

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：14501  
研究種目：若手研究  
研究期間：2018～2022  
課題番号：18K15418  
研究課題名（和文）ホルモン依存性癌と転写コアクチベーターMED1：診断と治療標的の可能性  
  
研究課題名（英文）Hormone-dependent cancer and the transcriptional coactivator MED1  
  
研究代表者  
長谷川 菜摘（HASEGAWA, NATSUMI）  
  
神戸大学・保健学研究科・助教  
  
研究者番号：20708599  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：私たちはこれまでに基本的転写共役複合体メディエーターのサブユニットMED1がERの特異的コアクチベーターとして作用し、思春期乳腺の発育とER陽性乳癌細胞の増殖に關与することを示した。本研究はこの成果を基に、MED1が乳癌の発症と特性、予後、治療反応性・抵抗性にどのように寄与するかを各種MED1変異マウスを用いて乳癌モデルマウスを作成し検討した。MED1の核内受容体認識モチーフ欠損マウスでは、乳癌の発症が遅延し、核内のER局在にも変化が見られた。MED1の核内受容体結合能がER陽性乳癌細胞の増殖に關与する新しい分子メカニズムを提案するものである。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

乳癌の約80%はER陽性を発現し、タモキシフェン等の抗エストロゲン製剤は臨床で広く使用されているが、MED1はそのシグナル伝達を担うことから治療抵抗性にも關与する。本研究ではMED1がER陽性の核局在化を調節することにより、MED1の核内受容体結合能力がER陽性乳癌細胞の増殖に關与する新しい分子メカニズムを提案した。本研究の先に、MED1を標的とする治療アプローチがありうることを示すものであり、今後の研究の動向に期待したい。

研究成果の概要（英文）：We have previously shown that Mediator subunit MED1 acts as a specific coactivator of ER $\alpha$  and is involved in the proliferation of pubertal mammary epithelial cells and ER $\alpha$ -positive breast cancer cells. In order to determine the role for MED1 in the property of breast carcinomas, prognosis, response to therapy, and therapeutic resistance, we have prepared mouse models of mammary tumorigenesis harboring mutation of MED1. MED1 mutant mice lacking the nuclear receptor binding motifs had delayed tumor onset and changed localization of ER $\alpha$ . We proposed a new molecular mechanism by which the nuclear receptor-binding ability of MED1 contributes to growth of ER $\alpha$ -positive breast cancer cells.

研究分野：腫瘍検査学

キーワード：転写メディエーター MED1 乳癌

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

メディエーターは約 30 のサブユニットで構成される RNA ポリメラーゼII ホロ酵素複合体のサブ複合体である。多くのアクチベータは様々なサブユニットを介してメディエーターに物理的に結合し、アクチベータのシグナルが統合される。メディエーターを構成し 1581 アミノ酸残基から成るサブユニット MED1 は、604~649 アミノ酸残基にある 2 つの核内受容体結合モチーフ LxxLL (Lx ドメイン) を介してエストロゲン受容体  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) 等の核内受容体と結合し、受容体をメディエーターにリガンド依存性に架橋する特異的コアクチベータとして機能することが知られている。乳腺特異的 MED1 KO マウスは思春期と妊娠中の乳腺発育や乳汁産生に異常を認め (*J Biol Chem* 280:10766-73, 2005)、LxxLL を LxxAA に改変した MED1(Lx)KI マウスで思春期乳腺の発育が遅延し (*PNAS* 13:107, 2010)、乳癌の発症と増殖の遅延が報告されていることから (*Cancer Res* 78:422, 2018)、MED1 に ER 結合能依存性および非依存性の両方の機序が存在し、MED1 が正常乳腺上皮や乳癌の増殖を担うことが示されたが、その詳細な機序は未だ不明である。

また MED1 の N 端 truncation 変異が乳癌のタモキシフェン抵抗性患者に見つかり、ヒト乳癌の特性における MED1 の核内受容体結合能の重要性が証明された (*Nature* 2013, doi: 10.1038/nature12065, Epub ahead of print)。このように MED1 は乳腺組織の恒常性と乳癌の病態を決定する鍵であり、新しい分子治療標的の可能性をもつ。

