

令和 6 年 1 月 14 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03298

研究課題名(和文) 遺伝情報の再定義：DNAと水の協同運動を反映した反復配列の概念導入

研究課題名(英文) Revisiting genetic information: introducing the concept of the collective dynamics of DNA and water

研究代表者

今清水 正彦 (Imashimizu, Masahiko)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任研究員

研究者番号：90465930

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：転写開始反応、転写因子とDNAの結合アフィニティーを解析対象とし、反復DNA配列に依存した転写調節機能を生化学的・統計的に評価した。種々の配列反復性を含むDNA水溶液を用いたイミノプロトン交換の溶液NMR測定、および誘電緩和現象の測定を行い、分光学的にDNA及び水和水の物性変化、その反復配列依存性を評価した。以上の測定にサブテラヘルツ(sub-THz)照射による水素結合ネットワークへの摂動を組み合わせた新手法を構築し、得られた結果から物性変化と生物分子機能変化の関係について、できる限り微視的な解釈を試みた。本成果から、sub-THz波照射による水素結合の組み替えへの直接的作用が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ピコ秒付近の生体高分子と水の集団的な運動あるいは分子間の運動が、通常マイクロ秒以下の遅い生物分子機能を駆動する機構は、分光研究や理論研究から長く示唆されていた。しかし、振動・回転モードの励起や緩和過程の分光分析から得られた解釈を生物学的な機能に結び付けるには、物理化学から生物学までの学問領域の壁を乗り越える必要があり、容易ではない。本研究は、生物学の現象論と分子分光研究で得られた微視的な情報を結びつける新しい学際研究に位置づけることができる。上述した本研究の成果は、DNAの遺伝学的な概念とDNA・水分子の集団的な分子間運動に基づいた物性的な概念を繋げる学術基盤としての意義があると考えている。

研究成果の概要(英文)：Using transcription initiation by RNA polymerase and DNA-transcription factor binding as targets of analysis, we biochemically and statistically evaluated repetitive DNA sequence-dependent transcriptional regulations. We also spectroscopically evaluated changes in physicochemical properties of double-stranded DNA and hydration water and their repetitive sequence dependence. In particular, we performed solution NMR experiments for measuring iminoproton exchange of aqueous DNA solution samples containing various types of repetitive sequences and dielectric relaxation measurements of the DNA solutions. Combining the above measurements with perturbations to the hydrogen bonding network by sub-THz irradiation, we attempted to interpret the relationship between the physicochemical properties and biomolecular functions as microscopically as possible from the results obtained. These results suggest a direct effect of the sub-THz excitation on hydrogen bond recombination in the DNA-water system.

研究分野：テラバイオロジー

キーワード：サブテラヘルツ DNA 転写因子 反復配列 イミノプロトン 水素結合ネットワーク 溶液NMR 水和水

1. 研究開始当初の背景

遺伝学は、変異により遺伝子型に摂動を与え、表現型変化を観察することで、遺伝子の機能を同定する(図1)。残された未解決問題は、変異導入によって損なわれる生物らしさの背後にある分子機構である。申請者は、この生物らしい機能を生み出す分子機構を、弱い分子間相互作用のネットワーク(生体高分子が周りの水と形成する水素結合ネットワーク)として捉えた。そして、この水素結合ネットワークの分子間運動と強く相互作用するテラヘルツ (THz)・サブテラヘルツ (sub-THz) 領域の電磁波で直接摂動を与えるアプローチ(テラバイオロジー)を着想した(図1)。この方法では、変異導入の代わりに (sub)-THz 波照射で生体高分子・水系に摂動を与え、その応答を観測することにより、生物の分子機能を水の性質も含めて理解することができる。考え方は遺伝学と似ているが、物理学を基盤とする複数の学問や技術と直接的なつながりが生まれる点が遺伝学とは異なる。摂動が測定可能な物理量であり、摂動の対象が遺伝子のような生物学的な定義ではなく、分子の運動という物理学的な定義になるからである。

