

令和 5 年 5 月 5 日現在

機関番号：24303

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K22711

研究課題名（和文）ユビキチン化により機能調節を受けるタンパク質を標的とした分解誘導剤の開発

研究課題名（英文）Development of degrader targeting proteins regulated by ubiquitination

研究代表者

横尾 英知（Yokoo, Hidetomo）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・客員講師

研究者番号：80881424

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：タンパク質分解誘導医薬品の中でもPROTAC、SNIPERは、標的タンパク質のユビキチン化およびプロテアソームによる分解を導く創薬モダリティとして期待される。しかし、分解活性がユビキチン化に依存する。そこで本研究ではユビキチン非依存的な分解誘導剤の開発を目指した研究を行なった。まず、標的タンパク質の検討として、エストロゲン受容体（ER）やプロスタグランジンD合成酵素（H-PGDS）に着目し、ERやH-PGDSに対する分解誘導剤の開発に成功した。得られた標的タンパク質リガンドを基に、複数種のプロテアソームサブユニットリガンドを結合したキメラ化合物を設計、合成し、その分解活性を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により得られた知見は、タンパク質分解医薬品の分子設計や多様化に有用となり、開発効率化に資するための品質、有効性、安全性の確保に基づくレギュラトリーサイエンス研究の推進にも貢献しうる。

研究成果の概要（英文）：Among targeted protein degradation, proteolysis targeting chimera (PROTAC) and specific and nongenetic IAP-dependent protein erasers (SNIPER) are expected to be a new drug modality that leads to ubiquitination of target proteins and their degradation by the proteasome. However, the degradation activity can change in a ubiquitin-dependent manner. In this study, we aimed to develop ubiquitin-independent degradation inducers. In this study, the development of SNIPER and PROTACs was performed against target proteins such as estrogen receptor (ER) and prostaglandin D synthase (H-PGDS) respectively and degraders were successfully developed. Based on the developed degraders, we designed and synthesized chimeric compounds that bind proteasome subunit ligands, and investigated their degradation activity.

研究分野：創薬化学

キーワード：タンパク質分解剤 PROTAC ユビキチン キメラ分子 プロテアソーム

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) や Specific and nongenetic IAP-dependent protein eraser (SNIPER) は標的タンパク質リガンドとユビキチンリガーゼ (E3) リガンドをリンカーを介して結合したキメラ分子であり、E3 を標的タンパク質へ近づけてユビキチン化およびプロテアソームによる分解を導く。これらのタンパク質分解誘導剤は新たな創薬手法として期待されている。しかし、分解機構がユビキチン化に依存するため、生体内のユビキチン化や関連する細胞内環境により分解活性が変化しうる。そこで本研究では、こうした機能変化を抑制した分解誘導剤の開発を目指し、ユビキチン非依存的な分解誘導剤の開発を試みた。特に、標的タンパク質のリガンドとプロテアソーム結合部位をリンカーでつなぎ、ユビキチン化を介さずに標的タンパク質をプロテアソームに直接近づけて分解を誘導することを考えた。まずモデル標的タンパク質の検討として、エストロゲン受容体 α (ER α) や造血器型プロスタグランジン D 合成酵素 (H-PGDS) を標的としたタンパク質分解誘導剤の開発を行なった。

2. 研究の目的

本研究では、モデル標的タンパク質の開発、プロテアソームサブユニットに着目した開発を行った。

3. 研究の方法

モデル標的タンパク質の検討

転写因子とコアクチベータの結合が転写活性化に重要となる。こうしたタンパク質間相互作用を阻害するため、コアクチベータのヘリカルモチーフを基にした核内受容体へ結合する阻害ペプチドが開発されてきた。筆者はこれまでに、標的タンパク質のリガンドとして核内受容体結合モチーフを有する PERM (Peptidomimetic estrogen receptor modulators) ペプチドを基にした PROTACs や SNIPER を開発し、ER α やアンドロゲン受容体 (AR) などの核内受容体を分解することを明らかにしている。PROTACs へ適用可能なリガンドの探索のため、非天然アミノ酸の導入および細胞内における安定性向上が可能なステーブル架橋の導入を検討した。設計したペプチドは固相法により合成し、逆相 HPLC を用いて精製した。得られた化合物は MCF-7 細胞を用いて、ウエスタンブロットにより分解活性を評価した。さらに H-PGDS を標的とした PROTACs の開発に取り組んだ。H-PGDS はデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 患者の損傷骨格筋に発現し、過剰な PGD2 の産生や PGD 受容体を介した炎症を引き起こす。そこで、H-PGDS をモデル標的として設計した。その際、PROTACs が形成する三者複合体の化学計算を基に化合物を設計した。化合物は液相法により合成し、得られた化合物は KU812 細胞を用いて、ウエスタンブロットにより分解活性を評価した。

