、学習データとターゲットデータ間のデータ特徴分布の違いによって引き起こされる「ドメインシフト」⁴は、現在の AI 解析において解決すべき問題の 1 つである。Liu らは HE 染色のばらつきを正規化することで、病理画像上のがん転移の検出におけるアルゴリズムのパフォーマンスが向上したと報告している²。彼らは、色相-彩度-濃度空間モデル⁵に基づいた個々の評価用リンパ節画像の色調変換を行っており、今後同様の技術の有用性を胃癌リンパ節転移のモデルにおいても有用性の検証を行う必要がある。

しかしながら、この精度のアルゴリズムアシストをもってしても病理医による診断精度は特に微小転移に関して有意な改善を示した。逆に診断時間が延長したことは、不十分なアルゴリズムの精度による可能性もあるが、微小転移診断にかかる診断時間が二施設間で差がなかったことから、むしろ病理医の AI アシストの利用の仕方と上述の胃癌リンパ節転移の特性が大きく関わっているものと考えられる。すなわち、ほとんどの病理医が最初に自身のルーチンの方法で転移を探索し、その後アシストをオンにしていたことから、目の前に提示されても判断の難しい組織像に結論を出すまでに時間を要したものと考えられる。

本研究により明らかにされた AI による病理診断アシストの有効性は、胃癌のリンパ節転移診断の領域における世界初の報告となった^{3, 6}。

文献

1. Steiner DF, MacDonald R, et al. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(12):1636-1646.
2. Liu Y, Kohlberger T, et al. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(7):859-868.
3. Matsushima J, Hayashi H, et al. *Int J Surg Pathol*. 2022.
doi:10.1177/10668969221113475
4. Guan H, Liu M. 2021:arXiv:2102.09508.
5. van der Laak JAWM, Pahlplatz MMM, et al. *Cytometry*. 2000;39(4):275-284.
6. Matsushima J, Hayashi H, et al. *Int J Clin Oncol*. 2023;doi:10.1007/s10147-023-02356-4

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 松嶋惇, 佐藤有, 大西峻, 吉村裕一郎, 古藤晋一郎, 水谷博之, 伴慎一, 池田純一郎, 加野将之, 松原久裕, 林秀樹	4. 巻 56
2. 論文標題 【消化管疾患AI診断の現状】胃癌転移リンパ節のAI病理診断の試み	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 胃と腸	6. 最初と最後の頁 491-494
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 Matsushima, J. Sato, T. Ohnishi, T. Yoshimura, Y. Mizutani, H. Koto, S. Ikeda, J. I. Kano, M. Matsubara, H. Hayashi, H.	4. 巻 -
2. 論文標題 The Use of Deep Learning-Based Computer Diagnostic Algorithm for Detection of Lymph Node Metastases of Gastric Adenocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Surgical Pathology	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) 10.1177/10668969221113475	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 Matsushima, J. Sato, T. Yoshimura, Y. Mizutani, H. Koto, S. Matusaka, K. Ikeda, J. Sato, T. Fujii, A. Ono, Y. Mitsui, T. Ban, S. Matsubara, H. Hayashi, H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical utility of artificial intelligence assistance in histopathologic review of lymph node metastasis for gastric adenocarcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	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) 10.1007/s10147-023-02356-4	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9件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松嶋 惇、林 秀樹、池田 純一郎、吉村 裕一郎、大西 峻、佐藤 有、古藤 晋一郎、水谷 博之、加野 将之、松原 久裕
2. 発表標題 深層学習を用いた胃癌のリンパ節転移診断の試み
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯崎 哲朗、吉村 裕一郎、村上 健太郎、津村 徳通、林 秀樹、松原 久裕
2. 発表標題 外科医がチームの一員として参加する深層学習を用いた食道癌リンパ節転移診断
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 秀樹、吉村 裕一郎、村上 健太郎、豊住 武司、磯崎 哲朗、浦濱 竜馬、上里 昌也、加野 将之、松本 泰典、松原 久裕
2. 発表標題 人工知能は食道癌診療を変えることができるか 臨床情報統合による食道癌リンパ節転移診断精度向上の試み
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松嶋 惇、林 秀樹、池田 純一郎、吉村 裕一郎、大西 峻、佐藤 有、古藤 晋一郎、水谷 博之、加野 将之、松原 久裕
2. 発表標題 病理AI診断の実用化に向けて-胃癌転移リンパ節のAI病理診断の試みを踏まえて-
3. 学会等名 第62回日本臨床細胞学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯崎 哲朗、吉村 裕一郎、村上 健太郎、豊住 武司、蔵田 能裕、津村 徳道、林 秀樹、松原 久裕
2. 発表標題 AIによるCT画像からの食道癌リンパ節転移診断法の検討
3. 学会等名 第75回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 早野康一, 渡邊裕樹, 平田篤史, 大平学, 藏田能裕, 加野将之, 村上健太郎, 豊住武司, 磯崎哲朗, 松本泰典, 水藤広, 浦濱竜馬, 林秀樹, 松原久裕
2. 発表標題 テクスチャ解析を用いた胃癌術前化学療法の新しい画像効果判定
3. 学会等名 第25回日本外科病理学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯崎 哲朗, 吉村 裕一郎, 村上 健太郎, 豊住 武司, 藏田 能裕, 津村 徳道, 林 秀樹, 松原 久裕
2. 発表標題 AIによるCT画像での食道癌リンパ節転移診断
3. 学会等名 第83回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯崎哲朗, 吉村裕一郎, 平田篤史, 村上健太郎, 津村徳道, 林 秀樹, 松原久裕
2. 発表標題 機械学習を用いた食道癌リンパ節転移予測手法の検討
3. 学会等名 第29回日本コンピュータ外科学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 油上 将也, 松島 惇, 佐藤 有, 水谷 弘之, 古藤 晋一郎, 池田 純一郎, 松原 久裕, 吉村裕一郎, 林 秀樹
2. 発表標題 胃癌のリンパ節転移診断における深層学習アルゴリズムの有用性に関する検討
3. 学会等名 第95回日本胃癌学会総会
4. 発表年 2023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 分担者	吉村 裕一郎 (Yuichiro Yoshimura) (90826471)	富山大学・学術研究部医学系・特命助教 (13201)	

	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	松嶋 惇 (Matsushima Jun)	獨協医科大学埼玉医療センター・病理診断科・講師	

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