

令和 4 年 4 月 7 日現在

機関番号：12605

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17920

研究課題名(和文)生活習慣病予防を目的とした食事脂質の評価と機能性油の創出

研究課題名(英文)Functional dietary lipids and gut microbiota on metabolic disorders

研究代表者

宮本 潤基 (Miyamoto, Junki)

東京農工大学・(連合)農学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20805668

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)：本研究において、食用油由来腸内細菌代謝物が高脂肪食誘導性肥満モデルマウスにおけるエネルギー代謝異常を制御することを見出した。その作用機序の一端として、腸内内分泌細胞に発現した細胞膜上受容体であるGPR40/GPR120を介して、腸管ホルモン分泌を亢進し、糖代謝を改善することを明らかにした。本研究成果は、食用油由来腸内細菌代謝物が肥満や糖尿病などの代謝性疾患の予防・改善に向けた新たな治療標的となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の腸内細菌研究の発展に伴い、様々な病態と密接に関与することが科学的根拠に基づいて明らかにされ始めている。本研究における食用油-腸内環境-生体側の受容体を介した生体エネルギー代謝調節の解明は、新たな代謝性疾患における治療標的となる可能性が示唆される。今後、機能性食用油の摂取、プロバイオティクス様の腸内細菌代謝産物の投与、さらには、腸内細菌代謝物の直接的な摂取による代謝性疾患に対する新たな治療法の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：The present study provided that gut microbial metabolites derived from dietary lipids prevent high fat diet-induced obesity. Gut microbial metabolites contribute to promoting the secretion of GLP-1 via GPR40/GPR120 in enteroendocrine cells and regulate glucose homeostasis. These findings suggest that gut microbial metabolites derived from dietary lipids could contribute to the development of novel therapeutic strategies for metabolic disorders.

研究分野：健康栄養科学

キーワード：腸内細菌 腸内細菌代謝物 食用油 肥満 エネルギー代謝 内分泌 GLP-1

1. 研究開始当初の背景

近年の食の欧米化(高脂肪・高炭水化物食)に伴う過度なエネルギー摂取の結果、重度な肥満や糖尿病を発症する患者が増加しており、血管系疾患や心疾患のリスクを増加させることから、肥満症や糖尿病の予防法・治療法を確立することは急務である。また、最近の研究では、腸内細菌叢が宿主のエネルギー調節や栄養の摂取、免疫機能などに関与し、その結果、肥満や糖尿病などの病態に直接的に影響するという多数の報告から、食と腸内細菌による健康への関心は学術的・社会的にも益々高まり、腸内細菌と宿主恒常性維持の分子メカニズムの解明が期待されている。このような腸内細菌叢の構成は様々な要因によって変化するが、我々が生命を維持するために必須な“食事”が一つの要因である。食用油を構成する多価不飽和脂肪酸組成の違いが、腸内環境変化を介して、生体エネルギー代謝調節に重要であることが示唆されている。

食用油を含む食事脂質に限らず、様々な食事成分や栄養素が腸内細菌叢を制御することで宿主の生体恒常性維持に重要であることが示唆されてきたが、学術的に最も重要な分子メカニズムの解明には至っていなかった。すなわち、食用油を構成する飽和・不飽和脂肪酸のどの種類が、どれだけの量を摂取することで、どのような経路を介して、腸内細菌叢の構成や宿主の生体恒常性維持に影響を及ぼすかは不明なままである。従来、亜麻仁油の α -リノレン酸や魚油のDHA, EPAなどの ω 3脂肪酸の生体調節機能は良く知られているが、 ω 6脂肪酸(リノール酸など)は必須脂肪酸であると同時に、過剰な摂取は炎症やアレルギー反応を惹起することも知られている。すなわち、食用油構成脂肪酸の腸内環境制御を介した生体恒常性維持機構の解明を分子レベルで明らかにすることは、学術的に最も重要な課題であるときに、我々のQOL(quality of life)を向上させるためにも重要である。

