

令和 5 年 9 月 28 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H00837

研究課題名(和文) 可食性タンパク質由来中鎖鎖高機能ペプチドの探索と飲用摂取法の確立

研究課題名(英文) Exploring of functional peptides from edible proteins and establishment of oral administration without activity loss

研究代表者

本多 裕之 (HONDA, HIROYUKI)

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号：70209328

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,200,000円

研究成果の概要(和文)：5残基から10残基程度までの中鎖鎖高機能ペプチドは無数にあり、それを簡易安価で、活性を保持したまま、ヒトが飲用できる摂取法を構築できれば、健康、栄養、美容などヒトに関わるすべての分野で多大な影響を及ぼし得る。この無限の可能性をもつ中鎖鎖ペプチドを多孔性担体に吸着させて飲用摂取し機能保持したまま腸送達する方法の確立を目指した。このため、1) 情報解析を用いた可食性タンパク質由来高機能・中鎖鎖ペプチドの探索を行うとともに、2) プロテアーゼによる特定部位加水分解による中鎖鎖ペプチド分離濃縮法の確立を検討し、3) 焼成多孔性シリカゲルを用いた当該ペプチドの飲用摂取による腸送達法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生理活性ペプチドが加水分解を受けずに腸内送達できる技術は、健康食品素材としてのペプチドの利用可能性を飛躍的に広げることができるため、食品企業等に及ぼす影響は大きい。物理化学的特性を利用した選択的吸着担体はペプチドの生理機能と物理化学的特性の関連性に踏み込んでおり、生理機能の理解という学術面での意義も高い。

研究成果の概要(英文)：Bioactive peptides with moderate length of 5 to 10-mer are potentially existing into the sequences of plentiful edible proteins. In oral administration of such peptides, development of direct delivery without hydrolysis to the intestine space is strongly desired in the field of healthcare, nutrition and cosmetics. In the present study, following 3 topics were investigated, 1) screening of meso-length bioactive peptides from plentiful edible protein by informational analysis, 2) establishment of selective separation and concentration method of such peptides by optimization of protease hydrolysis, and 3) development of direct delivery without hydrolysis to the intestine using heat treated porous silica gel which can adsorb bioactive peptides in inner space at acidic pH and can release them at neutral pH.

研究分野：生物機能工学

キーワード：ペプチド 可食性タンパク質 探索 腸輸送 情報解析

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ペプチドは、物理化学的な幅広さから多くの酵素や受容体に結合し、細胞の代謝や生理機能に様々な変化をもたらす。このため健康長寿に関わる高機能ペプチドの探索が注目されているが、ペプチドは膨大な種類があるため、高機能ペプチドの探索は困難を極めている。またペプチドは、経口摂取すると胃の消化酵素によって容易に分解され、機能を保持したまま腸まで届けることができない。現在のところ食品応用できているのは、VPP、SY など酵素加水分解を受けない2~3残基程度の短鎖ペプチドのみであり、6残基でも6400万種類も存在する中長鎖ペプチドは十分に産業化されているとは言えない(図2)。

これらの問題を解決し、高機能ペプチドを食品応用するためには、大きく分けて3つの課題がある。

【課題1】(探索) 可食性タンパク質、特に含量の高い貯蔵タンパク質のどこに高機能ペプチドが隠れているかは全く不明で予測不能である。このため、ペプチドをもっと積極的に産業利用するためには、ランダムペプチドライブラリーから全く新たに高機能ペプチドを新規探索(de novo探索)し、可食性タンパク質由来ペプチドのデータベース(DB)と照合する必要がある。

【課題2】(分離) 可食性タンパク質中に高機能ペプチドがあることがわかった際、次の課題はどのプロテアーゼ反応の最適化(課題2-1)と、安全で簡便で選択性の高い分離濃縮法の開発(課題2-2)である。産業用のプロテアーゼでは、切断点の特異性が不明である。また、加水分解物中のペプチドは長さが異なるものの混合物で、数百種類が含まれ、分離分画は容易でない。