### 2. 研究の目的

私は、私達が発見した RNA ポリメラーゼII ホロ酵素の構成成分である基本的転写共役複合体メディエーターが、そのサブユニット MED1 と MED24 が協調して働くことにより、エストロゲン受容体を介する正常マウスの思春期乳腺上皮細胞およびヒトの乳癌細胞の増殖を特異的に担うことを報告した (*Mol Cell Biol* 32:1483-95, 2012)。一方、ヒト乳癌で約半数の症例に MED1 や MED24 遺伝子の増幅がある (*ibid*; *PNAS* 96:10848-53)。MED1 の N 端 truncation 変異がタモキシフェン耐性乳癌患者に検出され、同変異は末梢血中 DNA で測定でき、臨床検査へ応用の可能性がある (*Nature* 2013, doi: 10.1038/nature12065, Epub ahead of print)。しかしこれらの変異が乳癌の発症・特性にどう関与するのか、個体レベルでの検討はこれまで皆無である。

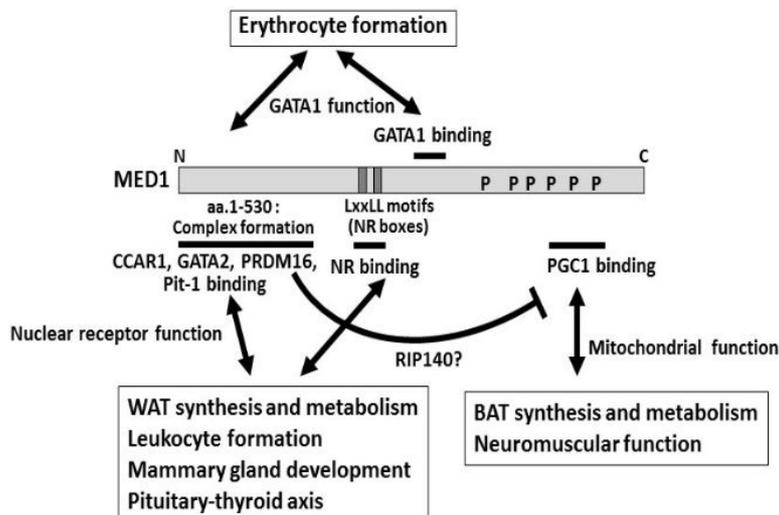
本研究は、私達が作製した種々の MED1 変異マウス (MED1 KO, MED1(LX) KI, MED1(1-530) KI, MED1/MED24 double KO) の遺伝型を加えた乳癌モデルマウスで、乳癌発症率・増殖・致死率等を検討することで、乳癌における ER $\alpha$  と MED1 の役割に関する先行研究を深化し、乳癌の発症・増殖・転移・治療反応性に関する新しい分子治療標的の可能性を追求した。さらに乳癌研究の成果を同じくホルモン依存性癌として知られる女性の肺腺癌にも応用し、同様の生物学的特性が肺腺癌にも成立するのか解析し、ER や ER 特異的コファクターを標的にした分子標的療法開発を目指す。

### 3. 研究の方法

MED1 は 1581 個のアミノ酸残基から成り、MED1(1-530) が複合体形成に必須である。私達は、その aa1 ~ 530 に CCAR1 と GATA2 の結合部位が、aa604 ~ 649 に 2 か所の核内受容体結合部位が、C 端にミトコンドリア機能に重要な PGC1 結合部位が、それぞれ存在するなどし、生体内で様々な生理機能を持つことの証拠を既に掴んでいる (下図、未発表データを含む)。

私達は MED1 KO マウス (*Mol Cell* 5:683, 2000) のほか、MED1 の N 端 530 アミノ酸のみを発現する MED1(1-530) KI マウス (未発表)、2 つの核内受容体結合モチーフ LxxLL を LxxAA に変異を加えた MED1(LX) KI マウス (*Proc Natl Acad Sci USA* 107:6765, 2010)、MED1/MED24 ダブル KO マウス (*Mol Cell Biol* 32:1483, 2012)、および CCAR1 KO マウス (未発表データ) を作製した。以上を基盤にして、下に具体的な計画を述べる。

まず MED1 変異マウス [MED1 KO, MED1(LX) KI, MED1(1-530) KI, MED1( $\Delta$ PGC1) KI, MED1/MED24 double KO] および CCAR1 KO マウスを乳癌モデルマウス (FVB/N-Tg(MMTV<sub>neu</sub>)202Mul/J) と交



