

令和 2 年 4 月 9 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07355

研究課題名(和文)糖鎖によるオリゴデンドロサイトの分化制御機構

研究課題名(英文) Determination of the proteoglycans to the oligodendrocyte differentiation

研究代表者

久保山 和哉 (Kuboyama, Kazuya)

徳島文理大学・薬学部・助教

研究者番号：20619671

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題の目的は、オリゴデンドロサイトの分化とミエリン化/再ミエリン化を抑制的に調節している受容体型タンパク質チロシン脱リン酸化酵素(RPTP)であるPTPRZの細胞外領域を修飾するコンドロイチン硫酸(CS)糖鎖の機能的意義を明らかにすることである。オリゴデンドロサイト系譜細胞であるOL1細胞を用いた検討などの結果、プロタミンと呼ばれるペプチドがPTPRZの細胞外CS糖鎖を中和することでその細胞内酵素活性を抑制してオリゴデンドロサイトの分化を促進することや、PTPRZの新たな分化制御シグナルとしてAFAP1L2/PI3キナーゼ/AKT経路の存在を見出すなどの成果をあげた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経細胞が非常に早い伝導を行うために必要な髄鞘(ミエリン鞘)は、オリゴデンドロサイトが形成している。ミエリン鞘が損なわれる脱髄疾患の1つである多発性硬化症は、厚生労働省の指定難病の1つであり、有効な治療法も確立されていない。近年、ミエリン鞘の修復を効果的に促す、再ミエリン化誘導薬の開発が根治的な治療につながる創薬コンセプトとして注目されており、オリゴデンドロサイトの分化・成熟の詳細なメカニズムの解明が待ち望まれている。本研究課題によって、脱髄疾患の新たな治療戦略につながる基礎的知見を提供することができたと考えている。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to determine the functional significance of the chondroitin sulfate-modification of PTPRZ, which inhibits oligodendrocyte differentiation and myelination/remyelination. Here we revealed that protamin, also known as a heparin antagonist, effectively neutralized the inhibitory activities chondroitin sulfate proteoglycans including PTPRZ, thereby enhancing oligodendrocyte differentiation and (re)myelination. Moreover, we demonstrated that the tyrosine phosphorylation of AFAP1L2, an adaptor protein involved in the PI3K-AKT pathway, was enhanced in OPC-like OL1 cells by a inhibitory ligand of PTPRZ, pleiotrophin.

研究分野：神経化学・神経薬理学

キーワード：タンパク質チロシンリン酸化シグナル オリゴデンドロサイト 細胞分化 チロシンホスファターゼ
コンドロイチン硫酸プロテオグリカン(CSPG) 脱髄疾患 脳・神経 グリア細胞

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、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

髄鞘 (ミエリン鞘) は、オリゴデンドロサイトがその細胞膜を神経軸索に巻き付けることによって形成される。ミエリン鞘による絶縁は、跳躍伝導と呼ばれる非常に速い神経伝導に必須である。ミエリン鞘が損なわれる脱髄疾患では、四肢の麻痺や失明などの神経症状が引き起こされるが、最も有名な脱髄疾患である多発性硬化症は、厚生労働省の指定難病の1つで、有効な治療法の確立が待ち望まれている。脱髄疾患に対する既存治療は、炎症や自己抗体によるミエリン鞘の破壊の抑制が主体であるが、近年、脱髄の修復を効果的に促す、再ミエリン化誘導薬の開発が根治的な治療につながる創薬コンセプトとして注目されている (図 1)。