【課題3】(分解抵抗性) ペプチドが消化酵素で分解される。活動中の胃はpH2程度の酸性である。腸では中和され中性付近になる。医薬品の場合は胃で溶解せず腸で溶解する高分子カプセルを用いて腸送達を試みられている。しかし、飲用摂取する食品用素材ではそこまでの加工は行われない。このため、中鎖・長鎖のペプチドの食品素材としての飲用(経口)摂取は不可能とされている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ペプチド機能に関する物理化学的ルールから可食性タンパク質由来の中長鎖高機能ペプチドを探索する方法を確立し、プロテアーゼ消化で分離濃縮できる手法を構築し、飲用可能な多孔性担体を使ってペプチドの飲用摂取を可能にする方法を実証することである(図1)。

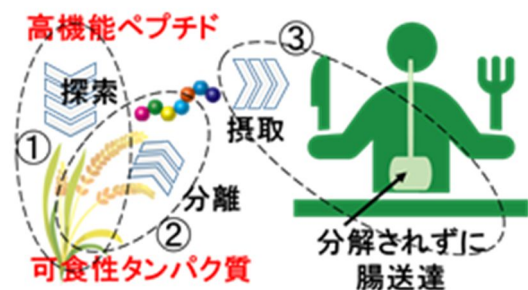


図1 研究概念図

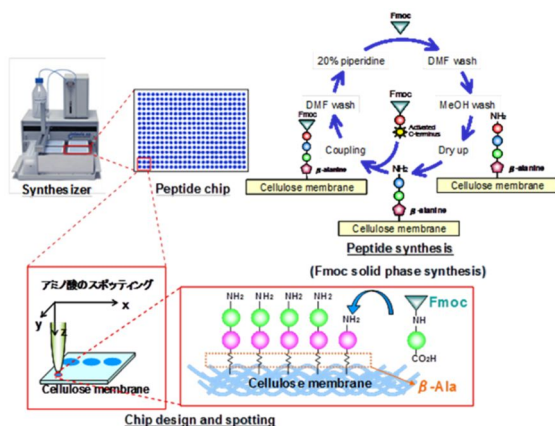


図2 ペプチドアレイ作製法

3. 研究の方法

3.1 ペプチドアレイの作製

ペプチドアレイの作製には、セルロースろ紙(1542-185、Whatman、England) (以下メンブレン)のOH基とβ-アラニン(Fmoc-β-Ala-OH: K00410、渡辺化学工業株式会社、広島)のCOOH基がエステル結合した活性化メンブレンを使用した。実際の合成では、Fmoc固相合成反応を用いた(図2)。材料となるアミノ酸は0.5 M Fmoc-アミノ酸(全て渡辺化学工業株式会社)溶液(in NMP(N-メチル-2-ピロリドン)(133-15115、和光純薬株式会社)):DIPCI:1-hydroxybenzotriazole(HOBt Anhydrous)(A00015、渡辺化学工業株式会社)を1:2:2となるように混合したものを扱い、peptide synthesizer(ASP222、IntavisAG、Köln、Germany)を用いて活性化メンブレン上にスポットティングした。1残基目合成後は、DMF(5 min×3回)で洗浄し、未反応の活性化アミノ酸を取り除いたのち、5%無水酢酸(O11-00276、和光純薬株式会社)溶液(in DMF) 50 mL 15 min×2回処理して未反応アミノ基をブロッキングした。その後、メンブレンをDMFで洗浄(5 min×3回)し、20% piperidine/DMF(A00177、渡辺化学工業株式会社)に1 h浸してFmoc基を脱保護した。必要に応じてペプチド鎖のN末端側の先端に蛍光物質のNHS-Fluorescein(46409、ThermoFisher scientific、USA)を、あるいはC末端側にFmoc-Photo-Linker(sc-294977A、SANTA CRUZ、USA)を合成した。

ペプチド伸長反応終了後、trifluoroacetic acid(TFA)(A00025、渡辺化学工業株式会社):

m-クレゾール(034-04646、和光純薬株式会社) : 1,2-Ethanedithiol (EDT) (A00057、渡辺化学工業株式会社) : チオアニソール(T0191、東京化成工業株式会社、東京) = 40 : 1 : 3 : 6 を 50 mL にメンブレンを 2.5 h 浸して保護基を除去した。脱保護後、ジエチルエーテル(051-01157、和光純薬株式会社)とメタノールで洗浄した。