2. 研究の目的

本研究では、“生活習慣病予防を目的とした食事脂質の評価と機能性油の創出”を研究課題として掲げ、食用油を構成する脂肪酸組成の重要性と、生体恒常性維持に対する影響を分子レベルで解明することを目的とした。食用油を構成する脂肪酸の機能性を分子レベルで明らかにすることは、肥満や糖尿病などのエネルギー代謝疾患の予防を目的とした新たな機能性油(質・バランス)の創出に繋がる可能性が期待される。

3. 研究の方法

食用油を構成する脂肪酸、長鎖脂肪酸を認識できる受容体として、GPR40及びGPR120が知られており、これら長鎖脂肪酸受容体群の安定発現株や遺伝子改変マウスを作出し、食用油-腸内細菌相互作用による腸内細菌代謝物の影響を分子レベルで検討する。さらに、腸内細菌が存在しない無菌マウスを用いて、腸内細菌学的アプローチを駆使することで、食用油-腸内細菌-宿主側の受容体の相互連関による機能解明を行う。

4. 研究成果

腸内細菌が食事に含まれる多価不飽和脂肪酸の代謝を制御することで、高脂肪食により誘導される宿主の肥満発症に関与することを見出した。通常食摂取マウスと高脂肪食摂取マウスについて、腸内細菌の解析とリノール酸由来腸内細菌代謝物群の定量解析を行った結果、高脂肪食摂取マウスの盲腸内において、乳酸菌の顕著な減少と、リノール酸の腸内細菌初期代謝産物であるHYAを含む数種の腸内細菌代謝脂肪酸の劇的な減少を確認した。高脂肪食負荷によるHYAの減少に着目し、高脂肪食に ω 6系多価不飽和脂肪酸であるリノール酸、もしくは腸内でのHYA濃度を通常食摂取時と同程度になるように高脂肪食中にHYAを高脂肪食に補充した飼料を作出し、高脂肪食誘導性肥満モデルマウスに及ぼす影響を検討した。その結果、リノール酸を補充した飼料を摂取したマウスでは、アラキドン酸カスケードを介した脂肪組織炎症が観察されたのに対し、HYAを補充したマウスでは、リノール酸を補充した場合に観察された脂肪組織炎症を誘発することなく、高脂肪食による肥満の症状を改善しました。加えて、肥満に伴う耐糖能異常やインスリン抵抗性もまた、HYAを補充した飼料を摂取したマウスでは、顕著な改善が認められた。

HYAの補充によって観察された肥満抵抗性の分子機序を検討するために、細胞膜上の長鎖脂肪酸受容体であるGPR40及びGPR120に着目した。

リノール酸及びリノール酸由来腸内細菌代謝物群について、長鎖脂肪酸受容体安定発現株とスクリーニング評価系を用いて、長鎖脂肪酸受容体に対する親和性を行い、高親和性腸内細菌代謝脂肪酸の同定を試みた。また、長鎖脂肪酸受容体の腸管ホルモン分泌系へ寄与するメカニズムに着目し、腸内細菌代謝物による腸管ホルモン分泌系へ及ぼす影響を*in vitro*評価系および*in vivo*評価系にて検討を行った。その結果、内因性リガンドでHYAと比較して、HYAを含む腸内細菌代謝脂肪酸にGPR40やGPR120に対して高い親和性が認められ

た。また、内分泌細胞株を用いた GLP-1 分泌能の評価においても、HYA 刺激によって顕著な GLP-1 分泌の亢進が認められたが、siRNA や阻害剤を用いた検討から、GPR40 及び GPR120 を介していることが示唆された。さらに、HYA 投与による GLP-1 分泌は野生型マウスでも確認され、GLP-1 分泌に伴うグルコース依存性のインスリン分泌を増強する結果、耐糖能負荷試験による代謝改善作用が認められた。一方、GPR40 遺伝子欠損マウスや GPR120 遺伝子欠損マウスでは、HYA 投与によるこれらの代謝機能改善作用が消失した。

