

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17H01430

研究課題名（和文）オートファジーによるオルガネラ分解の分子基盤と生理的意義の解明

研究課題名（英文）Elucidation of molecular basis and physiological significance of organelle degradation by autophagy

研究代表者

中戸川 仁（Nakatogawa, Hitoshi）

東京工業大学・生命理工学院・准教授

研究者番号：90414010

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 32,400,000円

研究成果の概要（和文）：オートファジーは細胞内の主要な分解系の1つである。本研究は、オートファジーを介したオルガネラ（細胞小器官）の分解のメカニズムと生理的意義の解明を総合的に進めることを目的とした。核および小胞体がそれぞれの分解においてどのように変形し、オートファゴソームに取り込まれていくのか、そのメカニズムを解明することに成功した。また、ペルオキシソームの分解を制御する仕組みについても重要な知見を得た。以上の成果を3報の論文として国際誌に発表した。さらに、核の分解の制御機構やオートファジーによって核の一部を分解することの生理的意義についても大きな進展が得られた。これら成果についても近く発表できると考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、モデル生物である出芽酵母を用いて、明快な結果を得ることができた。成果は哺乳類を含む他の生物種のオートファジーの研究に対して重要な指針となるだけでなく、オルガネラや生体膜、細胞内分解といった細胞生物学の分野に広く大きなインパクトを与えるものである。また、オートファジーによるオルガネラの分解は、神経変性疾患などの病気と関連することが明らかとなってきた。本研究の成果は、将来的にこれら関連疾患の予防法や治療法の開発のための基盤情報として活用される可能性もある。

研究成果の概要（英文）：Autophagy is a major degradation system in eukaryotic cells. This study aimed at elucidating the mechanisms and physiological significance of organelle degradation by autophagy. Consequently, we revealed the mechanisms by which the nucleus and endoplasmic reticulum are deformed and sequestered within autophagosomes. We also showed how cells regulate autophagic degradation of peroxisomes. These results were published in international journals as three research articles. Moreover, our results provided significant insights into the regulation and physiological function of autophagy of the nucleus. These results will also be published soon.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：オートファジー オルガネラ 核 小胞体 ペルオキシソーム 出芽酵母

1. 研究開始当初の背景

細胞内成分の分解は、細胞の恒常性維持や機能制御など様々な局面で重要となるが、オルガネラの分解もこの例外ではない。近年、オートファジーが多くのオルガネラの分解に中心的役割を担うことが明らかにされてきた。特に、ミトコンドリアの分解はパーキンソン病との関連からも大きな注目を集めていた。オートファジーによるペルオキシソームの分解「ペキシソファジー」の研究は歴史が古く、分子基盤に関する多くの情報が蓄積していたが、制御機構や生理的役割など、不明な点も多く残されていた。また、脂肪滴や損傷リソソームのオートファジーに関する研究も盛んになりつつあった。他のオルガネラについては、オートファジーによる分解を示唆する観察結果がわずかにあるのみであった。このような状況で、私たちは、出芽酵母において小胞体および核がオートファジーの標的となることを明らかにし、世界的に大きな注目を集めた (Mochida et al, Nature 2015)。核および小胞体に局在し、分解の目印となる分子 Atg39 および Atg40 を同定した。両分子共に、形成途上のオートファゴソーム膜に局在する Atg8 と結合し、それぞれのオルガネラの一部をちぎる取るようにして、オートファゴソームに取り込ませる (図 1)。