3.2 ペプチドライブラリーの合成 (課題 2)

20 種類の天然アミノ酸について平等に評価するためのペプチドライブラリーを作成した。まず、400 組のジペプチドの全てが異なる組み合わせになるように 401 残基のペプチドを設計したものを、1 残基ずらしで 4 残基の配列を 398 個作成した (図 3)。

3.3 LC-MS/MS 分析

ペプチドの配列は、質量分析を用いて決定した。測定には、VICICHEMINERT バルブを備えた Dionex U3000 グラジエントポンプと、ナノエレクトロスプレーイオン化源(AMR 株式会社、Tokyo、JPN)を備えた Q Wxactive で構成されたキャピラリー逆相液体クロマトグラフィー質量分析 (HPLC MS) /MS システムを用いた。脱塩ペプチドを分離キャピラリー C18 逆相カラム (NTCC-360/100-3-125、125 × 0.1 nm、日京テクノス株式会社、Tokyo、JPN) にロードし、溶媒 A [0.5% acetic acid、95.5% 純水]、溶媒 B [0.5% acetic acid、80% ACN、9.5% 純水] を直線グラジエント条件で流した。Xcalibur 3.0.63 システム (Thermo Fisher Scientific、Waltham、MA、USA) を用いて $m/z = 350 \sim 1800$ の質量範囲にわたるペプチドのスペクトルを記録し、Proteome Discoverer 2.2.0.388 (Thermo Fisher Scientific、MA、USA) を用いてピークリストを作成し、SEQUEST (Thermo Fisher Scientific、MA、USA) で配列を同定した。

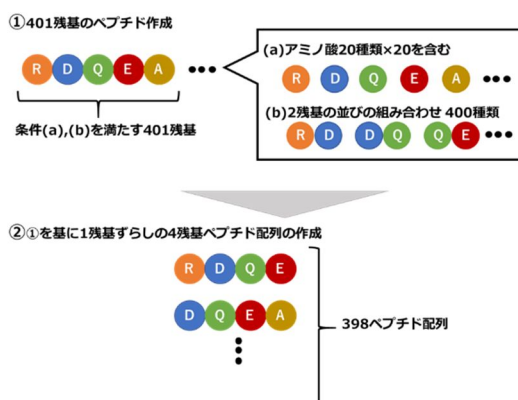


図 3 網羅的なペプチドライブラリー

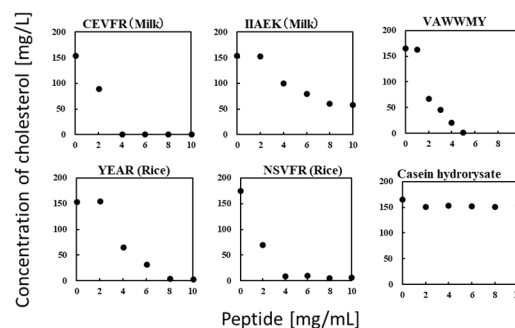


図 4 探索したミセル崩壊ペプチドの例 (VAWWMIY は既知の大豆由来ペプチド)

4. 研究成果

4.1 可食性タンパク質由来生理活性ペプチドの探索 (課題 1)

まず胆汁酸ミセルを崩壊しコレステロール吸収を抑制するペプチドに注目した。既往の方法で大まかな配列ルールを決定したのち、特徴解析で、配列中に R、K を含む場合、有意に活性が高くなることを発見した。塩基性アミノ酸の C 末端部位で切断するトリプシンに注目し、乳タンパク質、米タンパク質のトリプシン分解ペプチド 44 種を合成し、胆汁酸ミセル崩壊活性を評価した。その結果、特に 4 残基 5 残基のペプチドで高いミセル崩壊活性を持つことが明らかになった (図 4)。

