

令和 6 年 5 月 17 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09435

研究課題名（和文）セロトニンとトリプトファンによる精子受精能獲得の惹起を介した受精の調節機構の解明

研究課題名（英文）Sperm capacitation and fertility are regulated by serotonin and tryptophan

研究代表者

藤ノ木 政勝（Fujinoki, Masakatsu）

獨協医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30316583

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）：齧歯類精子においてセロトニンは超活性化運動を惹起・促進し、かつ体外受精の成績の向上を引き起こす。セロトニンはトリプトファンから産生され、本研究課題において齧歯類精子でトリプトファンからセロトニンを産生し、自己分泌することで超活性化の惹起・促進すること、さらにその結果として体外受精の受精率が向上することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果により、少なくとも齧歯類精子においてトリプトファンからセロトニンを産生し自己分泌することによって超活性化運動の惹起・促進が起こり、さらにその結果として体外受精の成績が上がるということが明らかとなった。精子がセロトニンを産生・分泌するという分泌細胞であり、自己分泌を介して受精調節を行うという報告はこれまでに存在せず、学術的インパクトは高いと考える。

研究成果の概要（英文）：In rodents, serotonin enhances sperm hyperactivation. Moreover, it increases the success of in vitro fertilization. In general, serotonin produces from tryptophan. In this study, serotonin was produced from tryptophan in rodent sperm and was secreted from rodent sperm. In addition, tryptophan increased the success of in vitro fertilization. Therefore, the results show that the enhancement of sperm hyperactivation and the increasing of the success of in vitro fertilization occur by autocrine of serotonin.

研究分野：アンドロロジー

キーワード：精子 超活性化運動 受精 トリプトファン セロトニン

1. 研究開始当初の背景

哺乳類精子は、卵と受精する前に卵管内で受精能獲得と呼ばれる変化を経る必要がある。受精能獲得の変化として、尾部で起こる直進性の高い活性化運動から大きな振幅の超活性化運動へと変化する運動変化と、頭部で起こる先体のエクソサイトーシスである先体反応が知られる (Yanagimachi 1994)。図1に示す様に、精子は精液に含まれて子宮もしくは子宮頸部に射精され、子宮内では子宮平滑筋の蠕動運動で子宮・卵管接合部(UTJ)近辺まで運ばれる。精子はUTJの辺りで遊泳して活性化運動を示し、UTJを通過して卵管に入る。その後、卵管狭部で受精能獲得が始まり、運動を超活性化運動に変化させながら卵管膨大部へ移動する。卵管膨大部で精子は先体反応を起こし卵と受精する。卵管内では様々なホルモンや神経伝達物質などの生理活性物質が分泌され、それらの卵管内濃度は排卵周期に伴って変化する。そして、その変化に合わせて精子受精能獲得が起こると考えられている (Baldi *et al.*, 2009; Coy *et al.*, 2012; Fujinoki *et al.*, 2016; Lamy *et al.*, 2017)。

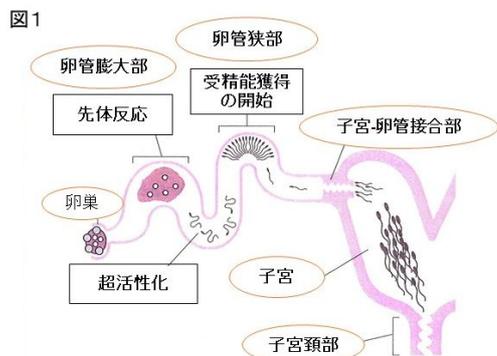


図1 繁殖生物学(2013)日本繁殖生物学会編より改変

研究代表者は受精能獲得の変化のうち超活性化運動に着目し、卵管内に分泌される生理活性物質による調節様式を調べてきた (Noguchi *et al.*, 2008; Fujinoki 2008, 2010, 2011, 2014; Kon *et al.*, 2014; Fujinoki & Takei 2015, 2017; Sugiyama *et al.*, 2019)。研究代表者が調べてきたハムスター精子超活性化運動の調節におけるホルモンや神経伝達物質の関係性について図2に示す。プロゲステロン(P<sub>4</sub>)、メラトニン(Mel)、セロトニン(5-HT)は超活性化運動を惹起・促進し、反対にエストラジール(E<sub>2</sub>)と GABA は抑制する関係にある。また研究代表者はマウス精子超活性化運動も 5-HT によって惹起・促進され、さらに 5-HT 存在下で体外受精(IVF)を行うと受精率が上がる事を示した (Sugiyama *et al.*, 2019)。この事は、卵管内に分泌される生理活性物質により配偶子レベルでの受精の調節がなされている事を示唆する。そして、卵管内に分泌される生理活性物質は、基本的に卵巣、卵胞、卵丘細胞と言った雌性生殖器官・組織・細胞由来であると考えられてきた (Dubé & Amireault 2007; Baldi *et al.*, 2009; Coy *et al.*, 2012; Fujinoki *et al.*, 2016; Lamy *et al.*, 2017)。