プロテアソームサブユニットに着目した開発

プロテアソームのサブユニットの中でもプロテアソームの活性を阻害しない結合部位として活性中心と離れたサブユニットに着目した。具体的には、ユビキチン受容体として働くサブユニットや恒常的にプロテアソームに組み込まれているサブユニットを用いてプロテアソームを標的タンパク質へ直接リクルートする分解誘導剤を検討した。まず、各サブユニットの小分子リガンドやペプチドリガンドを標的タンパク質リガンドへ結合したキメラ分子を設計、合成した。標的タンパク質は PROTACs による分解が報告されている ER α を選択した。化合物は液相法、固相法により合成し、得られた化合物は MCF-7 細胞を用いて、ウエスタンブロットにより ER α の分解活性を評価した。また、Halo タグを融合したプロテアソームサブユニットを発現させた細胞を用いて、Halo タグリガンドと標的タンパク質リガンドとのキメラ化合物の分解活性を検討した。

4. 研究成果

モデル標的タンパク質の検討

核内受容体結合モチーフを有する PERML へ非天然アミノ酸である (S)-2-(4-pentenyl)-alanine (S₅) を *i*, *i*+4 の位置に導入し、Grubbs 触媒を用いて側鎖を架橋することでステーブル構造を導入した stPERML を開発した。得られた化合物の ER α に対する結合親和性を蛍光偏光法により検討したところ、stPERML は基にした PERML と同等の結合親和性を示すことを明らかとした。また、膜透過性を向上するヘプタアルギニン (R7) を導入した PERML-R9 および stPERML-R9 を設計、合成し、ステーブル化された stPERML-R7 は PERML-R7 と比べて、 α -ヘリックス構造が安定化することを明らかとした。そこで E3 である Inhibitor of apoptosis (IAP) へ結合する LCL161 を、N 末端リシンの ϵ -アミノ基へ導入した種々の SNIPER を設計、合成した (図 1)。そこで、分解活性を MCF-7 細胞を用いて検討したところ、LCL-stPERML-R7 が濃度依存的に ER α を分解し、ユビキチンプロテアソームシステム (UPS) を用いて分解していることを明らかとした。さらに、ステーブル構造を有する化合物は、化合物添加後 72 時間後においても ER α 量を減少させることからステーブル化により分解活性が持続化すること明ら

かとした。また、得られた PROTACs は ER α の転写を阻害することを確認した。

H-PGDS を標的とした PROTACs の開発では、TFC-007 (H-PGDS リガンド) とポマリドミド (セレブロン (CRBN) リガンド) を基にリンカー長が異なる PROTACs を設計した。分子設計では、H-PGDS、PROTAC、CRBN の三者複合体の安定構造の計算および分子動力学シミュレーションを、化学計算ソフトウェア MOE を用いて行った。その結果、リンカーが短いほど三者複合体中の相互作用が安定することが示唆され、リンカーを除去した PROTAC(H-PGDS)-7 においても妥当な三者複合体が得られた (図 2)。そこで設計した PROTACs を液相法により合成し、H-PGDS の分解活性を KU812 細胞を用いてウエスタンブロットにより評価した。その結果、PROTAC(H-PGDS)s の添加により H-PGDS が減少し、リンカーが短くなるにつれて活性が上昇した。中でもリンカーを除去した PROTAC(H-PGDS)-7 は最も高い分解活性を示した (DC₅₀ = 17.3 pM (24 時間処理))。また、プロテアソーム阻害剤、ユビキチン活性化酵素 (E1) 阻害剤を用いて、UPS を介して H-PGDS が分解されることを確認した。H-PGDS に対する選択性を検討するため、タンデムマスタグを用いたプロテオーム解析を行った結果、検出された 8184 個のタンパク質の中で H-PGDS のみ優位に減少していたことから、高い選択性を示すことが明らかとなった。得られた PROTAC は、*in vitro* で PGD2 産生抑制効果、DMD のモデルマウスにおいて炎症性サイトカインの抑制効果を示した。これらの結果より、H-PGDS をモデル標的タンパク質とした *in vitro* および *in vivo* 評価が可能であることを示した。H-PGDS 分解誘導剤は阻害剤とは異なる新たな作用機序を有する治療薬として期待される。