次に、生体内における HYA の生理的役割を明かにするために、リノール酸から HYA を代謝できるヒト由来腸内細菌を選抜し、無菌マウスへ定着させることでノトバイオートマウスを作出した。対照群には、リノール酸から HYA を代謝できないヒト由来腸内細菌（同一の属に属する菌種）を定着させ、高脂肪食負荷による肥満への影響を評価した。その結果、HYA を代謝できる腸内細菌を定着させたノトバイオートマウスは、生体内における HYA の顕著な増加を確認し、高脂肪食誘導性肥満モデルマウスの肥満症状を改善した。この時、これまでに明らかとなった腸管ホルモン分泌の亢進や耐糖能改善が認められた。一方、無菌マウスや HYA を代謝できない腸内細菌を定着させたノトバイオートマウスは高脂肪食誘導性肥満の肥満症状や耐糖能異常を改善せず、脂肪組織炎症なども亢進した。

本研究により、食事に含まれる多価不飽和脂肪酸を腸内細菌が代謝することで、食事により誘導される宿主の肥満を改善する可能性が明らかになりました。近年の食の欧米化に伴う肥満を含めた代謝性疾患患者増加は社会的な問題となっており、その治療法・予防法の確立は急務である。腸内環境を制御する食習慣や腸内細菌代謝物が、代謝性疾患に対する新たな治療法に繋がるとして、今後本成果の応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kimura I, Miyamoto J, Ohue-Kitano R, Watanabe K, Yamada T, Onuki M, Aoki R, Isobe Y, Kashihara D, Inoue D, Inaba A, Takamura Y, Taira S, Kumaki S, Watanabe M, Ito M, Nakagawa F, Irie J, Kakuta H, Shinohara M, Iwatsuki K, Tsujimoto G, Ohno H, Arita M, Itoh H, Hase K.	4. 巻 367
2. 論文標題 Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 eaaw8429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aaw8429.	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 Uchiyama K, Wakino S, Irie J, Miyamoto J, Matsui A, Tajima T, Itoh T, Oshima Y, Yoshifuji A, Kimura I, Itoh H.	4. 巻 35
2. 論文標題 Contribution of uremic dysbiosis to insulin resistance and sarcopenia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrol Dial Transplant.	6. 最初と最後の頁 1501-1517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfaa076.	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 Ohue-Kitano R, Taira S, Watanabe K, Masujima Y, Kuboshima T, Miyamoto J, Nishitani Y, Kawakami H, Kuwahara H, Kimura I.	4. 巻 11
2. 論文標題 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)propionic Acid Produced from 4-Hydroxy-3-methoxycinnamic Acid by Gut Microbiota Improves Host Metabolic Condition in Diet-Induced Obese Mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 E1036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11051036.	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 Miyamoto J, Igarashi M, Watanabe K, Karaki SI, Mukouyama H, Kishino S, Li X, Ichimura A, Irie J, Sugimoto Y, Mizutani T, Sugawara T, Miki T, Ogawa J, Drucker DJ, Arita M, Itoh H, Kimura I.	4. 巻 10
2. 論文標題 Gut microbiota confers host resistance to obesity by metabolizing dietary polyunsaturated fatty acids.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 4007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11978-0.	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 該当する