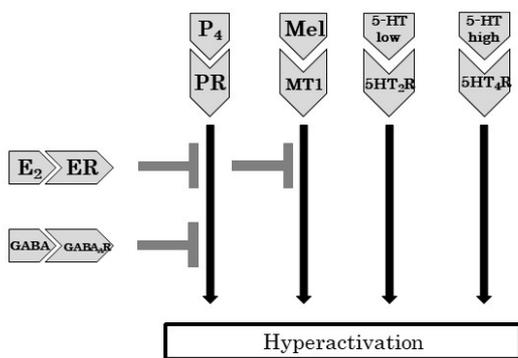


図2 Proceeding of AAAP 2016を改変

しかし、ヒトとウマ精子からセロトニン産生に関与する酵素であるトリプトファンヒドロキシラーゼ(TPH)が検出されている (Jiménez-Trejo *et al.*, 2012, 2018)。図3に示すように、TPHはセロトニン産生経路において第一段階の反応に関与し、トリプトファン(Trp)から5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)を産生する酵素である。5-HTPは第二段階の反応で芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)により5-HTになる。従って、精子からTPHが検出された事は精子において5-HTが産生・分泌される可能性を示唆している。これまでの知見 (Dubé & Amireault 2007) から卵丘細胞における5-HTの産生と分泌のみを念頭に置いて研究を行ってきたが、精子においても5-HTが産生・分泌される可能性がある事から、5-HTによる超活性化運動の惹起・促進は精子のautocrineによる5-HT分泌の結果としても起こりうる可能性が考えられ、さらにその結果としてIVFの受精率の向上が起こると予測できた。

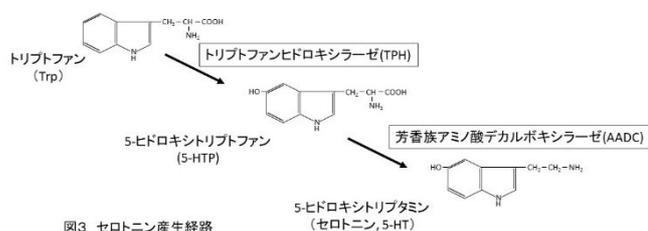


図3 セロトニン産生経路

2. 研究の目的

上述のような研究開始時の背景の元、本研究課題において哺乳類精子でTrpから5-HTの産生・分泌 (autocrine) が起こり、autocrineによる5-HT分泌の結果として超活性化運動の惹起・促進とIVFでの受精率の向上が起こるのかを明らかにする事を目的とした。そのために、まずそもそもTrpによって超活性化運動の惹起・促進とIVFでの受精率の向上が起こるのかを明らかにし、

その後、セロトニン産生に關与する酵素である TPH や AADC の關与の検討、および autocrine により精子から分泌された 5-HT の検出を試みた。

### 3. 研究の方法

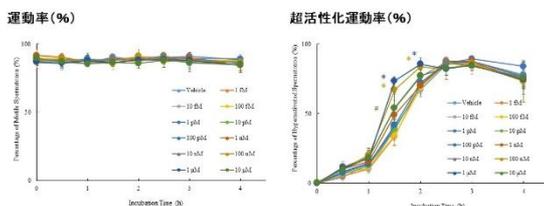
実験動物として、シリアンハムスター、マウス(系統:ICR)、ラット(系統:Wistar-Imamichi)を用いた。シリアンハムスターは精子の運動がはっきりと表れるため観察しやすく、マウスとラットは IVF が行いやすい。運動の観察はシリアンハムスター、マウスおよびラットを用い、研究代表者の以前の報告(Noguchi *et al.*, 2008; Sugiyama *et al.*, 2019)に記した様にビデオ位相差顕微鏡と精子運動解析装置(ディテクト社製 SMAS)を用いて行った。IVF はマウスとラットを用い、若干の改良を加えつつも基本的には研究代表者の以前の報告(Sugiyama *et al.*, 2019)に記した様に行った。セロトニン産生に關与する酵素である TPH や AADC の關与の検討については、各酵素の阻害剤やセロトニン産生過程の中間産物である 5-HTP を培地に添加し、運動観察や IVF を行うことで調べた。Autocrine により精子から分泌された 5-HT の検出は、Trp 存在下で精子を培養し、培地中に分泌された 5-HT を ELISA 法で検出した。