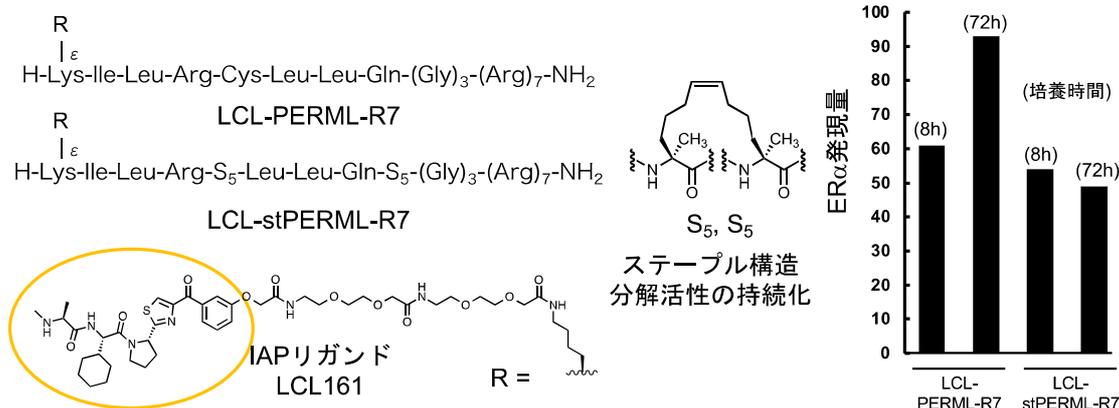


図 1 ER α をモデル標的とした SNIPER の開発

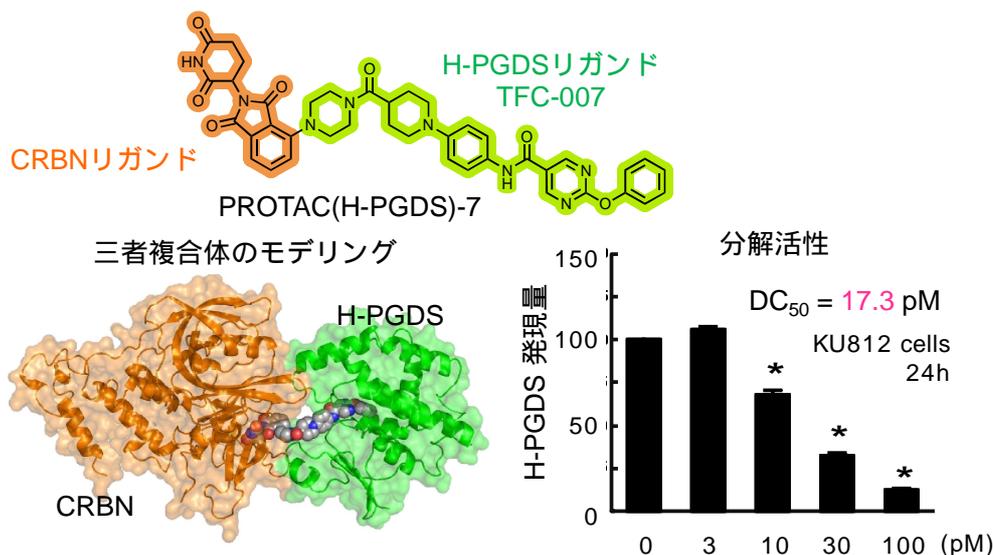


図 2 H-PGDS をモデル標的とした PROTACs の開発

プロテアソームサブユニットに着目した開発

プロテアソームサブユニットリガンドと標的タンパク質リガンドとのキメラ化合物や、Halo タグ融合サブユニットを用いて、Halo タグリガンドを有するキメラ化合物を検討したものの、所望の分解を示す化合物は得られていない。一方、研究期間中に、プロテアソームサブユニットである Rpn1 (PSMD2) に対するリガンドを有するキメラ化合物が、標的タンパク質へプロテアソームを直接リクルートし、分解できることが報告された¹⁾。本研究により得られた知見は、Rpn1 とは異なるプロテアソームサブユニットを用いた分解誘導剤開発に有用となりうる。