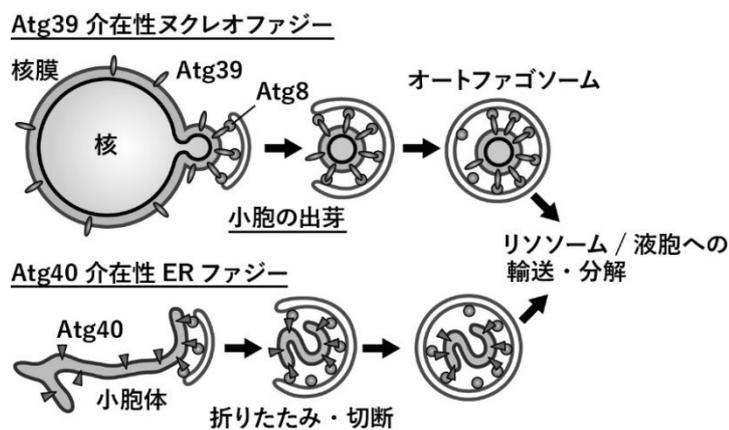


図 1. ヌクレオファジー・ER ファジーの模式図

この「ヌクレオファジー」、「ER ファジー」は共に、窒素源飢餓により強く誘導される。ATG39 遺伝子欠失細胞はヌクレオファジーに特異的に欠損を示し、窒素源飢餓下で核の異常膨張を呈し、その後死に至る。Atg40 については、哺乳類の機能的ホモログと考えられる FAM134B がドイツのグループにより報告された (Khaminets et al, Nature 2015)。FAM134B は遺伝性感覚自律神経性ニューロパチー II 型の原因遺伝子である。ER ファジーは種を超えて保存された重要な機構であり、ヒトにおいては神経疾患に関わることが明らかとなってきた。

2. 研究の目的

ヌクレオファジー、ER ファジーの研究は端緒についたばかりであり、基本的な分子メカニズムや制御機構、生理的役割など、明らかにすべき問題が具体化し、山積していた。本研究では、ヌクレオファジーおよび ER ファジー、さらに私たちが制御機構の解明に突破口を開いたペキシソファジーの研究をさらに発展させることで、オートファジーによるオルガネラ分解「オルガネロファジー」の理解を総合的に推進することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、次項に示すオートファジーによるオルガネラ分解に関する 6 つの課題のうち、最初の 5 課題は出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* を用いて、最後の課題は哺乳類培養細胞を用いておこなうことを計画した。通常分子生物学的手法、遺伝学的手法に加え、蛍光顕微鏡解析、電子顕微鏡解析、オルガネラ分画・単離技術、質量分析、精製タンパク質を用いた無細胞系など、私たちがこれまでに確立してきた様々な解析手法、これまでに築いてきた共同研究体制を駆使して目標の達成を目指した。

4. 研究成果

(1) ヌクレオファジー、ER ファジーにおけるオルガネラ動態の分子機構の解明
 ヌクレオファジーにおいては、核の外膜、内膜が同時に変形してくびり切られることにより、核内成分を含む直径 200 nm 程の二重膜小胞が形成される (図 1)。本研究では、この核膜の変形を引き起こすメカニズムの解明に取り組んだ。まず、Atg39 が典型的な膜貫通領域を介して核外膜

にアンカーされる膜タンパク質であることを示した。さらに、Atg39の核膜内腔領域には脂質膜に結合する両親媒性ヘリックスが存在し、このヘリックスは核内膜に結合することを明らかにした。Atg39の過剰発現は核膜を細胞質側に突出させ、チューブ状の構造を形成させる。Atg39の両親媒性ヘリックスと核内膜との結合は、(i) Atg39の核膜から小胞体への流出を防ぐ、(ii) Atg39の核膜上での集積とその後のオートファゴソーム形成を担うタンパク質群のリクルートに重要である、(iii) Atg39による核膜の突出に重要であることを示した。一般的に、両親媒性ヘリックスには膜を湾曲させる機能があることが知られる。Atg39の両親媒性ヘリックスにも同様の機能があり、これによって核膜の変形が引き起こされるものと考えられる。本研究により、Atg39はオートファジーによる核由来二重膜小胞の分解の目印となるだけでなく、自ら核外膜、内膜をつなぎ合わせ、これらの膜を同時に変形させる機能を持つユニークな分子であることが判明した(図2)。本成果は、Journal of Cell Biology誌に発表した(Mochida et al, 2022)。