### 4. 研究成果

#### (1) Trp によって精子超活性化運動は惹起・促進するか

シリアンハムスター、マウス、ラットの精子に対して Trp 存在下で培養し受精能獲得を起こさせ、超活性化運動の惹起・促進が認められるか検討を行った。代表としてシリアンハムスター

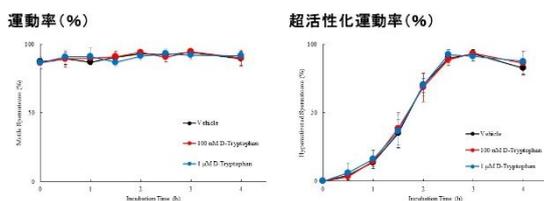
図4 運動性と超活性化運動へのTrpの影響



の精子に対して Trp を作用させた時の結果を示す(図4)。図4に示すように、Trp は運動率には影響を及ぼさなかったが、超活性化運動率に対しては影響を及ぼし超活性化運動の惹起・促進を示した。シリアンハムスター精子に対しては、100 nM と 1 μM で Trp は作用を示した。マウス精子に対しては 100 pM ~ 10 μM で、ラット精子に対しては 1 μM と 10 μM で Trp は作用を示した。この Trp の作用は、光学異性体であり通常は生理活性のない D-Trp では

認められず、シリアンハムスター、マウス、ラットのいずれでも同様であった(図5に代表としてシリアンハムスターの精子に対して D-Trp を作用させた時の結果を示す)。

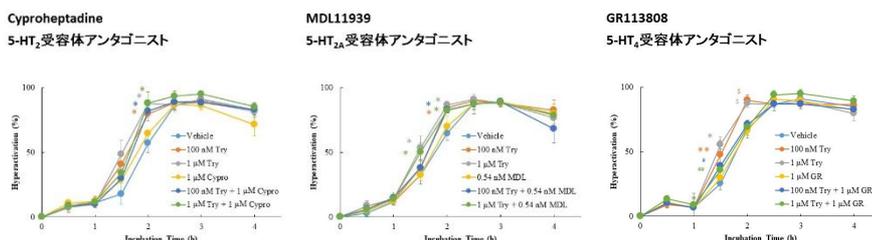
図5 D-Trpの影響



次に Trp による超活性化運動の惹起・促進がセロトニン受容体を介して起こっているのかについて検討を行った。シリアンハムスターとマウスについてはすでにセロトニンによって超活性化運動の惹起・促進が起こることが分かっている(Fujinoki 2011; Sugiyama *et al.*, 2019)。ラットについては明らかではなかったためセロトニンによってラット精子の超活性化運動の惹起・促進が起こるか検討したところ、セロトニンによって超活性化運動の惹起・促進が起こること

と、そして体外受精の受精率も増加することが分かった(第68回日本生殖医学会学術講演会・総会で発表 2023年)。そこでセロトニン受容体のアンタゴニストを用いて Trp による超活性化運動の惹起・促進が阻害されるかを検討した。シリアンハムスター精子ではセロトニンはタイプ2と4のセロトニン受容体を、マウスではタイプ2、3、4、7のセロトニン受容体を、ラットではタイプ4のセロトニン受容体のみを刺激して超活性化運動の惹起・促進が起こることが分か