また、可食性タンパク質由来の高機能ペプチドを探索するため、公的データベース BioPep に収載された 740 種類の可食性タンパク質から、独自に可食性ペプチド DB (4 残基から 8 残基までの全 45 万種のデータベース) を構築した。ランダムフォレストモデルを使い、この DB から可食性コレステロール吸収抑制ペプチドを予測した。さらに、腸送達評価マップを使って送達性の高いものを選別した結果、5 種類のペプチドが得られ、その中で唯一、ギンナンタンパク質中の 6 残基ペプチド VEEFYC のみがサーモライシンで取り出せる可能性があることがわかった (表 1)。

2 つ目として、脂肪酸受容体結合ペプチドに注目した。遊離脂肪酸受容体 (FFAR1) を発現する HEK293 細胞を作製し、GPCR の細胞内情報伝搬を再現する TGF 切断アッセイで評価する系を構築した。ファージディスプレイ法により、STTGQ の探索に成功し、1 残基置換ペプチド 115 種類の活性データから残基置換体活性推定モデルを構築し、さらに高活性なペプチド STKGTF を発見した。STKGTF は MIN6 細胞からインスリン分泌を促進し、GLUTag 細胞からはインクレチン GLP-1 の分泌を促進した (図 5)。

3 つ目として、アミラーゼ阻害ペプチドに注目した。既往のアミラーゼ阻害ペプチド GHWYRCW に注目し、1 残基置換ペプチド 153 種を作製し、アミラーゼおよびグルコシダーゼに対する阻害活性を調べた。説明変数として各アミノ酸の物理化学的指標 24 種に対し配列全体の平均値、最大・最小値、標準偏差、および隣接残基間の差の最大値の 5 指標を算出し全 120 種 (=24 × 5) を使い、ランダムフォレストで解析した。その結果、構築した推論モデルは、2 残基置換の高活性ペプチドを比較的確に推定できた。RHWYRYW および WHWYRSW はグルコシダーゼに対しても高い阻害活性を示すことがわかった (図 6)。

表 1 可食性タンパク質由来高機能ペプチド

Sequence	DC50 (mg)
VYVFDE	4.11
IFIYDE	2.93
WEFIDF	3.04
VEEFYC	3.44
ELYEFC	4.49
Casein Hydrolysate	N.D.
Colestyramine	0.91

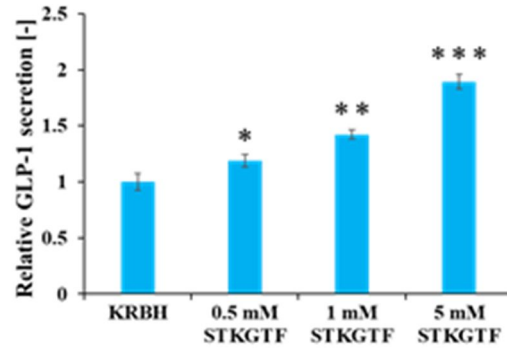


図 5 FFAR1 を刺激するペプチド



図 6 アミラーゼ阻害ペプチドの 2 アミノ酸残基置換による高活性化

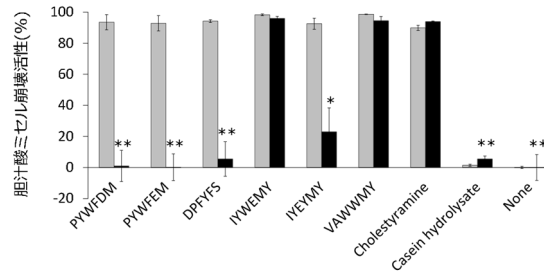


図 8 情報解析で得られた高機能ペプチド (グレー: 10 mg/ml, 黒 5 mg/ml)



図 7 推定結果の一例 (ラクトアルブミンのトリプシン切断点、緑の網掛けが切断推定部位)

4.2 プロテアーゼ切断部位の推定 (課題 2)