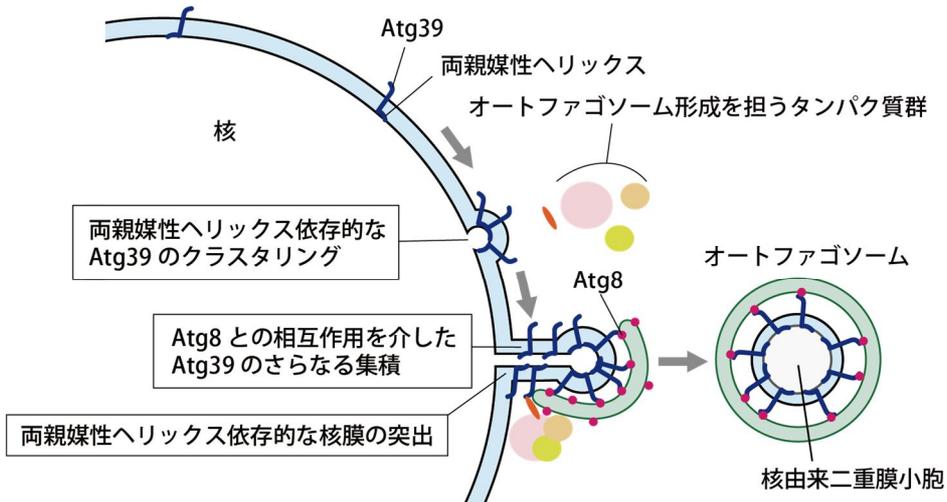


図2. ヌクレオファジーにおける核膜の出芽

一方、ERファジーにおいては、小胞体の一部がコンパクトに折りたたまれたような状態でオートファゴソームに取り込まれる(図1)。本研究により、Atg40には膜変形能があるレチキユロンホモロジドメインがあり、小胞体膜を曲げる機能があることが明らかとなった。Atg40は形成途中のオートファゴソーム上のAtg8というタンパク質との結合を介して、小胞体と形成途中のオートファゴソームとの接触部位に濃縮され、これによってAtg40の膜を曲げる機能が促進され、小胞体が折りたたまれてオートファゴソーム内に詰め込まれるというモデルを提唱した(図3)。本成果は、Nature Communications誌に発表した(Mochida et al, 2020)。

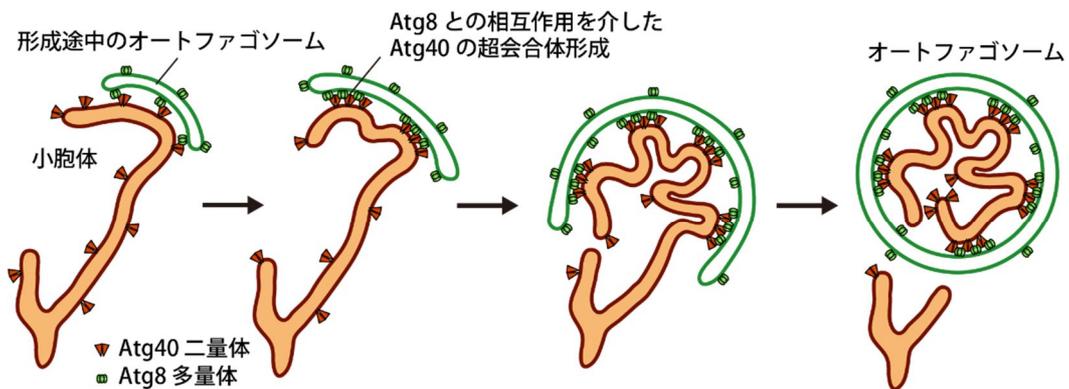


図3. ERファジーにおける小胞体の折りたたみ

(2) ヌクレオファジー、ERファジーの制御機構の解明

細胞が窒素源欠乏にさらされると、Atg39、Atg40の発現が転写レベルで上昇する。本研究では、この転写制御機構を明らかにすることを計画したが、研究開始後、他の研究グループからこれに関する論文が発表されたため、中止した。一方、遺伝子発現制御以外のメカニズムについては計画通り研究を進め、Atg39が翻訳後修飾の一つであるリン酸化を受けることを見出した。質量分析および変異解析により、Atg39内のリン酸化されるアミノ酸残基を特定した。さらに、Atg39のリン酸化に関わるタンパク質リン酸化酵素も同定した。Atg39のリン酸化がヌクレオファジーを正に制御すること示し、そのメカニズムを明らかにした。本成果は本年度中に論文にまとめ、投稿する予定である。

