

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08354

研究課題名(和文) 転写因子C/EBP によるストレス造血制御機構の解明

研究課題名(英文) Stress hematopoiesis regulated by C/EBPbeta transcription factor

研究代表者

平位 秀世 (HIRAI, HIDEYO)

東京薬科大学・生命科学部・教授

研究者番号：50315933

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)：本研究では、ストレス負荷時の造血において重要な働きをする転写因子C/EBP の造血幹細胞制御機構を明らかにするために3つのアイソフォーム(LIP/LAP/LAP*)に着目した。新規に開発したフローサイトメトリーの方法を用いて、ストレス負荷後のマウス造血幹細胞を観察したところ、早期にLIPの発現が優位となり、後期ではLAP/LAP*の発現が優位となることが判明した。機能的な解析と組み合わせることによって、LIPによる細胞周期導入が造血幹前駆細胞の増幅をもたらし、LAP/LAP*がその増加した造血幹前駆細胞プールの分化を促進して、骨髄球系細胞の供給増加をもたらす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

今回の研究で、転写因子C/EBP のアイソフォームの発現を単一細胞レベルで解析できる実験系の確立とともに、骨髄球系細胞の増殖と分化の両方が必要とされるストレス負荷時の造血幹細胞制御におけるC/EBP の作用メカニズムの一端をはじめ明らかにすることができた。今後、個々のアイソフォームが欠損するようなマウスの解析などによって知見を集積し、ストレス造血の制御機構の全貌解明と、それが破綻した状態としての造血器悪性腫瘍の病態解明、体外での骨髄球系細胞の産生と細胞療法への応用などへの展開が考えられる。

研究成果の概要(英文)：The transcription factor C/EBP is required for stress-induced granulopoiesis which requires both proliferation and differentiation of hematopoietic stem/progenitor cells (HSPCs). In this study, we focused on the three isoforms of C/EBP. Under stress conditions, Cebp^{-/-} HSPCs exhibited impaired cell cycle activation and myeloid differentiation at the early and late phases of regeneration, respectively. Novel flow cytometric analysis revealed that among the three isoforms of C/EBP, LIP was upregulated in HSCs prior to LAP/LAP* during regeneration. Early upregulation of LIP promoted cell cycle entry of HSCs and expanded HSPCs pool. Subsequent myeloid differentiation of amplified HSPCs was mediated by LAP/LAP*, which were upregulated at a later phase of regeneration. Collectively, our findings show that stress-induced sequential upregulation of C/EBP isoforms is critical for fine-tuning the proliferation and differentiation of regenerating HSPCs.

研究分野：造血制御

キーワード：造血幹細胞 生体防御 分化 転写因子

1. 研究開始当初の背景

好中球は生体防御の最前線で働く細胞であり、その欠乏は直ちに易感染状態による生命の危機をもたらす。一方で、好中球の寿命は極めて短いため、生涯を通して絶えず適切に供給される必要がある。そのため、骨髄中の造血幹細胞に由来する好中球は、定常状態においても常に一定レベルの数が維持できるように産生・供給されている。これに対して、感染症やサイトカイン刺激などのストレス負荷が加わると好中球産生が亢進し、増大する需要に適応する。このような好中球造血は緊急時好中球造血と呼ばれる。

定常状態では、CCAAT/Enhancer Binding Protein (C/EBP)ファミリーに属する転写因子 C/EBP α が、造血前駆細胞において好中球分化誘導作用と同時に強力な細胞周期抑制作用を発揮することによって一定レベルの好中球造血を維持している。これに対して、ストレスに反応して機能的好中球を多数産生するためには、好中球造血の過程で増殖と分化の両方が促進されている必要がある。我々は、このようなストレス負荷時の好中球産生に必須の転写因子として C/EBP α と同じファミリーに属する C/EBP β を同定し(Nat Immunol 2006)、さらに C/EBP β が造血幹・前駆細胞の段階で作用している事を明らかにした(J Immunol, 2012、Leukemia 2013, Cancer Science 2015)。しかし、C/EBP β がストレス負荷時にどのような分子メカニズムによって、好中球増多をもたらすような造血幹・前駆細胞の増殖・分化制御をしているかについては全く未解明であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、

- 1) ストレス負荷に伴う造血幹細胞の多分化能・自己複製能・増殖能の制御における C/EBP β の機能的意義を明らかにすること、
- 2) ストレス負荷時の血球回復や好中球増多をもたらす、C/EBP β による造血幹・前駆細胞の増殖及び分化の制御の分子メカニズムを明らかにすることである。