配し、乳癌の発症率、乳癌の増殖速度や転移、致死率、治療への反応性等を検討した。

また、乳癌モデルマウスから得られた腫瘍をヌードマウスへ移植して同様の実験を行い、前文の方法で判明した乳癌の特性が腫瘍自身に由来するのか環境によるのかを検討した。

これらの方法でMED1 分子内で乳癌の発症・特性に関わるドメインを同定し、今後はそのドメインの乳癌特性における機序について、分子細胞生物学的・生化学的方法で詳細に解析予定である。

#### 1. マウスを用いたMED1の乳癌の発症における役割の解析

MED1 が乳癌の発症とその特性にどのように寄与するかを検証するため、各種MED1 変異マウスを乳癌発症モデルマウスと交配して検討した。乳癌発症モデルマウスとして、発症率が100%近いものや悪性度が非常に高いものはMED1の関与をoverride してしまって観察できないことが予想される。そこで、発症がやや遅く、発症率が50%程度であり、また発生した腫瘍を触診等で比較的長い期間観察できるマウスモデルとして、MMTV プロモーターの下に組み込まれたHER2/ErbB2 遺伝子が乳腺特異的に高発現するトランスジェニックマウスFVB/N-

Tg(MMTVneu)202Mul/J (*Proc Natl Acad Sci USA* 89:10578, 1992)を選択した。同マウスはJackson Laboratory から入手し、FVB/N で維持され既知の乳癌発症と特性はこのStrain にて調べられているので、本研究もFVB/N の遺伝背景で解析するのが望ましい。そこでまず私達の持つMED1 変異マウス[MED1(1-530) KI, MED1(LX) KI, MED1/MED24double KO]をFVB/N にバッククロスした。少なくとも4 回バッククロスして遺伝学的背景を統一した後にFVB/N-

Tg(MMTVneu)202Mul/J と交配し、MED1 変異乳癌マウスモデルを作製した。これらのマウスについて、MED1 が野生型の乳癌マウスと、週齢別乳癌発症率、触診による乳癌の増殖速度の定量、転移の有無、致死率について比較した。次に、各genotype で典型的な動態を示す腫瘍について、ヌードマウスに移植して腫瘍増殖速度の定量、転移、致死率、Tamoxifen や Fulvestrant, Trastuzumab に対する感受性について同様に比較検討し、先に得られたデータが腫瘍自体の表現型なのかニッチ等腫瘍を取り巻く環境によるのかを検討した。

#### 2. 乳癌細胞培養系を用いたMED1変異の細胞増殖における役割の解析

ER $\alpha$ 陽性(MCF7)、EGFR2/HER2陽性(BT474)、および両者陰性(BT549)の乳癌細胞株を用い、CRISPR-Cas9 (KO)やsiRNA (KD)を用いてMED1やCCAR1の発現を抑制し、各種MED1を導入してレスキューすることにより、分子細胞生物学的・生化学的にマウス表現型の分子機序を証明することを試みた。

#### 3. マウス乳癌組織の免疫染色による解析

1. の乳癌発症モデルマウスで得られた乳癌組織を用い、詳細な免疫染色により乳癌増殖やER $\alpha$ 局在の変化を解析した。

#### 4. 研究成果

まず、種々の MED1 および MED24 変異マウスと乳癌発症モデルマウスを交配し、MED1 変異乳癌マウスモデルを作成した。

得られた乳癌発症モデルマウスを解析した結果、MED1 シングルヘテロ KO マウスおよびMED1/MED24 ダブルヘテロ KO マウスでは MED1 野生型マウスと比較し、乳癌発症に差を認めなかった。一方、核内受容体結合部位を廃絶したMED1(LX) KI マウスでは野生型MED1 マウスと比較して乳癌発症に遅延を認め、腫瘍の増殖速度も低下した。

変異マウスで発生した乳癌組織を詳細に解析したとこと、MED1 野生型マウスと比較しMED1(LX) KI マウスではBrdU 取り込みの減少とKi-67 陽性細胞の減少が明らかとなった。驚くべきことに、MED1 野生型乳癌と比較し、ER $\alpha$  の核内局在に変化を認めた。このことはMED1 とER $\alpha$  の結合がER $\alpha$  標的遺伝子の転写を活性化するだけでなく、ER $\alpha$  の局在を調節することにより転写活性化に必要な転写因子の分子密度を増加させることを強く示唆している。すなわちMED1 の核内受容体結合能がER $\alpha$  陽性乳癌細胞の増殖に関与する新しい分子メカニズムを提案した。