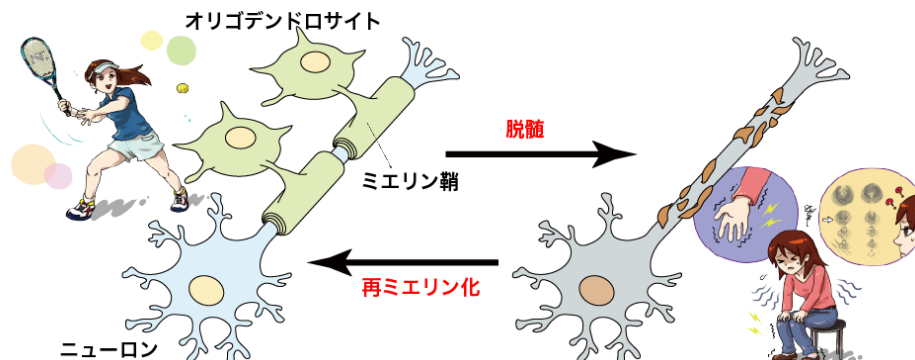


図 1: 脱髄と再ミエリン化 脳神経系の有髄神経の軸索は、オリゴデンドロサイトの細胞膜で覆われている。この覆われた部分は髄鞘と呼ばれ、絶縁シートとして働く。健康人では、髄鞘が傷ついても修復(再ミエリン化)されるが、脱髄疾患では、この髄鞘がひどく損傷した状態になっており、運動障害などが引き起こされる。

オリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPCs) の分化・成熟および、ミエリン鞘の形成は、チロシンキナーゼ (PTK) とチロシンホスファターゼ (PTP) で制御されるタンパク質の特定のチロシン残基の可逆的なリン酸化修飾反応が関与することが知られている (*J Neurobiol* 49: 62-78, 2001)。我々はこれまでに、受容体型 PTP に属する PTPRZ の遺伝子欠損 (*Ptprz-KO*) マウスでは、脳内のミエリン鞘の形成時期が早まっており、脱髄疾患病態モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE モデル) に対して抵抗性を示すことを見出してきた (*PLoS ONE* 7: e48797, 2012)。PTPRZ は、OPCs に発現し、その細胞外領域がコンドロイチン硫酸 (CS) 糖鎖で修飾されているユニークな分子である。

PTPRZ のリガンド分子の1つである pleiotrophin は、PTPRZ の CS 鎖と高親和性に結合し、その会合を引き起こすことによって細胞内ホスファターゼ活性を抑制的に調節することが知られている。我々は、健康な成体脳組織ではほとんど産生されていない pleiotrophin が、クブリゾン食餌によって脱髄を引き起こしたマウス脳内の障害神経細胞で一過性に誘導されることを報告してきた。誘導された pleiotrophin は、軸索から放出されると想定され、周囲に存在する OPC 膜上の PTPRZ に結合することで分化抑制ブレーキを解除し、オリゴデンドロサイトへの分化および再ミエリン化を促していることが示されていた (*J Neurosci* 35: 12162-12171, 2015)。興味深いことに、生後ミエリン鞘の形成が開始する 10 日齢前後においても脳内で pleiotrophin が一過性に誘導されており、pleiotrophin の遺伝子欠損マウスでは、発達期のミエリン鞘の形成が遅れることも見出されていた (*J Biol Chem* 291: 18117-18128, 2016)。このように、PTPRZ 受容体の不活性化には、リガンド分子が CS 鎖に結合することが必須であるが、これらの OPCs における分化抑制機構への関与の詳細は判っていないかった。

また我々は、PTPRZ の細胞外 CS 鎖の強い負電荷が、電気的反発フィールドを形成し、PTPRZ 分子どうしを遠ざけることでモノマー (活性化) を維持しており、この CS 鎖に pleiotrophin などのリガンド分子が結合することで、電気フィールドが中和され、PTPRZ どうしの会合が誘導されるという、新たなメカニズムを見出している (*J Biol Chem* 291: 18117-18128, 2016)。CS 鎖の新規な分子機能として受容体のダイナミクスの制御に関与することが示されており、このメカニズムは膜結合型タンパク質だけではなく、細胞外マトリックスを構成する CS プロテオグリカン (CSPG) 一般に通じるメカニズムと推定されている。多発性硬化症などの脱髄薬では細胞外マトリックスを構成する CSPG の集積が生じることが知られており、再ミエリン化を妨げていることも知られているが、PTPRZ 分子への影響などは明らかとなっていなかった。

2. 研究の目的

本研究課題では、CSPG に着目し、CS 型受容体 PTPRZ の活性制御機構と OPCs の未分化性の維持に関わる PTPRZ の下流細胞内シグナルの解明を目的とした。また、新たに作出した酵素不活性化型 PTPRZ ノックインマウスを解析することで、ホスファターゼ活性の生理的な意義の実証も試みた。