1. 著者名 Lee E, Miedzybrodzka EL, Zhang X, Hatano R, Miyamoto J, Kimura I, Fujimoto K, Uematsu S, Rodriguez-Cuenca S, Vidal-Puig A, Gribble FM, Reimann F, Miki T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Diet-Induced Obese Mice and Leptin-Deficient Lepob/ob Mice Exhibit Increased Circulating GIP Levels Produced by Different Mechanisms.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 E4448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20184448.	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 Miyamoto J, Ohue-Kitano R, Mukoyama H, Nishida A, Watanabe K, Igarashi M, Irie J, Tsujimoto G, Satoh-Asahara N, Itoh H, Kimura I.	4. 巻 116
2. 論文標題 Ketone body receptor GPR43 regulates lipid metabolism under ketogenic conditions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 23813-23821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1912573116.	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 Lee EY, Zhang X, Miyamoto J, Kimura I, Taknaka T, Furusawa K, Jomori T, Fujimoto K, Uematsu S, Miki T.	4. 巻 239
2. 論文標題 Gut carbohydrate inhibits GIP secretion via a microbiota/SCFA/FFAR3 pathway.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 267-276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-18-0241.	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 Watanabe K, Igarashi M, Li X, Nakatani A, Miyamoto J, Inaba Y, Sutou A, Saito T, Sato T, Tachibana N, Inoue H, Kimura I.	4. 巻 13
2. 論文標題 Dietary soybean protein ameliorates high-fat diet-induced obesity by modifying the gut microbiota-dependent biotransformation of bile acids.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0202083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0202083.	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 Nakatani A, Li X, Miyamoto J, Igarashi M, Watanabe H, Sutou A, Watanabe K, Motoyama T, Tachibana N, Kohno M, Inoue H, Kimura I.	4. 巻 501
2. 論文標題 Dietary mung bean protein reduces high-fat diet-induced weight gain by modulating host bile acid metabolism in a gut microbiota-dependent manner.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 955-961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.05.090.	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 Miyamoto J, Watanabe K, Taira S, Kasubuchi M, Li X, Irie J, Itoh H, Kimura I.	4. 巻 13
2. 論文標題 Barley β -glucan improves metabolic condition via short-chain fatty acids produced by gut microbial fermentation in high fat diet fed mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0196579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0196579.	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15件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 向山広美、宮本潤基、五十嵐美樹、木村郁夫
2. 発表標題 食事脂質由来腸内細菌代謝産物と宿主エネルギー代謝制御
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田朱里、大植隆司、宮本潤基、木村郁夫
2. 発表標題 ケトジェニック環境下におけるGPR109Aの機能解析
3. 学会等名 日本栄養食糧学会第74回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮本潤基
2. 発表標題 GPCRs for ketone bodies and energy homeostasis
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮本潤基
2. 発表標題 食由来栄養シグナルと宿主エネルギー代謝調節
3. 学会等名 第51回HiHA Webinar（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮本潤基、木村郁夫
2. 発表標題 食由来腸内細菌代謝物とエネルギー制御
3. 学会等名 第9回Academy of Aging and Cardiovascular-Diabetes Research研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮本潤基
2. 発表標題 食由来腸内細菌代謝物と肥満
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miyamoto J, Igarashi M, Sugimoto Y, Arita M, Kimura I
2. 発表標題 Host energy regulation by gut microbial metabolites derived from 6 polyunsaturated fatty acids.
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyamoto J, Mukouyama H, Kimura I
2. 発表標題 Gut microbiota confers host resistance to obesity by metabolizing dietary polyunsaturated fatty acids.
3. 学会等名 Winter conference 2019: Diet and Digestive disease (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本潤基、北野(大植)隆司、五十嵐美樹、入江潤一郎、伊藤裕、木村郁夫
2. 発表標題 腸内環境と栄養シグナルによる宿主エネルギー代謝制御機構の解明
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本潤基、北野(大植)隆司、五十嵐美樹、入江潤一郎、伊藤裕、木村郁夫
2. 発表標題 ケトジェニック環境下におけるGPR43の機能解析
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本潤基、木村郁夫
2. 発表標題 食由来栄養シグナルと腸内環境を介した宿主エネルギー代謝制御
3. 学会等名 生理学研究所研究会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本潤基、木村郁夫
2. 発表標題 食事脂質由来腸内細菌代謝物と宿主生体恒常性維持
3. 学会等名 第9回機能油脂懇話会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyamoto Junki, Kimura Ikuo
2. 発表標題 Gut microbiota and free fatty acid receptors mediated host energy regulation
3. 学会等名 AOCS Annual Meeting & Expo（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本潤基、鈴木卓弥、木村郁夫、田辺創一
2. 発表標題 腸内細菌代謝物と腸管バリア
3. 学会等名 第22回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本潤基、唐木晋一郎、岸野重信、入江潤一郎、菅原達也、杉本幸彦、有田誠、小川順、伊藤裕、木村郁夫
2. 発表標題 脂肪酸受容体を介した腸内細菌代謝物の包括的なエネルギー代謝制御機構の解明
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計13件