一方で乳癌細胞培養系を用いたMED1 の細胞増殖における役割解析のため、ER $\alpha$  陽性(MCF7)、EGFR2/HER2 陽性(BT474)、および両者陰性(BT549) の乳癌細胞株を用い、CRISPR-Cas9 (KO) でMED1 KO 細胞株の確立を目指した結果、BT549 のMED1 KO 細胞株は得られたものの、MCF7 MED1 KO 細胞株は得られなかった。これはER $\alpha$  陽性乳癌細胞株であるMCF7にとりMED1 の役割が極めて重要であったためと考えられる。今後はsiRNA を用いてMED1 やその結合タンパク質の発現を抑制(KD) し、我々のもつ乳癌モデルマウスの乳癌細胞をヒト乳癌細胞株の系でも再現し、マウス表現型をヒト乳癌でも検証予定である。さらにマウス体外受精技術を用いて各種変異マウスの胎児繊維芽細胞(MEF) を株化し、ルシフェラーゼアッセイで核内受容体機能を解析する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kana Kuronuma, Aya Yokoi, Tomoya Fukuoka, Muneaki Miyata, Akio Maekawa, Satowa Tanaka, Leo Matsubara, Chie Goto, Miki Matsuo, Hao-Wei Han, Mai Tsuruta, Haruka Murata, Hikari Okamoto, Natsumi Hasegawa, Shigetaka Asano, Mitsuhiro Ito	4. 巻 6
2. 論文標題 Matrix Gla protein maintains normal and malignant hematopoietic progenitor cells by interacting with bone morphogenetic protein-4	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 3743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e03743	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 Tomoya Fukuoka, Asami Kawai, Taku Takahara, Mahiro Mori, Robert G Roeder, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito	4. 巻 10
2. 論文標題 PML-RAR Induces All-Trans Retinoic Acid-Dependent Transcriptional Activation Through Interaction With MED1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transcription	6. 最初と最後の頁 147-156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21541264.2019.1624467.	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 Matsubara L, Fukuoka T, Sudo K, Fukunaga T, Imanishi A, Kuronuma K, Matsuo M, Kamoshida S, Hasegawa N, Asano S, Ito M.	4. 巻 521
2. 論文標題 Translin restricts the growth of pubertal mammary epithelial cells estrogen-independently in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 562-568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.10.176.	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 Ikeuchi Y, Imanishi A, Sudo K, Fukunaga T, Yokoi A, Matsubara L, Goto C, Fukuoka T, Kuronuma K, Kono R, Hasegawa N, Asano S, Ito M.	4. 巻 504
2. 論文標題 Translin modulates mesenchymal cell proliferation and differentiation in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 115-122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.08.141.	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 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Mizuha Anamoto, Ayaka Fujiwara, Fumi Tatsuno, Moeki Onishi, Mai Tsuruta, Haruka Murata, Takumi Tanabe, Rino Kishida, Robert G. Roeder, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito.
2. 発表標題 Mediator subunit MED1 restricts type 2 innate immunity in adipose tissue
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mana Morikawa, Kafu Yasui, Naoya Kanada, Hikari Okamoto, Yuuka Ohashi, Takumi Kajitani, Yui Sumida, Tomoya Fukuoka, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 A model for multifaceted interaction of GATA1 with Mediator transcriptional coregulatory complex
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金田直也、大橋侑加、隅田結衣、森川真名、鶴田真衣、村田晴佳、田邊匠、Robert G. Roeder、長谷川菜摘、伊藤光宏
2. 発表標題 転写メディエーターのサブユニットMED1によるエストロゲン受容体 の乳癌細胞核への局在
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ayaka Fujiwara, Mizuha Anamoto, Moeki Onishi, Fumi Tatsuno, Hikari Okamoto, Mai Tsuruta, Haruka Murata, Robert G. Roeder, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 Mediator subunit MED1 restricts type 2 innate immunity in visceral adipose tissue
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kafu Yasui, Mana Morikawa, Mizuha Anamoto, Naoya Kanada, Hikari Okamoto, Takumi Kajitani, Yuuka Ohashi, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 Multifaceted interaction of GATA1 with Mediator: a novel model for GATA1-induced transcriptional activation
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoya Fukuoka, Miki Matsuo, Hikaru Tsutsumi, Mana Morikawa, Rino Kishida, Manami Tsuji, Kyo Saiki, Naoya Kanada, Mizuha Anamoto, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito.
2. 発表標題 The interaction of PML-RAR with MED1 initiates ATRA dependent transcriptional activation.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruka Murata, Kana Kuronuma, Leo Matsubara, Aya Yokoi, Hikari Okamoto, Mai Tsuruta, Tomoya Fukuoka, Miki Matsuo, Natsumi Hasegawa, Shigetaka Asano, Mitsuhiro Ito.