3. 研究の方法

(1) CSPG の形成する電氣的反発フィールドの中和を志向した OPC 分化促進化合物のスクリーニングと、その作用機序の解析

- ① poly-L-ornithine (50 $\mu\text{g/ml}$) コートプレート、または poly-L-ornithine (50 $\mu\text{g/ml}$) に加えて CSPG である Aggrecan (50 $\mu\text{g/ml}$) をコートしたプレートに、我々が独自に樹立したオリゴデンドロサイト系譜細胞である OL1 細胞を播種して分化誘導条件下で 10 日間の培養を行った。各ウェルに化合物を加え、NG2 陽性 OPCs から MBP 陽性オリゴデンドロサイトへ分化した細胞の割合を指標として、細胞ベースのスクリーニングを行った。
- ② 得られた分化促進候補化合物を、OL1 細胞、および *Ptprz*-KO 由来初代培養混合グリア細胞などに処置した後に、免疫沈降法・ウエスタンブロット法による p190 RhoGAP や FYN のリン酸化解析や、PTPRZ の免疫染色によるクラスター化解析などを実施した。
- ③ 生後 5 日齢から 9 日齢までのマウスに対してプロタミンを 1 日 1 回の経鼻投与し、10 日齢時にサンプリングし、MBP 免疫組織染色による脳内ミエリン形成の状態の解析を実施した。また、クプリゾンが含有した餌を 6 週間与えることによって脱髄を誘発した後に通常食餌に戻し、プロタミンを 10 日間側脳室内に持続投与し、サンプリングして同様の解析を実施した。

(2) リガンド分子による CS 鎖を介した PTPRZ ホスファターゼ活性抑制における OPC 細胞内シグナリングの詳細な解析

- ① 培養した OL1 細胞にリガンド分子である pleiotrophin を添加した後に、PTPRZ の基質モチーフを有する複数の基質候補分子について、そのチロシンリン酸化状態の網羅的な解析を実施した。
- ② 得られた基質候補分子および PTPRZ のポイントミューテーションコンストラクトを作成し、v-Src-HEK293T 細胞に導入し、リン酸化解析を実施した。
- ③ OL1 細胞に対して、AFAP1L2 に対する siRNA、および PI3 キナーゼの阻害薬 (LY294002) を処置した後に AKT および mTOR の活性解析、TUNEL 染色によるアポトーシス解析、および NG2/MBP 染色による分化解析を実施した。
- ④ PTPRZ のホスファターゼ活性中心である Cys-1930 を Ser に変えた (*Ptprz*-CS) マウスを用いて、生後 10 日齢およびクプリゾン脱髄後の (再) ミエリン化の解析を行った。

4. 研究成果

OPCs の分化促進作用を示す低分子化合物としてこれまでにミコナゾールなどが報告されているが、それらは実際の脱髄病態の改善作用を示さないことが指摘されていた。poly-L-ornithine コートおよび、脱髄巣を模倣した Aggrecan コート条件下における細胞ベーススクリーニングを実施した結果、ミコナゾールは poly-L-ornithine コート条件では OPC 分化を促進したが、Aggrecan コート条件下では分化促進作用をほとんど示さないことが明らかとなった。これは、CSPG の蓄積した脱髄巣では分化促進効果を示さない指摘と一致している。一方で我々は、プロタミン (PRM) とよばれる塩基性ペプチドが poly-L-ornithine コート条件下に加えて、Aggrecan コート時においても明らかな OPC 分化促進効果を示すことを発見した。アフィニティカラム解析を行った結果、PRM は PTPRZ 細胞外領域と結合することが示された。PRM を OL1 細胞に処置した結果、PTPRZ のクラスター化が観察され、また PTPRZ の基質分子の一つである p190 RhoGAP のリン酸化が上昇していたことから、PTPRZ の CS 鎖を中和してその会合を促すことで細胞内ホスファターゼ活性を抑制していることが明らかになった。一方で、PRM は *Ptprz*-KO 由来の初代培養混合グリア細胞の OPC 分化も促進することが示されたことから (図 2)、PTPRZ 以外の CSPG (混合しているアストロサイト由来と想定している) にも作用し、OPC 分化を促進することが示唆された。