図6 Trpの作用は5-HT受容体を介している



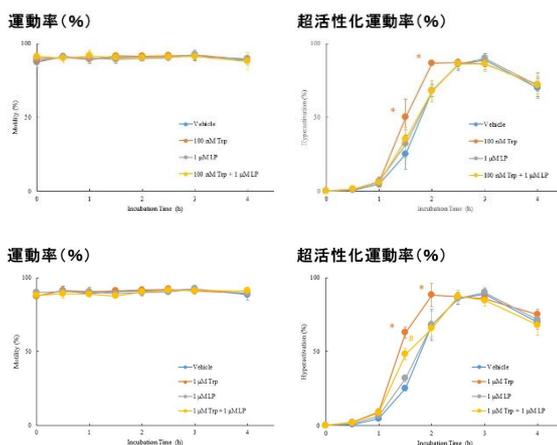
(Fujinoki 2011; Sugiyama *et al.*, 2019; 第68回日本生殖医学会学術講演会・総会 2023年)。シリアンハムスター、マウス、ラットのい

ずれの動物種においても Trp による超活性化運動の惹起・促進はタイプ4のセロトニン受容体のアンタゴニストで阻害された(図6に代表としてシリアンハムスターの精子における結果を示す)。タイプ4のセロトニン受容体の下流の細胞内情報伝達機構において、ハムスター精子では膜貫通型アデニル酸シクラーゼ、プロテインキナーゼA、CatSper Caチャンネル、可溶性アデニル酸シクラーゼが働いていた。マウスおよびラット精子においても、タイプ4のセロトニン受容体の下流の細胞内情報伝達機構はハムスター精子で明らかになった仕組みと同様であった。また、この細胞内情報伝達機構はプロゲステロンによって超活性化運動の惹起・促進が起こる際のプロゲステロン受容体の下流の仕組みと部分的に共通していた。

## (2) 精子で Trp から 5-HT が産生・分泌されているか

シリアンハムスター、マウス、ラット精子の超活性化運動が Trp によりセロトニン受容体を介して惹起・促進することが明らかとなったので、今度は精子において Trp から 5-HT が産生・分泌されているかについて検討を行った。図3に示したように、Trp から 5-HT が産生される反応は2段階で構成され、1段階目では Trp から 5-HTP が中間産物として産生されこの反応には TPH が働く。2段階目では 5-HTP から 5-HT が産生されこの反応には AADC が働く。そこで TPH および AADC の阻害剤を添加した時に Trp による超活性化運動の惹起・促進が阻害されるか、さらに中間産物である 5-HTP でも超活性化運動の惹起・促進が起こるか検討を行った。

図7 TPH阻害剤の影響



培地に TPH 阻害剤である LP-533401 を添加して精子を培養した時、LP-533401 は運動性および超活性化運動自体には何の影響も及ぼさなかったが、Trp による超活性化運動の惹起・促進は阻害された(図7に代表としてシリアンハムスターの精子における結果を示す)。マウスおよびラットにおいても同様の結果が得られた。次に、AADC の阻害剤である Benserazide を培地に添加して精子を培養した時、Trp による超活性化運動の惹起・促進は阻害されたが、

Benserazide の濃度によっては精子を運動性を著しく阻害し、超活性化運動は全く起こらなくなるといった毒性を示した。また、セロトニン産生経路における中間産物である 5-HTP を培地に添加してシリアンハムスター精子を培養した時、100 pM 以上の濃度で 5-HTP は超活性化運動の惹起・促進を起こした。5-HTP による超活性化運動の惹起・促進はタイプ4のセロトニン受容体の阻害剤および Benserazide の添加によって阻害された。マウスおよびラット精子においてもハムスター精子と同様に 5-HTP により超活性化運動の惹起・促進が起こり、タイプ4のセロトニン受容体の阻害剤および Benserazide の添加によって阻害された。

## (3) 精子より分泌される 5-HT の検出

精子において Trp から 5-HT が産生・分泌されて超活性化運動の惹起・促進が起こることが明らかになったので、実際に精子より分泌される 5-HT を検出することを試みた。シリアンハムスター精子を約  $1.5 \times 10^7$  sperm/ml でかつ 10 μM Trp もしくは 10 μM 5-HTP 存在下で 4 時間培養し、回収した培養上清から ELISA 法にて 5-HT 濃度を測定した。その結果、10 μM Trp 存在下において 5-HT は  $26.75 \pm 23.33$  ng/ml の濃度で、一方 10 μM 5-HTP 存在下においては 5-HT は  $55.75 \pm 31.16$  ng/ml の濃度で検出された。また、TPH の阻害剤である LP-533401 と AADC の阻害剤である Benserazide を添加すると 5-HT は検出できなかった。これらの結果からシリアンハムスター精子において Trp から 5-HT を産生・分泌することが明らかとなった。