2. 発表標題 MGP supports niche-dependent myeloid leukemic cells in a Glu <sup>2</sup> -carboxylation independent manner.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoya Fukuoka, Miki Matsuo, Hikaru Tsutsumi, Rino Kishida, Manami Tsuji, Mana Morikawa, Mizuha Anamoto, Naoya Kanada, Kyo Saiki, Robert G. Roeder, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito.
2. 発表標題 ATRA dependent interaction of MED1 with oncofusion protein PML-RAR initiates transcriptional activation.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mai Tsuruta, Kana Kuronuma, Leo Matsubara, Haruka Murata, Hikari Okamoto, Hao-Wei Han, Tomoya Fukuoka, Miki Matsuo, Shun Ito, Natsumi Hasegawa, Shigetaka Asano, Mitsuhiro Ito.
2. 発表標題 Matrix Gla protein is a niche factor that supports myeloid leukemic cells without Glu -carboxylation.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kana Kuronuma, Yukiko Ikeuchi, Azusa Imanishi, Katsuko Sudo, Takako Fukunaga, Leo Matsubara, Aya Yokoi, Chie Goto, Tomoya Fukuoka, Miki Matsuo, Ruri Kono, Natsumi Hasegawa, Shigetaka Asano, Mitsuhiro Ito.
2. 発表標題 Translin modulates mesenchymal cell proliferation and differentiation in mice.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuka Ohashi, Yui Sumida, Ayu Muranaka, Takumi Tanabe, Robert G. Roeder, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 MED1 nuclear receptor recognition motifs decides breast carcinoma cell growth.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hikari Okamoto, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 MGP maintains myeloid leukemia initiating cells through BMP type I receptors ALK2/ALK3
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kyo Saiki, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 MED1 restricts type 2 innate immunity in visceral adipose tissue through its LxxLL nuclear receptor binding motifs
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Rino Kishida, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 Nuclear receptor binding of MED1 is critical for type 2 innate immunity in visceral adipose tissue
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hikari Okamoto, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 MGP maintains myeloid leukemic stem/progenitor cells by modulating BMP type I receptors ALK2/ALK3
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miki Matsuo, Tomoya Fukuoka, Hikaru Tsutsumi, Kie Hirano, Manami Tsuji, Tomomi Hisatsune, Robert G. Roeder, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 Mediator transcriptional coregulatory complex interacts with GATA1 N-terminal activation domain
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Eri Adachi, Kie Hirano, Chie Goto, Aya Yokoi, Kana Kuronuma, Erika Haruna, Rino Kishida, Robert G. Roeder, Natsumi Hasegawa, Tomoya Fukuoka, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 Role for MED1 in induction of group 2 innate lymphoid cells in visceral adipose tissue
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miki Matsuo, Tomoya Fukuoka, Hikaru Tsutsumi, Eri Adachi, Kie Hirano, Erika Haruna, Rino Kishida, Manami Tsuji, Tomomi Hisatsune, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 Mediator transcriptional coregulatory complex interacts with GATA1 at its N-terminal activation domain
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤千恵、横井彩、黒沼加奈、岡田尚子、梶谷未来野、松原怜央、長谷川菜摘、浅野茂隆、伊藤光宏
2. 発表標題 CCL5は造血ニッチモデルにおいて白血病幹細胞の増殖を特異的に抑制する
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aya Yokoi, Kana Kuronuma, Tomoya Fukuoka, Chie Goto, Miki Matsuo, Eri Adachi, Naoko Okada, Hikaru Tsutsumi, Mirano Kajitani, Natsumi Hasegawa, Shigetaka Asano, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 MGP interacts with BMP-4 and BMP-2 and supports normal and malignant hematopoietic stem/progenitor cells
3. 学会等名 60th Annual Meeting of the American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2018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
--	---------------------------	-----------------------	----

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