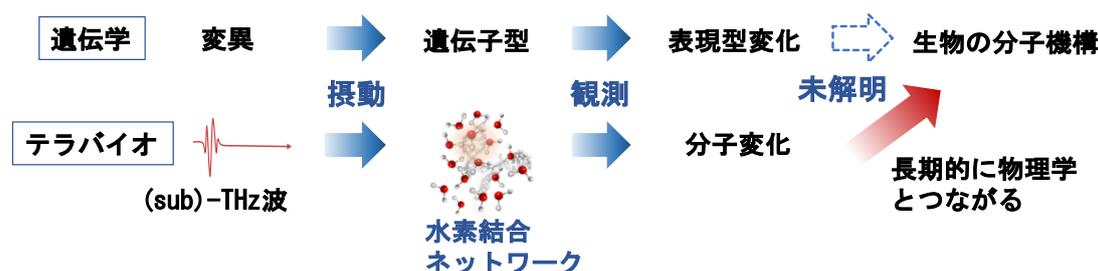


図1 遺伝学とテラバイオロジー

ここで THz は、周波数の単位で 10^{12} Hz。 10^{11} Hz - 10^{13} Hz の周波数域の電磁波を THz 波と呼び、この中でも 10^{12} Hz より低周波数域を sub-THz、その帯域の電磁波を sub-THz 波と呼ぶことがある。THz 波は、マイクロ波と赤外線の間であり、電波(透過性)と光(直進性)両方の特性を持っている。

2. 研究の目的

生物のゲノム DNA 配列には、塩基の種類に依らない様々な反復パターンがコードされている。申請者らは、RNA ポリメラーゼ (RNAP) が、熱揺らぎを反復配列と組み合わせて利用する転写調節機構を発見した (Imashimizu et al., PNAS, 2016, 113:E7409-17)。具体的には、RNA ポリメラーゼがポーズしたゲノム上の位置・配列情報および、その分布から成るハイスループット DNA シーケンス (HT-seq) データを統計的に解釈し、熱揺らぎによるポーズ構造の微視的不均一性がポーズの強さにどのように寄与するかを定量的に扱えるようにした。そして、反復性が高い方が、その DNA 配列上で熱揺らぎによりポリメラーゼが変換 (スライディング) し得る構造の総数が増えるため、熱平衡状態では、その DNA 配列におけるポリメラーゼの結合アフィニティーが高くなることを示した。しかし、個々の反復パターンがどのように DNA の物性と結びつき、転写反応に影響するのか、その詳細な機構は明らかになっていない。

本研究では、(1) 水溶液中の 2 本鎖 DNA 分子における反復配列依存的な水素結合ネットワークの特性と転写という生物分子機能の関係を明らかにする。また、(2) DNA 分子と水分子集団から成る水素結合ネットワークに高強度 sub-THz 波で摂動を与え、その変化を分光学的・生化学的に調べる手法開発を行い、(1) の解析手段とする。上記 2 つから DNA の遺伝学的な概念と DNA・水分子の協動的な分子運動に基づいた物性的な概念を繋げることを目的とする。

3. 研究の方法

上述した申請者らが構築してきた HT-seq 技術を応用し、反復 DNA 配列に依存した転写調節機能を生化学的・統計的に評価した。具体的には、大腸菌 RNA ポリメラーゼによる転写開始反応、ヒト c-Myc/Max 転写因子と 2 本鎖 DNA 断片の in vitro 結合アッセイによる結合アフィニティーについて、HT-seq 法と組み合わせた解析を行った。種々の反復性を含む DNA 塩基対中のイミノプロトン交換の ^1H NMR 測定、さらに同軸プローブ反射法によるマイクロ波領域の誘電分散(誘電緩和)の測定を行い、分光学的に DNA 及び水和水の構造・ダイナミクス変化、その反復配列依存性を評価した。以上の測定と sub-THz 照射作用による水結合ネットワークへの摂動を組み合わせ、得られた結果から水和水と DNA の物性変化と転写機能変化の関係を総合的に解釈した。Sub-THz 波照射 (~ 20 mW/cm 2) には 0.1 THz パルスを発振するクライストロン型光源と 0.1THz 連続波を発振する IMPATT diode 光源を用いた。また、Sub-THz 波照射下の