3. 研究の方法

ストレス存在下の造血制御の解明の鍵として、C/EBP β のアイソフォームに着目した。C/EBP β は単一 exon からなり、同じ mRNA から翻訳段階で三種のアイソフォームが産生される。ほぼ全長の Liver-enriched activating protein* (LAP*)および LAP と、N 末端側を大きく欠く liver-enriched inhibitory protein (LIP)は、それぞれ機能が異なると考えられるが、細胞数の極めて少ない造血幹・前駆細胞でのアイソフォームの検出は困難であった。本研究では、C/EBP β の N 末端に対する抗体と、C 末端に対する抗体を組み合わせ、細胞内抗原を染色し、フローサイトメトリーを用いて単一細胞レベルでアイソフォームの発現パターンを検出する実験系を新規に開発し、C/EBP β knockout (KO)マウスの解析結果と併せてそれぞれのアイソフォームの造血制御における機能を明らかにした。

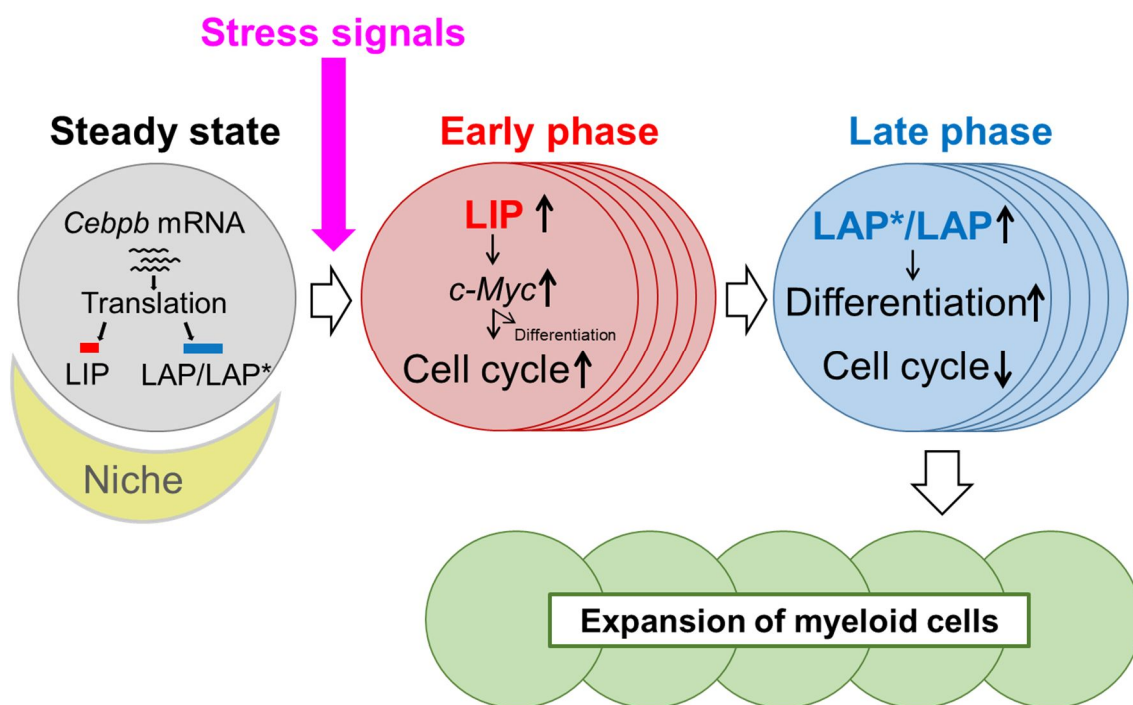
4 . 研究成果

今回の研究では、ストレス造血のモデルとして抗癌剤である 5-fluorouracil (5-FU)の投与後の造血回復と、致死量放射線照射後の骨髄移植モデルを用いた。また、骨髄の間質細胞を含む造血微小環境側に発現している C/EBP β の影響を除外するため、5-FU 投与モデルでは、CD45.2 を発現する野生型マウスもしくは C/EBP β KO マウス由来の骨髄細胞を、致死量放射線照射した CD45.1 の congenic mouse に移植して骨髄の造血系だけが目的の遺伝子型となるようキメラ状態にしてから、一定期間経過したものを実験に用いた。5-FU 投与後の造血幹細胞における C/EBP β の mRNA 発現量には明らかな変化は無かったが、蛋白質レベルでは発現量が一過性に有意に増えていることが明らかとなった。5-FU 投与後に、野生型マウス(野生型マウス由来の骨髄を移植された骨髄キメラマウス)では未分化な造血幹細胞・前駆細胞が細胞周期に入り、その後骨髄球系細胞への分化が促進されるが、C/EBP β KO マウス(C/EBP β KO マウス由来の骨髄を移植された骨髄キメラマウス)では、いずれの反応も有意に遅延または減弱することが明らかとなった。このような細胞増殖と分化における C/EBP β KO マウスの表現型は、骨髄移植モデルでも同様に観察されたことから、C/EBP β は、ストレス負荷後の造血幹細胞の増殖と分化のいずれにも重要な意義を持つことが示唆された。

我々は、本研究において C/EBP β の N 末端に対する抗体(rabbit)と、C 末端に対する抗体(goat)を組み合わせ、細胞内抗原の染色を行い、フローサイトメトリーで解析することによって、LAP*及び LAP を発現する細胞は両方の抗体で認識されて N および C-term の " double"

positive に、C 末端抗体のみに認識される LIP を発現する細胞は C-term “single” positive として検出されることを明らかにした。この系を用いて、5-FU 投与後の造血幹細胞を観察すると、ストレス負荷後早期の細胞周期が活性化するタイミングでは LIP の発現が優位になり、後半の骨髄球系細胞への分化が促進されるタイミングでは LAP/LAP* の発現が優位となることが判明した。レトロウイルスを用いた過剰発現系を用いて検討したところ、ストレス後早期に発現上昇が観察される LIP は c-Myc の発現上昇を伴って造血幹前駆細胞の増幅をもたらし、後期に発現が高くなる LAP/LAP* はその増加した造血幹・前駆細胞のプールから骨髄球系細胞への分化を促進して、全体として骨髄球系細胞の供給をもたらすことが明らかとなった（下図）。