## (4) Trp による体外受精の受精率の向上

精子において Trp から 5-HT が産生され 5-HT の autocrine を介して精子超活性化運動の惹起・促進することが明らかになった。5-HT 存在下で IVF を行うと受精率が上がることが分かっている (Sugiyama et al., 2019)。そこで Trp 存在下において IVF を行った場合でも受精率が上がるのか検討した。マウスで検討をしたところ、Trp 存在下において IVF の受精率が上がることが認められた。さらに中間産物である 5-HTP 存在下においても検討を行ったところ、IVF の受精率は上がることはなく、濃度依存的に受精が阻害されることが分かった。5-HTP は精子超活性化運動を惹起・促進することが確認されているため、受精が阻害される原因として卵-卵丘細胞複合体にネガティブな影響を及ぼすのではないかと考えられた。

## 引用文献

Baldi E, Luconi M, Muratori M, Marchiani S, Tamburrino L, Forti G. Nongenomic

activation of spermatozoa by steroid hormones: Facts and fictions. *Mol Cell Endocrinol* 2009; **308**: 39-46.

**Coy P, García-Vázquez FA, Visconti PE, Avilés M.** Roles of the oviduct in mammalian fertilization. *Reproduction* 2012; **144**: 649-660.

Dubé F, Amireault P. Local serotonergic signaling in mammalian follicles, oocytes and early embryos. *Life Sci* 2007; **81**: 1627-1637.

**Fujinoki M.** Melatonin-enhanced hyperactivation of hamster sperm. *Reproduction* 2008; **136**: 533-541.

**Fujinoki M.** Suppression of progesterone-enhanced hyperactivation in hamster spermatozoa by estrogen. *Reproduction* 2010; **140**: 453-464.

**Fujinoki M.** Serotonin-enhanced hyperactivation of hamster sperm. *Reproduction* 2011; **142**: 255-266.

**Fujinoki M.** Regulation and disruption of hamster sperm hyperactivation by progesterone, 17 $\beta$ -estradiol and diethylstilbestrol. *Reprod Med Biol* 2014; **13**: 143-152.

**Fujinoki M, Takei GL.** Estrogen suppresses melatonin-enhanced hyperactivation of hamster spermatozoa. *J Reprod Dev* 2015; **61**: 287-295.

**Fujinoki M, Takei GL, Kon H.** Non-genomic regulation and disruption of spermatozoal *in vitro* hyperactivation by oviductal hormones. *J Physiol Sci* 2016; **66**: 207-212.

**Fujinoki M, Takei GL.**  $\gamma$ -aminobutyric acid suppresses enhancement of hamster sperm hyperactivation by 5-hydroxytryptamine. *J Reprod Dev* 2017; **63**: 67-74.

**Jiménez-Trejo F, Tapia-Rodríguez M, Cerbón M, Kuhn DM, Manjarrez-Gutiérrez G, Mendoza-Rodríguez CA, Picazo O.** Evidence of 5-HT components in human sperm: implications for protein tyrosine phosphorylation and the physiology of motility. *Reproduction* 2012; **144**: 677-685.

**Jiménez-Trejo F, Coronado-Mares I, Boeta M, González-Santoyo I, Viguera-Villaseñor R, Arriaga-Canon C, Herrera LA, Tapia-Rodríguez M.** Identification of serotonergic system components in stallion sperm. *Histol Histopathol* 2018; **33**: 951-958.

**Kon H, Takei GL, Fujinoki M, Shinoda M.** Suppression of progesterone-enhanced hyperactivation in hamster spermatozoa by  $\gamma$ -aminobutyric acid. *J Reprod Dev* 2014; **60**: 202-209.

**Lamy J, Corbin E, Blache MC, Garanina AS, Uzbekov R, Mermillod P, Saint-Dizier M.** Steroid hormones regulate sperm-oviduct interactions in the bovine. *Reproduction* 2017; **154**: 497-508.

**Noguchi T, Fujinoki M, Kitazawa M, Inaba N.** Regulation of hyperactivation of hamster spermatozoa by progesterone. *Reprod Med Biol* 2008; **7**: 63-74.

**Sugiyama Y, Fujinoki M, Shibahara H.** Effects of 5-hydroxytryptamine on spermatozoal hyperactivation and *in vitro* fertilization in mice. *J Reprod Dev* 2019; **65**: 541-550.