ジペプチドを網羅した 401 残基のペプチド配列を設計し、4 残基 398 種ペプチドを 1 セットとして、前後の配列の異なる 401 ペプチドの 5 セット、すなわち全 1990 種の 4 残基ペプチドをデザインした。これらのペプチドの N 末端を蛍光色素ラベルしたライブラリーに対してトリプシン分解を行った。解析に使用する変数として、ペプチドのアミノ酸配列に基づく位置変数 (アミノ酸残基の有無やジペプチドの有無など 492 種類) と 8 種の物性値を配列内で相互に比較した包括変数 (8 × 平均、最大値、最小値、標準偏差、隣接残基の差の最大値等 5 種類 = 40 種類) を作成した。結果を、アミノ酸物性値、全 532 個の説明変数を使ってランダムフォレストで回帰分析したところ、予測精度は 77% に達した。また実際に乳タンパク質 5 種類のトリプシン分解物を LC-MS で分析し切断点を決定したところ、予測部位の 89% と一致し、プロテアーゼの切断部位を良好な精度で予測できることが示唆された (図 7)。

4.3 焼成多孔性シリカゲルを用いた腸送達可能なペプチドの探索 (課題 3)

焼成多孔性シリカゲルは pH2 で酸性かつ疎水性のペプチドを吸着し、pH7 で放出できる。このような都合の良い物性を示す生理活性ペプチドは得られにくい。そこで、すでに探索したコレステロール吸収抑制ペプチドに対して残基置換を施し、あらたに腸送達活性が付与できる可能性を検討した。11 種の 6 残基コレステロール吸収抑制ペプチドの 1 残基置換体 1254 種類に対してランダムフォレストモデルで胆汁酸結合活性を評価し、かつ腸送達しやすいペプチドを推定した。その結果、両方の特性を持つペプチド 5 種類が得られた。そのうちの 1 つ IYIEMY を、動物実験でコレステロール含有ミセルとともに投与した結果、コレステロールの 99.6% が排泄されることがわかった。このペプチドは、活性を落とすことなく腸送達量を 1.63 倍高めることができる残基置換ペプチドであり、生理機能と腸送達を同時に実現できることを初めて明らかにした (図 8)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Imai Kento, Takeuchi Yuri, Shimizu Kazunori, Honda Hiroyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 In Silico Screening of a Bile Acid Micelle Disruption Peptide for Oral Consumptions from Edible Peptide Database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Foods	6. 最初と最後の頁 2496
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/foods10102496	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 Hagawa Hitomi, Imai Kento, Gao Ziwei, Taniguchi Masayuki, Shimizu Kazunori, Honda Hiroyuki	4. 巻 133
2. 論文標題 Selective concentration of antimicrobial peptides to heat-treated porous silica gel using adsorption/desorption	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 161 ~ 167
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbiosc.2021.11.002	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 Keitaro Yoshioka, Haruki Yamashita, Kazunori Shimizu, Sayako Shimomura, Takahiro Shibata, Jun-ichi Miyazaki, Hiroyuki Honda	4. 巻 550
2. 論文標題 Screening of a novel Free Fatty Acid Receptor 1 (FFAR1) agonist peptide by phage display and machine learning based-amino acid substitution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 177 ~ 183
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2021.02.142	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 Keitaro Yoshioka, Haruki Yamashita, Masaya Fujitani, Ryuji Kato, Kazunori Shimizu, Hiroyuki Honda	4. 巻 47
2. 論文標題 Screening of FFAR1 activating peptide by molecular structure analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kagaku Kogaku Ronbunshu	6. 最初と最後の頁 64 ~ 68
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1252/kakoronbunshu.47.64	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 Kento Imai, Kazunori Shimizu, Hiroyuki Honda	4. 巻 11
2. 論文標題 Machine learning screening of bile acid-binding peptides in a peptide database derived from food proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-95461-1	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 Imai Kento, Shimizu Kazunori, Honda Hiroyuki	4. 巻 128
2. 論文標題 Predictive selection and evaluation of appropriate functional peptides for intestinal delivery with a porous silica gel	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 44 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2019.01.001	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 Ito Masako, Shimizu Kazunori, Honda Hiroyuki	4. 巻 130