1. 著者名 渡辺啓太、向山広美、宮本潤基、木村郁夫	4. 発行年 2020年
2. 出版社 バイオサイエンスとインダストリー（B&I）	5. 総ページ数 287
3. 書名 ケトン体生成を促す食事療法による体脂肪減少メカニズム	

1. 著者名 向山広美、宮本潤基、木村郁夫	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ヒトマイクロバイオーム最前線	5. 総ページ数 624
3. 書名 腸内細菌叢と肥満（脂質）	

1. 著者名 渡辺啓太、向山広美、宮本潤基、木村郁夫	4. 発行年 2020年
2. 出版社 糖尿病・内分泌代謝科	5. 総ページ数 78
3. 書名 食由来栄養シグナルと腸内環境を介した宿主エネルギー代謝制御	

1. 著者名 宮本潤基、渡辺啓太、木村郁夫、長谷耕二	4. 発行年 2020年
2. 出版社 臨床免疫・アレルギー科	5. 総ページ数 123
3. 書名 妊娠中の母体の代謝が子どもに与える影響	

1. 著者名 宮本潤基、渡辺啓太、木村郁夫	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Pharma Medica	5. 総ページ数 116
3. 書名 腸内細菌とDOHaD学説	

1. 著者名 渡辺啓太、宮本潤基、長谷耕二、木村郁夫	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学のあゆみ 特集号	5. 総ページ数 70
3. 書名 胎児期・乳児期の腸内細菌叢の長期的影響	

1. 著者名 西田朱里、宮本潤基、大植隆司、木村郁夫	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Pharma Medica	5. 総ページ数 89
3. 書名 低炭水化物食における分子栄養メカニズム	

1. 著者名 宮本潤基、渡辺啓太、木村郁夫	4. 発行年 2021年
2. 出版社 生化学	5. 総ページ数 186
3. 書名 食と腸内細菌による宿主の代謝制御	

1. 著者名 向山広美, 宮本潤基	4. 発行年 2019年
2. 出版社 オレオサイエンス	5. 総ページ数 6
3. 書名 宿主エネルギー代謝制御における腸内細菌と遊離脂肪酸の役割	

1. 著者名 宮本潤基, 木村郁夫	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学のあゆみ 特集号	5. 総ページ数 5
3. 書名 短鎖脂肪酸による疾患制御	

1. 著者名 宮本潤基、木村郁夫	4. 発行年 2018年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 8
3. 書名 腸内細菌叢を標的にした医薬品と保健機能食品の開発	

1. 著者名 宮本潤基、中谷明穂、木村郁夫	4. 発行年 2018年
2. 出版社 アンチ・エイジング医学	5. 総ページ数 6
3. 書名 脂肪酸代謝と腸内環境	

1. 著者名 渡辺啓太、宮本潤基、木村郁夫	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Modern Physician.	5. 総ページ数 4
3. 書名 肥満と腸内細菌叢	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>妊娠中の食物繊維摂取は胎児の代謝機能の発達を促し、出生後、子の肥満になりにくい体質をつくる https://www.tuat.ac.jp/outline/disclosure/pressrelease/2019/20200226_01.html 腸内細菌は食用油に含まれる多価不飽和脂肪酸を代謝することにより宿主の肥満を防ぐことを解明 https://www.tuat.ac.jp/outline/disclosure/pressrelease/2019/20190905_01.html 低炭水化物食や断続的断食による減量メカニズムの解明 ケトン体の新たな受容体を発見 https://www.tuat.ac.jp/outline/disclosure/pressrelease/2019/20191101_01.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
---------	---------