生化学反応測定を行うためのストップフローシステムの開発を行なった。

4. 研究成果

4-1. RNA ポリメラーゼによる転写因子を制御する反復配列因子の解析

HT-seq 法を用いた転写プロファイルの測定結果および溶液 NMR 法を用いた DNA 塩基対中のイミノプロトンシグナル測定結果について、その分子機構を David Lukatsky 氏 (Ben-Gurion University of the Negev) らが構築した統計力学モデル (Sela and Lukatsky, *Biophys J.* 2011, 101:160-16) に基づいて解釈した。そして、大腸菌 RNA ポリメラーゼによる転写開始時の abortive (不成功) 反応と転写ポーシングを引き起こす反復配列的特徴をゲノムレベルで明らかにした (Imashimizu et al., *Biomolecules* 2020, 10(9))。具体的には、転写開始時の abortive 反応を促進する反復配列は連続したチミン塩基に富み、転写ポーシングを引き起こす配列は塩基の種類に依らない一般的な配列反復要素であり、どちらのシグナルも、転写開始の生産性を低下させる。さらにイミノプロトンシグナルの ^1H NMR 測定と *in vitro* 転写反応測定の結果から、プロモーターDNA 内の反復配列要素は、DNA 二本鎖の非局所的な塩基対安定性変化を介して転写開始反応を調節していることが示唆された。この配列反復性に依存する非局所的な塩基対安定性は、水和水を含めた DNA の塩基対水素結合環境や剛性を介して、転写複合体の構造揺らぎ (転写酵素の DNA 上のスライディング) に影響する (図2)。このため、大腸菌に限らず、一般的な生物の転写開始調節機構として使われている可能性がある。

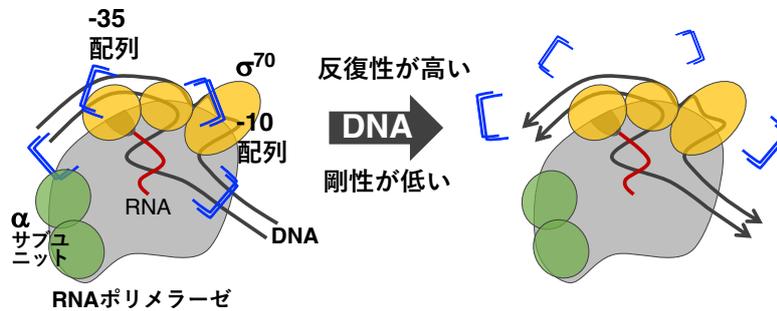


図2 プロモーター領域における特定の反復 DNA 配列要素の濃縮は、非局所的な DNA 塩基対の安定性を低下させる。これにより、転写開始複合体の構造的な揺らぎが大きくなり、転写開始の効率が低下する (全転写反応における不成功な反応の割合が増加する)。

また、DNA と水分子集団の水素結合ネットワークに対して、sub-THz 波照射により摂動を与え、その転写反応への作用を速度論的に解析するための THz ストップフロー法を構築した。具体的には、高性能マイクロチューブポンプを主体としたポータブル型簡易ストップフロー部と、IMPATT ダイオード光源による sub-THz 波が透過する薄型液体試料セル部から成る新システムを開発した。また、液体試料のタンデム導入方式を考案し、光学的厚さ 400 μm 以内 2 秒以内での均一な液体混合が可能になった。本装置の試料セル部開発において、黒澤 修氏 (株式会社アイカムス・ラボ) の協力を得た。

4-2. DNA 水溶液への sub-THz 波照射作用

Sub-THz 波による水溶液中 DNA の揺らぎ運動への摂動を観測するために、溶液 NMR 法を用いて DNA 塩基対イミノプロトンと水の交換を測定した。これまでの研究から予想した二本鎖 DNA における反復配列パターンと 0.1THz パルス波照射によるイミノプロトンシグナル変化の間に明確な相関性は観測されなかった。その一方で、DNA 試料が不完全な二本鎖の場合 (部分的に一本鎖を含む場合)、0.1THz 波照射後にイミノプロトンシグナルの増強が観測された。照射が DNA 二本鎖構造の安定化、あるいは DNA 塩基対の再形成に寄与した可能性がある。