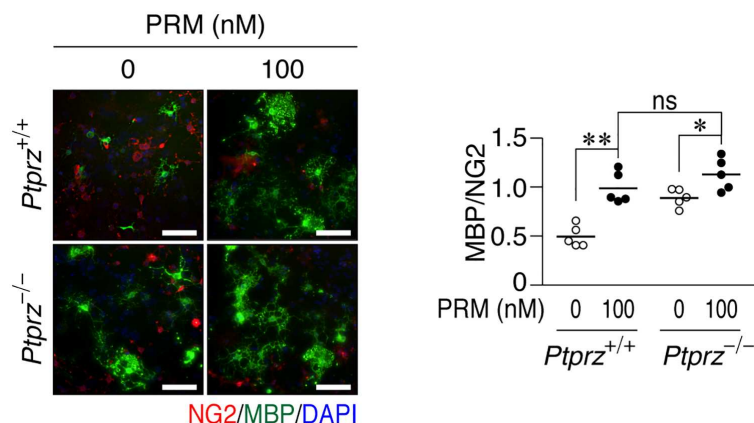


図 2: PRM による初代培養混合グリア細胞の OPC 分化の促進

また、生後5日～9日齢マウスにおいてPRMを経鼻的に連続投与した結果、10日齢時における脳内ミエリン化が有意に促進していることが示された。さらに、クプリゾン食餌によってマウスに脱髄を誘導した後に、PRMを10日間側脳室内に持続投与した結果、10日目における再ミエリン化も明らかに促進していることが見出された(図3)。これらの結果から、PRMはPTPRZを含めたCSPGsを中和することによって、オリゴデンドロサイトの分化、(再)ミエリン化を促進する作用を有していることが示された。