2. 論文標題 Bile acid micelle disruption activity of short-chain peptides from tryptic hydrolyzate of edible proteins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 514 ~ 519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2020.07.006	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 Yamashita Haruki, Fujitani Masaya, Shimizu Kazunori, Kanie Kei, Kato Ryuji, Honda Hiroyuki	4. 巻 6
2. 論文標題 Machine Learning-Based Amino Acid Substitution of Short Peptides: Acquisition of Peptides with Enhanced Inhibitory Activities against α -Amylase and α -Glucosidase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Biomaterials Science & Engineering	6. 最初と最後の頁 6117 ~ 6125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbmaterials.0c01010	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 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 本多裕之
2. 発表標題 経口摂取を志向した貯蔵タンパク質由来生体活性ペプチドの機械学習による探索
3. 学会等名 化学工学会第52回秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 羽川 瞳・今井 健人・高 紫維・谷口 正之・秋山 裕和・清水 一憲・本多 裕之
2. 発表標題 焼成多孔性シリカゲルを用いた米タンパク質加水分解物からの生体活性ペプチドの濃
3. 学会等名 化学工学会第52回秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本多裕之
2. 発表標題 焼成多孔性シリカゲルによるカゼイン加水分解物からの生体活性ペプチドの選択的濃
3. 学会等名 化学工学会第87年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本多裕之
2. 発表標題 シリカゲル吸脱着法による米タンパク質由来抗菌ペプチドの迅速探
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉岡慶太郎、清水一憲、下村沙也子、柴田貴広、本多裕之
2. 発表標題 ファジディスペレイと機械学習配列置換を用いた遊離脂肪酸受容体(FFAR1)に作用する新規ペプチドの探索
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森陽子、清水一憲、田添佳歩、小川翔大、本多裕之
2. 発表標題 ペプチドアレイを用いた多変量解析によるプロテアーゼ切断部位予測
3. 学会等名 化学工学会第86年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本多裕之
2. 発表標題 ペプチドの新規送達戦略と配列機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本多裕之
2. 発表標題 名大、天然ペプチド発見～血糖値安定に寄与、健康食品開発目指す～
3. 学会等名 日刊工業新聞
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Imai, K., Maihemuti, M., Shimizu, K., Nagaoka, S., Honda, H.
2. 発表標題 Designs of functional peptides for oral intestinal delivery with a porous silica gel
3. 学会等名 ISNFF2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kozaki, I., Shimizu, K., Honda, H.
2. 発表標題 Peptide array based synthetic method of hetero-dimeric peptides cross-linked by disulfide bond
3. 学会等名 7th Modern Solid Phase Peptide Synthesis and Its Applications Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小崎一功、清水一憲、本多裕之
2. 発表標題 ジスルフィド架橋によるヘテロ二量体ペプチド合成法の開発と細胞内機能性ペプチド探索系への応用
3. 学会等名 第71回日本生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小崎一功、鈴木健弘、清水一憲、本多裕之
2. 発表標題 ペプチドアレイを利用した環状ペプチドの構造と配列の最適化
3. 学会等名 第71回日本生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤雅子、清水一憲、本多裕之
2. 発表標題 胆汁酸ミセル崩壊活性を有する短鎖機能性ペプチド
3. 学会等名 日本生物工学会西日本支部大会（第5回講演会）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 本多裕之	4. 発行年 2022年
2. 出版社 健康産業流通新聞	5. 総ページ数 1
3. 書名 ギンナン由来新ペプチド	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 ペプチド	発明者 本多裕之、清水一憲、吉岡慶太郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-005525	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ペプチド	発明者 本多裕之、清水一憲、今井健人	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-034759	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 コレステロール吸収抑制剤	発明者 本多裕之、清水一憲	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-176406	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	落合 秋人 (OCHIAI AKIHITO) (40588266)	新潟大学・自然科学系・准教授 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	長岡 利 (NAGAOKA SATOSHI) (50202221)	岐阜大学・応用生物科学部・教授 (13701)	
研究分担者	谷口 正之 (TANIGUCHI MASAYUKI) (00163634)	新潟大学・自然科学系・教授 (13101)	

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