(3) ヌクレオファジー、ER ファジーの生理的意義の解明

本研究期間中には、ヌクレオファジーの生理的意義について大きな進展が得られた。ヌクレオファジーの欠損細胞 (ATG39 欠損細胞) においては、液胞が核の一部を直接取り込んで分解するミクロヌクレオファジーが異常に昂進しており、これが同欠損細胞の飢餓時の細胞死の原因となっていることを明らかにした。本成果については、現在、論文執筆中である。さらに、ヌクレオファジーおよび ER ファジーによって効率的に分解される核タンパク質および小胞体タンパク質の同定を進めており、ヌクレオファジーに関しては、他の核膜タンパク質よりも効率良く分解されるタンパク質の同定に成功した。今後このようなタンパク質に着目して解析を進めることにより、ヌクレオファジーおよび ER ファジーの新たな役割が明らかになると期待される。

(4) ペキソファジーの制御機構の解明

(5) ユビキチン - プロテアソーム系によるペキソファジー制御の分子機構と生理的意義の解明

これら 2 つの項目の成果をまとめて記載する。ペキソファジーにおいては、ペルオキシソームに局在する Atg36 が受容体として働きオートファジーによるペルオキシソーム分解を誘導する。本研究を開始するまでに、タンパク質リン酸化酵素 Hrr25 (カゼインキナーゼ 1) が Atg36 をリン酸化し、Atg36 によるオートファゴソーム形成装置の招集を活性化することでペキソファジーを誘導することを明らかにした。本研究では、この Hrr25 による Atg36 のリン酸化制御機構を解析した。Atg36 はペルオキシソーム膜タンパク質である Pex3 に結合することによりペルオキシソームに局在化する。本研究において実施した変異解析や試験管内リン酸化反応系により、Atg36 と Pex3 との結合が Hrr25 による Atg36 のリン酸化を促進することが明らかになった。さらに、Pex3 と相互作用することにより、プロテアソーム依存的な Atg36 の分解が抑制されることも明らかにした。すなわち、Pex3 は、Hrr25 によるリン酸化とプロテアソームによる分解の制御を介して、Atg36 の活性をペルオキシソームに局限していることが明らかとなった (図 4)。本成果は、Journal of Biological Chemistry 誌に発表した (Meguro et al, 2020)。Atg36 の分解機構と生理的意義については引き続き今後の課題として研究を続けていきたい。