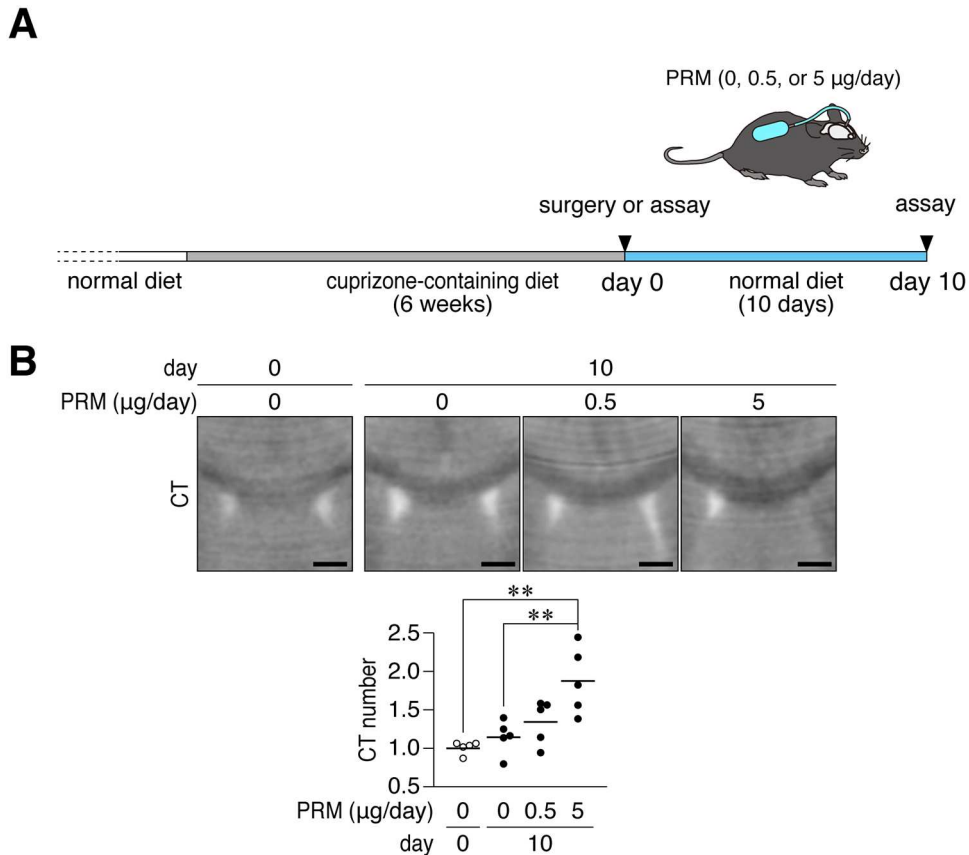


図3: PRMによるクプリゾン誘発脱髄後の再ミエリン化の促進

続いて我々は、リガンド分子である pleiotrophin によって PTPRZ の細胞外 CS 鎖が抑制された後の、細胞内シグナル経路の詳細な解析を行った。OL1 細胞に pleiotrophin を処置した1時間後における PTPRZ 基質候補分子のチロシンリン酸化状態の網羅的な解析の結果、AFAP1L2、paxillin、ERBB4、GIT1、p190 RhoGAP、そして NYAP2 のチロシンリン酸化が有意に上昇することが見出された。我々はこの中から、リン酸化状態が最も大きく変動した AFAP1L2 に着目して実験を進めた。AFAP1L2 は PI3 キナーゼのアダプタータンパク質の1種である。PTPRZ の酵素活性を失ったコンストラクトや PTPRZ 選択的阻害剤 (SCB4380) を用いた検討等を行った結果(図4)、AFAP1L2 は PTPRZ のホスファターゼ活性依存的に脱リン酸化されることが明らかとなった。siRNA によるノックダウン実験を行ったところ、pleiotrophin によって誘導される OL1 細胞の AKT および mTOR の活性化が AFAP1L2 のノックダウンによって抑制されることが示された。AFAP1L2 のノックダウンは、OL1 細胞のアポトーシスには影響を与えなかった一方で、pleiotrophin による MBP 陽性オリゴデンドロサイトへの分化促進効果は有意に抑制することが認められた。また、PI3 キナーゼの阻害薬 (LY294002) の処置によっても pleiotrophin による OPC 分化促進効果は抑制された。すなわち、OPC の分化調節メカニズムとして pleiotrophin-PTPRZ の下流には、AFAP1L2-PI3 キナーゼ-AKT および AFAP1L2-mTOR 経路が存在していることが示された。続いて、これらの経路の in vivo での役割を検討するために、PTPRZ のホスファターゼ活性中心である Cys-1930 を Ser に変えた (*Ptprz-CS*) マウスを作製し、検討を行った。*Ptprz-CS* マウスは、*Ptprz-KO* マウスと同様に、生後10日齢におけるミエリン鞘の形成が野生型マウスと比べて明らかに早まっていることが示された(図5)。さらに *Ptprz-CS* および *Ptprz-KO* マウスでは生後10日齢脳内において、p190 RhoGAP、AFAP1L2、AKT、および mTOR のリン酸化状態が有意に高いことも示された。一方、生後90日齢の成体マウスにおいては、このような差異は消失していた。そこでクプリゾン食餌によって脱髄を誘導した後の再ミエリン化過程を観察したところ、*Ptprz-CS* マウスは、*Ptprz-KO* マウスと同様に、ミエリン鞘の回復が促進していることが見出された。これらのことから、pleiotrophin-PTPRZ シグナルによる OPCs の分化促進の一部の経路として、AFAP1L2-PI3 キナーゼ-AKT 経路の存在が明らかとなった。