今回の研究で、転写因子のアイソフォームの発現を単一細胞レベルで解析できる実験系の確立とともに、骨髄球系細胞の増殖と分化の両方が必要とされるストレス負荷時の造血幹細胞制御における C/EBP β の作用メカニズムの一端をはじめて明らかにすることができた。今後、個々のアイソフォームが欠損するようなマウスの解析などによって知見を集積し、ストレス造血の制御機構の全貌解明と、それが破綻した状態としての造血器悪性腫瘍の病態解明、体外での骨髄球系細胞の産生と細胞療法への応用などへの展開を考えている。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kiyasu Yoshiyuki, Kawada Kenji, Hirai Hideyo, Ogawa Ryotaro, Hanada Keita, Masui Hideyuki, Nishikawa Gen, Yamamoto Takamasa, Mizuno Rei, Itatani Yoshiro, Kai Masayuki, Taketo Makoto Mark, Sakai Yoshiharu	4. 巻 487
2. 論文標題 Disruption of CCR1-mediated myeloid cell accumulation suppresses colorectal cancer progression in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 53 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2020.05.028	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 Sato Atsushi, Kamio Naoka, Yokota Asumi, Hayashi Yoshihiro, Tamura Akihiro, Miura Yasuo, Maekawa Taira, Hirai Hideyo	4. 巻 4
2. 論文標題 C/EBP isoforms sequentially regulate regenerating mouse hematopoietic stem/progenitor cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 3343 ~ 3356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018022913	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 平位秀世	4. 巻 268
2. 論文標題 TOPICS:非古典的単球の生存を制御する転写因子C/EBP	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 145-146
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 平位秀世、横田明日美、前川平	4. 巻 34
2. 論文標題 CML幹細胞に対するInterferon- の作用機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bio Clinica	6. 最初と最後の頁 74-77
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 平位秀世	4. 巻 54
2. 論文標題 1. 総論 2. 免疫系を構成する細胞・細胞亜群とその機能5) 顆粒球(好中球、好酸球、好塩基球、肥満細胞)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 1099-1103
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 Nanya M, Yurugi K, Kato I, Hiramatsu H, Kawabata H, Kondo T, Iemura T, Hishida R, Shibutani E, Matsui K, Nakagawa Y, Niwa N, Kasai Y, Roig JM, Arai Y, Miura Y, Takaori-Kondo A, Maekawa T and Hirai H	4. 巻 110
2. 論文標題 Successful granulocyte apheresis using medium molecular weight hydroxyethyl starch	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 729-735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02755-2	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 Ogawa Ryotaro, Yamamoto Takamasa, Hirai Hideyo, Hanada Keita, Kiyasu Yoshiyuki, Nishikawa Gen, Mizuno Rei, Inamoto Susumu, Itatani Yoshiro, Sakai Yoshiharu, Kawada Kenji	4. 巻 25
2. 論文標題 Loss of SMAD4 Promotes Colorectal Cancer Progression by Recruiting Tumor-Associated Neutrophils via the CXCL1/8/CXCR2 Axis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2887 ~ 2899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-18-3684	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 平位 秀世	4. 巻 59
2. 論文標題 緊急時好中球造血に必須の転写因子C/EBP による造血幹細胞の分化増殖制御	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 798 ~ 804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.59.798	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 平位秀世	4. 巻 268 (2)