DNA に加えて水和水への 0.1THz 波照射作用を調べるため、同様の試料を用いた誘電緩和測定を行なった。Sub-THz 波を照射したサケ精液由来 DNA 水溶液において、水和水により束縛された水の緩和時間変化をマイクロ波帯の誘電緩和現象の変化として測定した。水和水による水分子の集団運動の束縛は誘電率実部の低下として観測される。したがって sub-THz 波照射あるいは温度変化の有無などの条件を変化させることで、照射が水和水に及ぼす影響を評価できる。本研究では、0.1THz パルスを発生できるクライストロン光源を用い、PDMS 素材の試料セル底部から sub-THz 波を照射しながら、上部の開放端同軸プローブによって微量水溶液試料のマイクロ波領域誘電率を測定する方法を開発した (Sugiyama et al., *Nature Commun.*, 2023, 14:2825)。変化の時間領域が似ていることから、溶液 NMR 測定において観測されたイミノプロトンシグナルの増強とマイクロ波帯の誘電緩和現象として観測された水和水反応が関係している可能性が示唆された。以上の DNA 水溶液を用いた結果に関する投稿論文を準備しているため、本結果に関する詳細な図と記述は省略する。誘電緩和測定において、杉山順一氏 (産総研) の協力を得た。

4-3. c-Myc/Max 転写因子の結合を制御する反復配列因子の解析

DNA 反復配列パターンと転写因子への結合親和性の関係について統計的な評価を行なった。具体的には、c-Myc/Max 転写因子の結合を負に制御する反復パターンを含む DNA 配列集団と、正に制御する反復パターンを含む DNA 配列集団を用い、その塩基対水素結合環境の特徴をイミノプロトンシグナルを指標として ^1H NMR 観測によって調べた。その結果、負の制御が予想される特定の反復配列では、水溶液中の二本鎖 DNA 塩基対の水素結合環境が B 型よりも A 型に近くなる傾向が示唆された。この結果と関連して、本研究では典型的な B 型と A 型結晶構造を取ることが知られている十数塩基対の DNA を用い、イミノプロトンシグナルの溶液 NMR 測定を行った。両者を比較した結果、A 型と B 型の化学シフトに特徴的な傾向があることを見出した (図 3)。水溶液中の A 型 DNA における化学シフトは、13.1ppm に近づき、水溶液中の B 型 DNA のシグナルの化学シフトは、13.1ppm から離れる傾向があった。