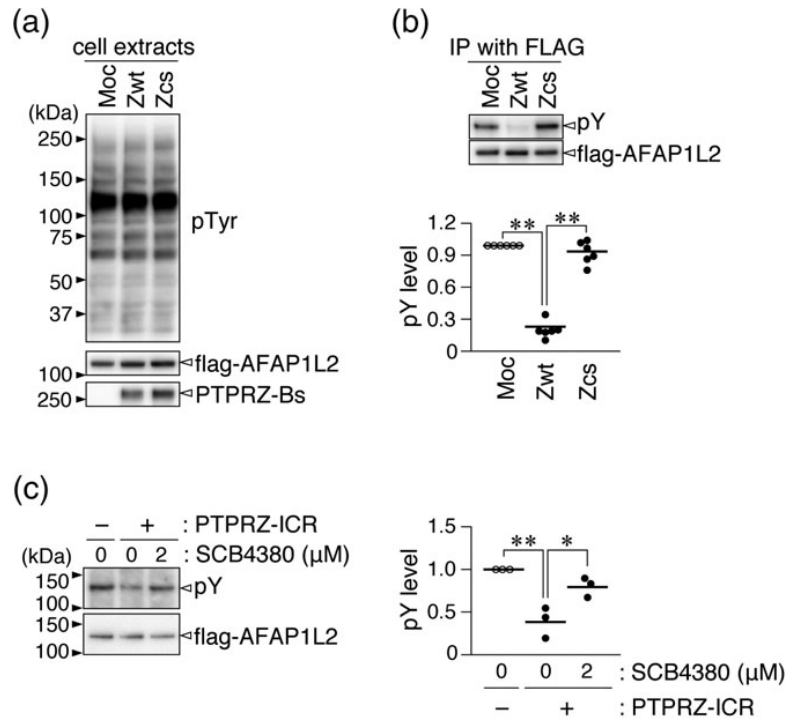


図 4: 細胞内で AFAP1L2 は PTPRZ によって脱リン酸化される

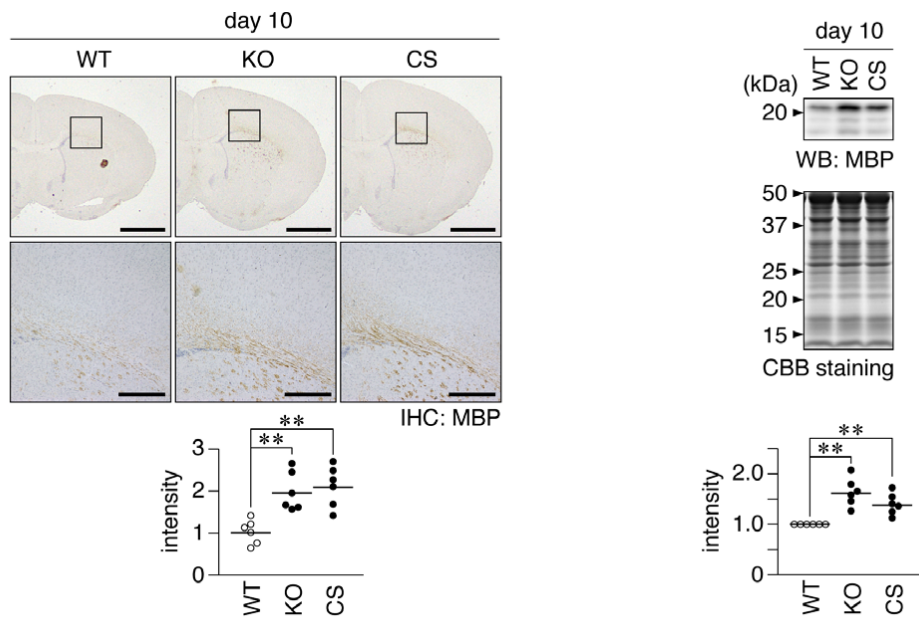


図 5: 生後 10 日齢における *Ptporz* 遺伝子改変マウス脳内の MBP 発現量

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Naomi Tanga, Kazuya Kuboyama, Ayako Kishimoto, Miho Kihara, Hiroshi Kiyonari, Toshio Watanabe, Akihiro Fujikawa, Masaharu Noda	4. 巻 14
2. 論文標題 Behavioral and neurological analyses of adult mice carrying null and distinct loss-of-receptor function mutations in protein tyrosine phosphatase receptor type Z (PTPRZ).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0217880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217880	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 Akihiro Fujikawa, Hajime Sugawara, Naomi Tanga, Kentaro Ishii, Kazuya Kuboyama, Susumu Uchiyama, Ryoko Suzuki, Masaharu Noda	4. 巻 294
2. 論文標題 A head-to-toe dimerization has physiological relevance for ligand-induced inactivation of protein tyrosine receptor type Z.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 14953-14965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.007878	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 Ryoko Suzuki, Akihiro Fujikawa, Yukio Komatsu, Kazuya Kuboyama, Naomi Tanga, Masaharu Noda	4. 巻 152
2. 論文標題 Enhanced extinction of aversive memories in mice lacking SPARC-related protein-containing immunoglobulin domains 1 (SPIG1/FSTL4).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurobiology of Learning and Memory	6. 最初と最後の頁 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.05.010	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 Naomi Tanga, Kazuya Kuboyama, Ayako Kishimoto, Hiroshi Kiyonari, Aki Shiraishi, Ryoko Suzuki, Toshio Watanabe, Akihiro Fujikawa, Masaharu Noda	4. 巻 67
2. 論文標題 The PTN-PTPRZ signal activates the AFAP1L2-dependent PI3K-AKT pathway for oligodendrocyte differentiation: Targeted inactivation of PTPRZ activity in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 GLIA	6. 最初と最後の頁 967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1002/glia.23583	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 Fujikawa Akihiro, Sugawara Hajime, Tanaka Taisaku, Matsumoto Masahito, Kuboyama Kazuya, Suzuki Ryoko, Tanga Naomi, Ogata Atsuto, Masumura Makoto, Noda Masaharu	4. 巻 7
2. 論文標題 Targeting PTPRZ inhibits stem cell-like properties and tumorigenicity in glioblastoma cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1038/s41598-017-05931-8	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 Fujikawa Akihiro, Chow Jeremy Pak Hong, Matsumoto Masahito, Suzuki Ryoko, Kuboyama Kazuya, Yamamoto Naoki, Noda Masaharu	4. 巻 162