2. 論文標題 非古典的単球の生存を制御する転写因子C/EBP	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 145-146
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 Yokota Asumi, Hirai Hideyo, Sato Ryuichi, Adachi Hiroko, Sato Fumiko, Hayashi Yoshihiro, Sato Atsushi, Kamio Naoka, Miura Yasuo, Nakano Masakazu, . Tenen Daniel G, Kimura Shinya, Tashiro Kei, Maekawa Taira	4. 巻 3
2. 論文標題 C/EBP is a critical mediator of IFN- induced exhaustion of chronic myeloid leukemia stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 476 ~ 488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018020503	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 Ogawa Ryotaro, Yamamoto Takamasa, Hirai Hideyo, Hanada Keita, Kiyasu Yoshiyuki, Nishikawa Gen, Mizuno Rei, Inamoto Susumu, Itatani Yoshiro, Sakai Yoshiharu, Kawada Kenji	4. 巻 未定
2. 論文標題 Loss of SMAD4 Promotes Colorectal Cancer Progression by Recruiting Tumor-Associated Neutrophils via the CXCL1/8/CXCR2 Axis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-18-3684	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 横田明日美、平位秀世	4. 巻 60 (7)
2. 論文標題 Introduce My Article "C/EBP is a critical mediator of IFN- induced exhaustion of chronic myeloid leukemia stem cells. Blood Advances."	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 864
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22件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 平位秀世
2. 発表標題 転写因子C/EBPによるストレス負荷時の造血幹細胞の分化増殖制御機構
3. 学会等名 鶴岡カンファレンス2020「がんにおける遺伝子発現と代謝のメカニズム」（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 万木紀美子、菱田理恵、渋谷江里香、大野志織、新井康之、平位秀世
2. 発表標題 ドナー特異HLA抗体のMFI値とFCM法リンパ球クロスマッチの相関について
3. 学会等名 第67回日本輸血・細胞治療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渋谷江里香、万木紀美子、菱田理恵、大野志織、新井康之、平位秀世
2. 発表標題 抗PP1Pkが検出された1症例
3. 学会等名 第67回日本輸血・細胞治療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南谷真衣、万木紀美子、加藤格、平松英文、川端浩、近藤忠一、家村知樹、菱田理恵、渋谷江里香、松井恵子、中川陽子、丹羽紀実、笠井泰成、Roig Joseph、新井康之、三浦康生、高折晃史、前川平、平位秀世
2. 発表標題 中等度分子量HESを用いた有効な顆粒球採取
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato A, Yokota A, HayashiY, Kamio N, SagaiS, Maekawa T and Hirai H
2. 発表標題 C/EBP Isoforms Regulate Proliferation and Differentiation of Regenerating Hematopoietic Stem/Progenitor Cells.
3. 学会等名 American Society of Hematology, 60th Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirai H
2. 発表標題 C/EBPbeta isoforms regulate hematopoietic stem cells under stress conditions.
3. 学会等名 December 4th Symposium "Gene Regulation in Differentiation and Cancer" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平位秀世
2. 発表標題 CAR-T療法-アフェレーシス・細胞療法部門の現場から
3. 学会等名 令和元年度血液製剤の使用適正化講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Atsushi Sato, Asumi Yokota, Yoshihiro Hayashi, Akihiro Tamura, Yasuo Miura, Taira Maekawa and Hideyo Hirai
2. 発表標題 C/EBP isoforms sequentially regulate proliferation and differentiation of regenerating hematopoietic stem/progenitor cells.