<引用文献> 1) C. Bashore et al. *Nat Chem Biol.* 2023, 19, 55-63.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11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 Yokoo Hidetomo, Naito Mikihiro, Demizu Yosuke | 4. 巻 18 |
| 2. 論文標題 Investigating the cell permeability of proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Expert Opinion on Drug Discovery | 6. 最初と最後の頁 357 ~ 361 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/17460441.2023.2187047 | 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 Yokoo Hidetomo, Naganuma Miyako, Oba Makoto, Demizu Yosuke | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Recent Advances in PROTAC Technology Toward New Therapeutic Modalities | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Chemistry & Biodiversity | 6. 最初と最後の頁 e202200828 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbdv.202200828 | 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 Xu Hanqiao, Kurohara Takashi, Takano Reina, Yokoo Hidetomo, Shibata Norihito, Ohoka Nobumichi, Inoue Takao, Naito Mikihiro, Demizu Yosuke | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Development of Rapid and Facile Solid Phase Synthesis of PROTACs via a Variety of Binding Styles | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 ChemistryOpen | 6. 最初と最後の頁 e303300131 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/open.202200131 | 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 Yokoo Hidetomo, Shibata Norihito, Endo Akinori, Ito Takahito, Yanase Yuta, Murakami Yuki, Fujii Kiyonaga, Hamamura Kengo, Saeki Yasushi, Naito Mikihiro, Aritake Kosuke, Demizu Yosuke | 4. 巻 64 |
| 2. 論文標題 Discovery of a Highly Potent and Selective Degradator Targeting Hematopoietic Prostaglandin D Synthase via In Silico Design | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry | 6. 最初と最後の頁 15868 ~ 15882 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.1c01206 | 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 Yokoo Hidetomo, Hirano Motoharu, Ohoka Nobumichi, Misawa Takashi, Demizu Yosuke | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 Structure-activity relationship study of amphipathic antimicrobial peptides using helix destabilizing sarcosine | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Peptide Science | 6. 最初と最後の頁 e3360 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/psc.3360 | 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 Yokoo Hidetomo, Ohoka Nobumichi, Takyo Mami, Ito Takahito, Tsuchiya Keisuke, Kurohara Takashi, Fukuhara Kiyoshi, Inoue Takao, Naito Mikihiro, Demizu Yosuke | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Peptide Stapling Improves the Sustainability of a Peptide-Based Chimeric Molecule That Induces Targeted Protein Degradation | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 8772 ~ 8772 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22168772 | 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 Yokoo Hidetomo, Shibata Norihito, Naganuma Miyako, Murakami Yuki, Fujii Kiyonaga, Ito Takahito, Aritake Kosuke, Naito Mikihiro, Demizu Yosuke | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Development of a Hematopoietic Prostaglandin D Synthase-Degradation Inducer | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters | 6. 最初と最後の頁 236 ~ 241 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.0c00605 | 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 Hirano Motoharu, Saito Chihiro, Yokoo Hidetomo, Goto Chihiro, Kawano Ryuji, Misawa Takashi, Demizu Yosuke | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Development of Antimicrobial Stapled Peptides Based on Magainin 2 Sequence | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Molecules | 6. 最初と最後の頁 444 ~ 444 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26020444 | 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 Terui Ryusei, Yanase Yuta, Yokoo Hidetomo, Suhara Yoshitomo, Makishima Makoto, Demizu Yosuke, Misawa Takashi | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Development of Selective TGR5 Ligands Based on the 5,6,7,8 Tetrahydro 5,5,8,8 tetramethylnaphthalene Skeleton | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 ChemMedChem | 6. 最初と最後の頁 458 ~ 462 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.202000567 | 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 Hirano Motoharu, Saito Chihiro, Goto Chihiro, Yokoo Hidetomo, Kawano Ryuji, Misawa Takashi, Demizu Yosuke | 4. 巻 85 |
| 2. 論文標題 Rational Design of Helix Stabilized Antimicrobial Peptide Foldamers Containing , Disubstituted Amino Acids or Side Chain Stapling | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 ChemPlusChem | 6. 最初と最後の頁 2731 ~ 2736 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cplu.202000749 | 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 Yokoo Hidetomo, Hirano Motoharu, Misawa Takashi, Demizu Yosuke | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Helical Antimicrobial Peptide Foldamers Containing Non proteinogenic Amino Acids | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ChemMedChem | 6. 最初と最後の頁 1226 ~ 1233 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.202000940 | 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 横尾英知, 出水庸介 | 4. 巻 53 |
| 2. 論文標題 Targeted Protein Degradation 合成の戦略 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 細胞 (特集: Targeted Protein Degradation、村田茂穂 編) | 6. 最初と最後の頁 16 ~ 19 |
| 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 - |