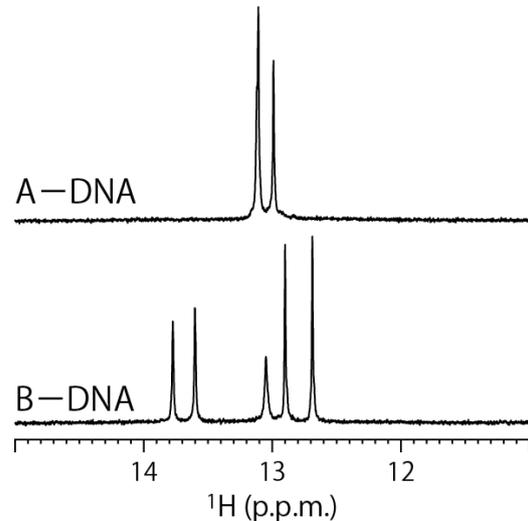


図 3 溶液 NMR による DNA 塩基対のイミノプロトン観測。

この化学シフト位置におけるシグナルは、不完全な二本鎖を含む複数配列種を混合したオリゴ DNA 水溶液においてブロードになる。興味深いことに、sub-THz 波照射により、これらの異種混合 DNA 由来のイミノプロトンシグナルは、単純な伝熱による加熱とは異なる変化を示した (投稿論文準備中のため、図と詳細な記述は省略する)。この結果は、照射した sub-THz 波が、DNA 塩基間の水素結合ネットワークに摂動を与え、その水素結合の組み替えを促進したことを示唆している。このため、sub-THz 波照射による水素結合ネットワークへの非熱的作用を、マイクロ波周波数域における誘電緩和測定によって調べた。1 回の測定において高濃度の DNA 試料が ~1mL 必要となるため、不完全な二本鎖を含むサケ精液由来 DNA 水溶液を測定試料に用いた。本測定により、sub-THz 照射に依存した誘電率のわずかな低下が観測された (Sugiyama et al., Nature Commun., 2023. 14:2825)。この誘電率の低下は、水分子集団の DNA による束縛が強まったことを意味していると考えられる。

以上の結果から、反復配列に依存した DNA 分子と水分子集団の水素結合ネットワークが、RNA ポリメラーゼや転写因子との結合性を介して、転写制御に寄与していることが示唆された。また、sub-THz 波照射による水素結合の組み替えを介して、このネットワーク構造が変化する可能性が示唆された。

David Lukatsky 氏 (Ben-Gurion University of the Negev)、Oren Ram 氏 (The Hebrew University of Jerusalem) らと協力し、転写因子 c-Myc の結合配列を含むヒトのゲノム配列断片 (70 塩基対) を *in vivo* の転写レベルと配列反復性に応じて 4 つのグループに分類し、細胞内で負の制御を行う反復性対称性要素を同定した (Mellul et al., Biophysical J. 2022, 16: 3126-3135)。特定反復配列による正と負の制御を *in vitro* で検証するため、c-Myc/Max 転写因子とランダム DNA 配列ライブラリーを用いた *in vitro* 結合アッセイを行い、転写因子との結合によって選択された特定の反復配列集団を HT-seq 法を用いて統計的に評価した。さらに、上記研究グループと協力し、*in vivo* レポーターアッセイと *in vitro* 結合アッセイの結果の比較をしたが、これまでの所、両者の明確な相関性を確認することはできなかった。

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 3件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Mellul Meir, Lahav Shlomtzion, Imashimizu Masahiko, Tokunaga Yuji, Lukatsky David B., Ram Oren	4. 巻 121
2. 論文標題 Repetitive DNA symmetry elements negatively regulate gene expression in embryonic stem cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 3126 ~ 3135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bpj.2022.07.011	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 該当する
1. 著者名 Sugiyama Jun-ichi, Tokunaga Yuji, Hishida Mafumi, Tanaka Masahito, Takeuchi Koh, Satoh Daisuke, Imashimizu Masahiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Nonthermal acceleration of protein hydration by sub-terahertz irradiation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-023-38462-0	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 Tokunaga Yuji, Tanaka Masahito, Iida Hitoshi, Kinoshita Moto, Tojima Yuya, Takeuchi Koh, Imashimizu Masahiko	4. 巻 120
2. 論文標題 Nonthermal excitation effects mediated by sub-terahertz radiation on hydrogen exchange in ubiquitin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 2386 ~ 2393
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bpj.2021.04.013	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 Goldshtein Matan, Mellul Meir, Deutch Gai, Imashimizu Masahiko, Takeuchi Koh, Meshorer Eran, Ram Oren, Lukatsky David B.	4. 巻 118
2. 論文標題 Transcription Factor Binding in Embryonic Stem Cells Is Constrained by DNA Sequence Repeat Symmetry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 2015 ~ 2026
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bpj.2020.02.009	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 該当する