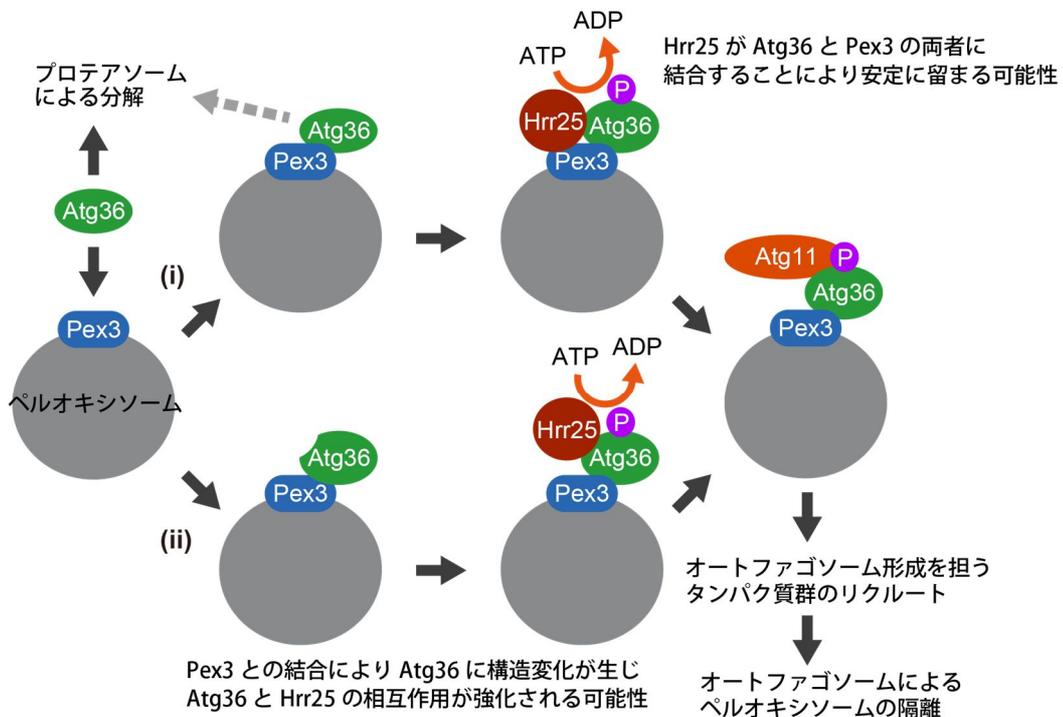


図 4. Pex3 による Atg36 の活性のペルオキシソームへの局限

(6) 哺乳類におけるヌクレオファジーの解析

本研究では、哺乳類細胞におけるヌクレオファジーの解析も計画したが、他の課題の進捗とのバランスやコロナ禍のために共同研究が困難となったために実施できなかった。今後の課題としたい。しかしながら、その分の時間と労力を他の課題に充てることができ、本研究全体としては多くの重要な成果が得られたと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tomioka Y, Kotani T, Kirisako H, Oikawa Y, Kimura Y, Hirano H, Ohsumi Y, Nakatogawa H	4. 巻 219
2. 論文標題 TORC1 inactivation stimulates autophagy of nucleoporin and nuclear pore complexes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 e201910063
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201910063	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 Mochida K, Yamasaki A, Matoba K, Kirisako H, Noda. N.N, Nakatogawa H	4. 巻 11
2. 論文標題 Super-assembly of ER-phagy receptor Atg40 induces local ER remodeling at contacts with forming autophagosomal membranes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 3306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-17163-y	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 Meguro S, Zhuang X, Kirisako H, Nakatogawa H	4. 巻 295
2. 論文標題 Pex3 confines pexophagy receptor activity of Atg36 to peroxisomes by regulating Hrr25-mediated phosphorylation and proteasomal degradation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 16292, 16298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013565	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 Mochida K, Nakatogawa H	4. 巻 16
2. 論文標題 Atg8-mediated super-assembly of Atg40 induces local ER remodeling in reticulophagy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 2299, 2300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1831801	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 Nakatogawa H	4. 巻 21
2. 論文標題 Mechanisms governing autophagosome biogenesis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat. Rev. Mol. Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 439,458.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.96.001	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 Nakatogawa H*	4. 巻 96
2. 論文標題 Autophagic degradation of the endoplasmic reticulum.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.96.001	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 Furukawa Kentaro, Fukuda Tomoyuki, Yamashita Shun-ichi, Saigusa Tetsu, Kurihara Yusuke, Yoshida Yutaka, Kirisako Hiromi, Nakatogawa Hitoshi, Kanki Tomotake	4. 巻 23
2. 論文標題 The PP2A-like Protein Phosphatase Ppg1 and the Far Complex Cooperatively Counteract CK2-Mediated Phosphorylation of Atg32 to Inhibit Mitophagy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 3579 ~ 3590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.05.064	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 中戸川 仁	4. 巻 267
2. 論文標題 ERファジー オートファジーによる小胞体の選択的分解	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ 特集「蛋白質代謝医学 構造・機能の研究から臨床応用まで」	6. 最初と最後の頁 1063 ~ 1068
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 Nakatogawa Hitoshi	4. 巻 71
2. 論文標題 Spoon-Feeding Ribosomes to Autophagy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 197 ~ 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2018.07.003	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 持田 啓佑、中戸川 仁	4. 巻 55
2. 論文標題 ERファジーとヌクレオファジー	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 化学と生物	6. 最初と最後の頁 86 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1271/kagakutoseibutsu.55.86	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 中戸川 仁	4. 巻 42
2. 論文標題 オートファジーによるオルガネラの選択的分解：酵母における ERファジーおよびヌクレオファジーの発見	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 膜	6. 最初と最後の頁 181 ~ 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5360/membrane.42.181	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50件（うち招待講演 17件 / うち国際学会 16件）