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 横尾英知, 柴田識人, 遠藤彬則, 伊藤貴仁, 柳瀬雄太, 村上優貴, 藤井清永, 大庭誠, 佐伯泰, 内藤幹彦, 有竹浩介, 出水庸介 |
| 2. 発表標題 高活性・高選択的な造血 器型プロスタグランジン D 合成酵素分解誘導剤の開発 |
| 3. 学会等名 ケミカルバイオロジー第 15 回年会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 村上優貴, 大澤陽, 柴田識人, 横尾英知, 伊藤貴仁, 柳瀬雄太, 黒原崇, 出水庸介 |
| 2. 発表標題 造血器型プロスタグランジンD合成酵素分解誘導剤の創製 |
| 3. 学会等名 第 65 回日本薬学会関東支部大会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 横尾英知, 鈴木美紀, 大庭誠 |
| 2. 発表標題 ペプチド型E3リガンドを基にしたナノ粒子の開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大澤陽, 黒原崇, 横尾英知, 伊藤貴仁, 柳瀬雄太, 柴田識人, 有竹浩介, 内藤 幹彦, 出水庸介 |
| 2. 発表標題 リンカー構造に着目したH-PGDS分解誘導剤の構造活性相関研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 村上優貴, 黒原 崇, 横尾英知, 伊藤貴仁, 柳瀬雄太, 柴田識人, 有竹浩介, 内藤幹彦, 出水庸介 |
| 2. 発表標題 H-PGDS分解誘導剤の構造活性相関研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 柴田識人, 横尾英知, 遠藤彬則, 伊藤貴仁, 柳瀬雄太, 村上優貴, 藤井清永, 佐伯泰, 内藤幹彦, 有竹浩介, 出水庸介 |
| 2. 発表標題 造血器型プロスタグランジンD合成酵素を標的とした選択的タンパク質分解誘導剤の開発 |
| 3. 学会等名 第94回日本生化学会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 許涵喬, 黒原崇, 横尾英知, 辻巖一郎, 柴田識人, 大岡伸通, 井上貴雄, 出水庸介 |
| 2. 発表標題 固相法によるタンパク質分解誘導剤の迅速・効率的合成 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横尾英知, 柴田識人, 永沼美弥子, 村上優希, 藤井清永, 伊藤貴仁, 有竹浩介, 内藤幹彦, 出水庸介 |
| 2. 発表標題 造血器型プロスタグランジンD合成酵素分解誘導剤の開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 伊藤貴仁、横尾英知、大岡伸通、内藤幹彦、井上貴雄、出水庸介 |
| 2. 発表標題 核内受容体を標的とするペプチド型分解誘導剤の開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 土屋圭輔、梅野智大、辻庵一郎、横尾英知、福原潔、三澤隆史、出水庸介 |
| 2. 発表標題 光異性化に基づくエストロゲン受容体の活性制御 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 三澤隆史、照井龍晟、柳瀬 雄太、横尾英知、横島誠、須原義智、出水庸介 |
| 2. 発表標題 5,6,7,8-Tetrahydronaphthalene骨格を用いた選択的TGR5アゴニストの開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大岡伸通、横尾英知、井上貴雄、出水庸介 |
| 2. 発表標題 ペプチドリガンドを利用したタンパク質分解誘導キメラ分子の開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

| | | |
|------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 新規化合物及び医薬組成物 | 発明者 出水庸介, 柴田識人, 内藤幹彦, 有竹浩介, 横尾英知 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、2021016808 | 出願年 2021年 | 国内・外国の別 国内 |

〔取得〕 計0件

〔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 |
|---------|---------|
|---------|---------|