3. 学会等名 2018 Myeloid Stem Cell Development & Leukemia Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideyo Hirai
2. 発表標題 C/EBP critically mediated IFN -induced exhaustion of chronic myeloid leukemia stem cells.
3. 学会等名 The 9th JSH International symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Torikoshi Y, Shime N, Yokota A, Kamio N, Sato A, Shoji T, Kashiwagi T, Miura Y, Maekawa T, Hirai H
2. 発表標題 Impact of Hypothermia on Differentiation and Maturation of Neutrophils.
3. 学会等名 American Society of Hematology, 60th Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神尾尚馨、田村彰広、鳥越勇佑、平位秀世
2. 発表標題 転写因子C/EBP による非古典的単球の生存制御
3. 学会等名 第27回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井紀恵、三浦康生、藤城 綾、進藤岳郎、島津 裕、平位秀世、高折晃史、一戸辰夫、前川 平
2. 発表標題 間葉系幹細胞由来細胞外小胞はナイーブ制御性T細胞を保持し、急性移植片対宿病を緩和する.
3. 学会等名 第40回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 万木紀美子、吉澤 淳、菱田理恵、三浦康生、平位秀世、上本伸二、前川平
2. 発表標題 乳幼児肝臓移植におけるHLA抗体陽性症例の検討.
3. 学会等名 第16回組織適合性学会近畿地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 万木紀美子、吉澤 淳、菱田理恵、三浦康生、平位秀世、上本伸二、前川平
2. 発表標題 SSOP法HLAタイピング検査において、肝臓移植後にドナーのHLAが検出された一症例.
3. 学会等名 第16回組織適合性学会近畿地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 万木紀美子、三浦康生、菱澤方勝、菱田理恵、澁谷江里香、佐賀井 聡、平位秀世、山田千亜希、奥田 誠、川畑絹代、竹下明裕、岡崎仁、塩野則次、大戸 育、高折晃史、前川 平
2. 発表標題 赤血球のDTT処理が不規則抗体検出に及ぼす影響について—Daratumumab投与に患者に対する輸血検査の基礎検討
3. 学会等名 第66回日本輸血・細胞治療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐賀井 聡、万木紀美子、菱田理恵、澁谷江里香、三浦康生、平位秀世、前川 平
2. 発表標題 自己血輸血の過去5年間の推移.
3. 学会等名 第66回日本輸血・細胞治療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井 紀恵, 三浦 康生, 藤城 綾, 進藤 岳郎, 島津 裕, 平位 秀世, 高折 晃史, 一戸 辰夫, 前川 平
2. 発表標題 ヒト骨髓間葉系幹細胞に由来する細胞外小胞はGVHDマウスの血液細胞を調節する.
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鳥越 勇佑, 志馬 伸朗, 横田 明日美, 神尾 尚馨, 佐藤 淳至, 庄司 月美, 柏木 隆宏, 三浦 康生, 前川 平, 平位 秀世
2. 発表標題 好中球分化成熟に与える低体温の影響.
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 万木紀美子, 岡島英明, 吉澤 淳, 菱田理恵, 小川絵里, 岡本竜弥, 金城昌克, 澁谷江里香, 三浦康生, 上本伸二, 前川 平, 平位秀世
2. 発表標題 生体肝臓移植が施行された胆道閉鎖症の乳幼児に検出された母親に対するHLA 抗体の検討.
3. 学会等名 第27回 日本組織適合性学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澁谷江里香, 万木紀美子, 菱田理恵, 大野志織, 平位秀世
2. 発表標題 抗PP1P(k)抗体が検出された1症例.
3. 学会等名 第62回 日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村彰広、平位秀世、横田明日美、神尾尚馨、佐藤淳至、庄司月美、柏木隆宏、鳥越勇佑、三浦康生、Tenen DG、前川 平
2. 発表標題 C/EBP はLy6C-単球の生存に必須である.
3. 学会等名 第14回血液学若手研究者勉強会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平位秀世
2. 発表標題 C/EBP転写因子による好中球造血の制御機構と疾患.
3. 学会等名 第4回NIIGATA Hematology Seminar
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 CD135+細胞を含む医薬組成物	発明者 平位秀世、神尾尚馨、前川平、長尾美紀、小内伸幸、田代	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特開2021-145600	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東京薬科大学・幹細胞制御学研究室 https://www.ls.toyaku.ac.jp/~stemcell/index.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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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