2. 論文標題 Identification of novel splicing variants of protein tyrosine phosphatase receptor type Z	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 381-390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1093/jb/mvx042	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 Kuboyama Kazuya, Tanga Naomi, Suzuki Ryoko, Fujikawa Akihiro, Noda Masaharu	4. 巻 12
2. 論文標題 Protamine neutralizes chondroitin sulfate proteoglycan-mediated inhibition of oligodendrocyte differentiation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0189164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189164	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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 久保山和哉, 井上貴文, 橋本谷祐輝, 伊藤拓矢, 鈴木東介, 大塚庸介, 木下諒, Pooja Gusain, 狩野方伸, 岡部繁男, 山田麻紀
2. 発表標題 AiCEマウス: 入力依存的なスパインの変化を検出する新規ツール
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木東介, 久保山和哉, 橋本谷祐輝, 大塚庸介, Gusain Pooja, 狩野方伸, 山田麻紀
2. 発表標題 大脳皮質シナプス・スパインの可塑的变化を蛍光標識するためのAiCEマウスの作製とその基礎的解析
3. 学会等名 第58回 日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤拓矢, 久保山和哉, 井上貴文, 高良廉, 宮澤徹, 鉄澤愛彩, 木下諒, 山田麻紀
2. 発表標題 AiCEマウスで可視化した感覚刺激入力後大脳皮質におけるスパイン可塑的变化
3. 学会等名 第58回 日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮澤徹, 久保山和哉, 井上貴文, 橋本谷祐輝, 伊藤拓矢, 鈴木東介, 鉄澤愛彩, 木下諒, 大塚庸介, 高良廉, Gusain Pooja, 多和田真聖, 狩野方伸, 山田麻紀
2. 発表標題 AiCEマウスを用いた片側感覚刺激後における左右半球比較による樹状突起スパインの可塑的变化の観察
3. 学会等名 第136回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保山和哉, 井上貴文, 橋本谷祐輝, 伊藤拓矢, 鈴木東介, 鉄澤愛彩, 木下諒, 大塚庸介, 高良廉, 宮澤徹, Pooja Gusain, 多和田真聖, 狩野方伸, 山田麻紀
2. 発表標題 体性感覚刺激入力によるNMDA型受容体依存的な大脳皮質樹状突起スパイン分子の可塑的变化
3. 学会等名 第93回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保山 和哉, 藤川 顕寛, 丹賀 直美, 鈴木 亮子, 野田 昌晴
2. 発表標題 コンドロイチン硫酸糖鎖によるオリゴデンドロサイト分化の抑制をプロタミンは中和する
3. 学会等名 第133回薬理学会近畿部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuya Kuboyama, Naomi Tanga, Ryoko Suzuki, Akihiro Fujikawa, Masaharu Noda
2. 発表標題 Protamine neutralizes chondroitin sulfate proteoglycan-mediated inhibition of oligodendrocyte differentiation
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保山和哉, 鈴木東介, 大塚庸介, 伊藤拓哉, 木下諒, 田中智大, 鉄澤愛彩, 山田麻紀
2. 発表標題 ラット非観血式血圧測定法によるアクティブ・ラーニングを促す謎解き型薬理学実習
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kuboyama Kazuya, Tanga Naomi, Suzuki Ryoko, Fujikawa Akihiro, Noda Masaharu
2. 発表標題 Role of Chondroitin Sulfate (CS) Modification in the Regulation of Protein-tyrosine Phosphatase Receptor Type Z (PTPRZ) Activity: pleiotrophin-PTPRZ-A signaling is involved in oligodendrocyte differentiation
3. 学会等名 第40回 日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

コンドロイチン硫酸プロテオグリカンに対するプロタミンの中和作用の発見
<http://www.nibb.ac.jp/press/2017/12/08.html>

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