**Yanagimachi R.** Mammalian fertilization. In: Knobil E, Neill JD (ed.), *The Physiology of Reproduction* Vol. 2, 2nd ed. New York: Raven Press; 1994: 189-317.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 SUZUKI Risa, FUJINOKI Masakatsu	4. 巻 69
2. 論文標題 Progesterone increases the success of in vitro fertilization via enhanced sperm hyperactivation in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 147 ~ 153
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1262/jrd.2022-114	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 MIYAZAWA Yuki, FUJINOKI Masakatsu	4. 巻 69
2. 論文標題 Enhancement of rat spermatozoal hyperactivation by progesterone	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 279 ~ 290
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1262/jrd.2023-040	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 FUJIKURA Miyu, FUJINOKI Masakatsu	4. 巻 70
2. 論文標題 Progesterone and estradiol regulate sperm hyperactivation and in vitro fertilization success in mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 96 ~ 103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1262/jrd.2023-080	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 Miyashita Manami, Fujinoki Masakatsu	4. 巻 21
2. 論文標題 Effects of aging and oviductal hormones on testes, epididymides, and sperm of hamster	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12474
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/rmb2.12474	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 SAKAMOTO Chiyori, FUJINOKI Masakatsu, KITAZAWA Masafumi, OBAYASHI Satoshi	4. 巻 67
2. 論文標題 Serotonergic signals enhanced hamster sperm hyperactivation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 241 ~ 250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2020-108	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12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 藤ノ木政勝、鈴木理紗、宮澤侑季、藤倉美佑
2. 発表標題 トリプトファンによる精子超活性化運動の促進と体外受精の成績
3. 学会等名 第64回日本卵子学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鈴木一生、藤ノ木政勝、釜井隆男
2. 発表標題 ハムスター精子はTrpから5-HTを産生することで超活性化運動の促進をしている
3. 学会等名 日本アンドロロジー学会第42回学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤ノ木政勝
2. 発表標題 トリプトファンによる精子超活性化運動の促進
3. 学会等名 第75回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤ノ木政勝、古谷野裕葵、棚澤みのり、後藤帆香
2. 発表標題 マウス精子超活性化運動と体外受精の調節に対する5-ヒドロキシトリプトファンの影響
3. 学会等名 第41回日本受精着床学会総会・学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤ノ木政勝
2. 発表標題 セロトニンのautocrineによる精子超活性化運動の調節
3. 学会等名 日本繁殖生物学会第116回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤ノ木政勝
2. 発表標題 プロゲステロンとエストロゲンによる精子超活性化運動と体外受精の調節
3. 学会等名 第26回日本IVF学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤ノ木政勝、室井美樹、高橋美紀、鈴木達也
2. 発表標題 ラットにおけるセロトニンの精子超活性化運動および体外受精への影響
3. 学会等名 第68回日本生殖医学会学術講演会・総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鈴木一生、藤ノ木政勝、釜井隆男
2. 発表標題 ハムスター精子はセロトニンを自己分泌することで超活性化運動の促進をしている
3. 学会等名 第68回日本生殖医学会学術講演会・総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤ノ木政勝
2. 発表標題 トリプトファンによる精子超活性化の調節と体外受精の成績
3. 学会等名 日本アンドロロジー学会第41回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤ノ木政勝
2. 発表標題 トリプトファンによるマウス精子超活性化の調節と体外受精の成績
3. 学会等名 第115回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木一生、藤ノ木政勝、釜井隆男
2. 発表標題 ハムスター精子はトリプトファンからセロトニンを産生することで超活性化運動の促進をしている
3. 学会等名 第100回日本泌尿器学会栃木地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤ノ木政勝
2. 発表標題 トリプトファンによる精子超活性化の調節
3. 学会等名 第66回日本生殖医学会学術講演会・総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 藤ノ木政勝(分担)	4. 発行年 2023年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 202
3. 書名 はじめての精子学	

1. 著者名 藤ノ木政勝(分担)	4. 発行年 2024年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 448
3. 書名 生理学用語ハンドブック	

1. 著者名 藤ノ木政勝(分担)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 477
3. 書名 スキルアップ ARTラボ 生殖補助医療の必須知識とテクニック	

1. 著者名 藤ノ木政勝(分担)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 153
3. 書名 生殖医療フロントラインMOOK 2 受精とその障害	

〔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
---------	---------