1. 著者名 Imashimizu Masahiko, Tokunaga Yuji, Afek Ariel, Takahashi Hiroki, Shimamoto Nobuo, Lukatsky David B.	4. 巻 10
2. 論文標題 Control of Transcription Initiation by Biased Thermal Fluctuations on Repetitive Genomic Sequences	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1299 ~ 1299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom10091299	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 Imashimizu Masahiko, Tanaka Masahito, Hoshina Hiromichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Gre factors prevent thermal and mechanical stresses induced by terahertz irradiation during transcription	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 56 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12822	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 Shimamoto Nobuo, Imashimizu Masahiko	4. 巻 11
2. 論文標題 RNA Polymerase and Transcription Mechanisms: The Forefront of Physicochemical Studies of Chemical Reactions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 32 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11010032	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13件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 今清水 正彦、杉山 順一、田中 真人、徳永 裕二
2. 発表標題 タンパク質水和へのサブテラヘルツ波照射作用
3. 学会等名 第4回広帯域極限電磁波生命理工連携研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 今清水 正彦、杉山 順一、田中 真人、徳永 裕二
2. 発表標題 サブテラヘルツ波照射による生体高分子水溶液への非熱的作用
3. 学会等名 山口大学研究推進体「先端的計測・分析基盤技術の創出」（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 今清水 正彦、杉山 順一、田中 真人
2. 発表標題 サブテラヘルツ波照射によるタンパク質水和の非熱的促進
3. 学会等名 日本分析化学会第71回年会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 今清水 正彦、河野誠、杉山 順一、小川 博嗣、田中 真人
2. 発表標題 水溶液へのサブテラヘルツ波照射作用
3. 学会等名 日本分析化学会第71回年会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 今清水 正彦、杉山 順一、田中 真人
2. 発表標題 Nonthermal acceleration of protein hydration by sub-terahertz irradiation: Analysis of dielectric relaxation measurements
3. 学会等名 日本生物物理学会第60回年会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 今清水 正彦、杉山 順一、田中 真人
2. 発表標題 テラバイオロジー:遺伝子型への変異の代わりに水素結合網へのTHz照射を摂動として用いる
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 今清水正彦
2. 発表標題 ポリメラーゼ反応へのTHz波照射作用とsub-THz波照射作用
3. 学会等名 公開シンポジウム「量子ビームで創る新しい生命科学:X線からテラヘルツまで」(招待講演)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 今清水 正彦、徳永 裕二、田中 真人、杉山 順一
2. 発表標題 Nonthermal Excitation Effects Mediated by Sub-Terahertz Radiation on Biomolecular Hydration Dynamics and Reactions.
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会(招待講演)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 今清水 正彦、杉山 順一、田中 真人、徳永 裕二
2. 発表標題 生体高分子水溶液への非熱的0.1THz励起作用
3. 学会等名 第15回日本電磁波エネルギー応用学会シンポジウム
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 今清水 正彦、徳永 裕二、田中 真人、保科宏道、山口裕資、竹内 恒
2. 発表標題 Effects of Nonthermal Excitation Mediated by Terahertz Radiation on Biomolecular Dynamics and Reactions
3. 学会等名 The 8th International Workshop on Far-Infrared Technologies (IW-FIRT 2021) (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 今清水 正彦、徳永 裕二、田中 真人、保科宏道、竹内 恒
2. 発表標題 テラバイオロジー：テラヘルツ領域の分子運動から生物機能を理解する
3. 学会等名 第10回 超異分野学会 本大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 今清水 正彦、徳永 裕二、田中 真人、高橋弘喜
2. 発表標題 遺伝情報とDNAの物性をつなげる：DNAと水の水素結合ダイナミクスから見た転写調節機能
3. 学会等名 第92回日本遺伝学会大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 今清水 正彦、田中 真人、杉山 順一、保科宏道、竹内 恒
2. 発表標題 テラバイオロジーとテラバイオテクノロジーの創出
3. 学会等名 超異分野学会 関西フォーラム 2020
4. 発表年 2020年～2021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	田中 真人 (Tanaka Masato) (30386643)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・計量標準総合センター・研究グループ長 (82626)	
研究分担者	徳永 裕二 (Tokunaga Yuji) (80713354)	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・助教 (12601)	

	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	杉山 順一 (Sugiyama Jun-Ichi) (10235905)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・主任研究員 (82626)	
研究協力者	L u k a t s k y D a v i d (Lukatsky David)	ネゲ・ベン=グリオン大学	

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