1. 発表者名 中井春樹
2. 発表標題 オートファジーがオルガネラ脂質組成に与える影響の解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム 第53回研究報告会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 オートファジーによるオルガネラ分解のメカニズム
3. 学会等名 第62回 HiHA Webセミナー (Webinar) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 Mechanism of membrane dynamics underlying autophagic degradation of the ER(オートファジーによる小胞体分解を支える膜動態のメカニズム)
3. 学会等名 日本細胞生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 Local Remodeling of the ER Membrane during its Selective Degradation by Autophagy
3. 学会等名 The 1st Symposium on Biogenesis and Trafficking of Intracellular and Extracellular Vesicles (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 出芽酵母におけるマクロオートファジーとミクロオートファジーの連携
3. 学会等名 第12回オートファジー研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 目黒創太
2. 発表標題 出芽酵母におけるオートファジーレセプターのリン酸化制御機構に関する解析
3. 学会等名 第12回オートファジー研究会・若手の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊従匠哉
2. 発表標題 Atg39のリン酸化を介したヌクレオファジーの制御機構
3. 学会等名 第12回オートファジー研究会・若手の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大谷聡郁
2. 発表標題 核の選択的オートファジーにおける核由来二重膜小胞の形成機構の解析
3. 学会等名 第12回オートファジー研究会・若手の会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富岡優衣
2. 発表標題 Selective Autophagic Degradation of the Nuclear Pore Complex/Nucleoporins
3. 学会等名 The 9th International Symposium on Autophagy (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 Atg8-mediated super-assembly of Atg40 locally remodels the ER during ER-phagy
3. 学会等名 The 9th International Symposium on Autophagy (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中戸川 仁
2. 発表標題 Molecular Mechanisms of Organellophagy in Yeast
3. 学会等名 Keystone Symposia Z2 2018 Selective Autophagy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中戸川 仁
2. 発表標題 ヌクレオファジーにおける核由来二重膜小胞の形成機構
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第51回研究報告会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 目黒創太、中戸川 仁
2. 発表標題 Saccharomyces cerevisiaeにおけるペキソファジーの制御機構に関する解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第51回研究報告会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 持田啓佑、中戸川 仁
2. 発表標題 Atg39の核膜への局在化機構とヌクレオファジーの分子機構
3. 学会等名 第11回オートファジー研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富岡優衣、中戸川 仁
2. 発表標題 オートファジーによる核膜孔複合体の選択的分解
3. 学会等名 第11回オートファジー研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木和樹、中戸川 仁
2. 発表標題 核と小胞体の分解を誘導するオートファジー受容体の発現制御機構の解析
3. 学会等名 第11回オートファジー研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 Revealing the mechanisms of nucleophagy and ER-phagy using the yeast model system
3. 学会等名 KSBMB International Conference 2017, Busan, Korea (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 オートファジーにおける膜形成と分解標的認識のメカニズム：膜供給源であり分解対象でもある小胞体
3. 学会等名 日本膜学会第39年会生体膜シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 持田啓佑
2. 発表標題 Degradation of the nucleus and the endoplasmic reticulum via selective autophagy
3. 学会等名 The 8th International Symposium on Autophagy（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 Two different relationships between the ER and autophagy. Hitoshi Nakatogawa, Tokyo Tech
3. 学会等名 International Symposium on Protein Quality Control（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 オートファジーによる核と小胞体の分解における膜ダイナミクス
3. 学会等名 第59回日本脂質生化学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 出芽酵母におけるオートファジーによる飢餓時の栄養リサイクル
3. 学会等名 第3回植物の栄養研究会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 オートファジーによるオルガネラ破壊のメカニズム
3. 学会等名 日本植物学会第81回大会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 持田啓佑
2. 発表標題 オートファジーによる小胞体の選択的分解の分子機構
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第50回研究報告会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 富岡優衣
2. 発表標題 オートファジーによる核膜孔複合体/ヌクレオポリンの分解
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第50回研究報告会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 酵母におけるオートファジーによるオルガネラ分解のメカニズム
3. 学会等名 ConBio2017 第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中戸川仁
2. 発表標題 Molecular mechanisms underlying autophagic degradation of the ER
3. 学会等名 International Symposium on ER stress, glycosylation, homeostasis and diseases（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 大隅良典、吉森 保、水島 昇、中戸川仁	4. 発行年 2017年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 241
3. 書名 オートファジー 分子メカニズムの理解から病態の解明まで	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>オートファジーによる小胞体分解の分子メカニズムを解明 https://www.titech.ac.jp/news/2020/047416.html</p> <p>中戸川研究室Webページ http://www.nakatogawa-lab.bio.titech.ac.jp/index.html</p>

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