

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06225

研究課題名(和文) フグの脳に存在するフグ毒テトロドトキシンは内分泌系を制御するか？

研究課題名(英文) Endocrinological function of tetrodotoxin in the brain of pufferfish

研究代表者

天野 勝文 (Amano, Masafumi)

北里大学・海洋生命科学部・教授

研究者番号：10296428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：フグ毒テトロドトキシン(TTX)は有毒の天然フグ(クサフグ、コモンフグ、シヨウサイフグ、オキナワフグ)の脳内に検出されたが、無毒種のヨリトフグの脳内では検出限界以下であったことから、有毒フグの脳にはTTXが存在することがわかった。無毒養殖トラフグ稚魚へTTXを経口投与すると、ストレス系に関わる脳内の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンの遺伝子発現と血漿中のコルチゾル濃度が低下した。さらに、TTXは低塩分条件下において、淡水適応に関わるプロラクチンの分泌を促進するプロラクチン放出ペプチドの遺伝子発現を促進することも示唆された。以上より、TTXはフグの脳内で内分泌系を制御することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

フグ毒は食物連鎖でフグの体内(主に肝臓、皮膚)に蓄積することが知られている。本研究では、天然の有毒フグでは脳にもフグ毒が蓄積していることを明らかにした。さらに、無毒の養殖トラフグ稚魚にフグ毒を餌に混ぜて経口的に投与したところ、フグ毒はストレスに関与する脳内のホルモンの産生を抑制し、結果的に飼育下のストレス軽減に関わることがわかった。以上より、フグ毒はフグの脳内で内分泌系を制御することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Tetrodotoxin (TTX) is a potent neurotoxin in pufferfish and accumulates in pufferfish through the food chain. TTX was detected by LC/MS/MS method in the brain, liver, skin, and muscle of wild toxic marine pufferfish such as kusafugu, komonfugu, and okinawafugu. However, TTX was under detectable limit in the brain of non-toxic pufferfish such as yoritofugu, thereby indicating that wild toxic marine pufferfish generally accumulate TTX in the brain. TTX administered orally to the juveniles of hatchery-reared, non-toxic torafugu, decreased plasma cortisol concentrations, and mRNA expression of corticotropin-releasing hormone in the brain. Furthermore, under low salinity conditions, TTX administered orally to torafugu stimulated mRNA expression of prolactin-releasing peptide in the brain. In summary, these results indicate that the brain is the major organ accumulating TTX in the wild toxic marine pufferfish and that TTX in the brain regulates endocrinological function in pufferfish.

研究分野：水族生理学

キーワード：フグ毒 テトロドトキシン 内分泌系 脳ホルモン

## 1. 研究開始当初の背景

「フグはなぜ毒を持つのか？」は、長く研究者を魅了あるいは翻弄してきた、水産学的にも水圏生命科学的にも重要な「問い」である。残念ながら、完全な答えは未だ得られていない。フグは自らフグ毒(テトロドトキシン; TTX)を産生するのではなく、TTX産生バクテリアを含む餌を摂取することで毒化する。この説は、養殖フグはTTXを持たないこと、および、天然フグの毒量には同種であっても個体差・地域差が大きいことから支持される。これらの知見は同時に、フグ毒はフグの生命維持には必須ではないことも示している。我々は、フグの体内でのTTX蓄積が被食回避に役立つことを初めて定量的に示し、フグのTTX蓄積の生態学的意義を明らかにした(文献[1])。

「ふぐ料理」は伝統的な日本の食文化である。喫食の安全性の観点から、魚種別・部位別の毒性が古くから詳しく調べられてきたが、可食部ではない頭部(脳)については調べられてこなかったことは当然かもしれない。ところが、有毒トラフグの脳にTTXが存在することを研究分担者の阪倉と高谷らが2013年に発表した(文献[2])。現在では、神奈川県や大阪府などで「ふぐ取扱いに関する条例」が改正され、脳の除去も「ふぐ処理」として扱われることになっている。したがって、トラフグ以外の(とくに食用の)フグの脳にもTTXが広く存在するか否かについては水産食品衛生学の重要な研究課題であるが、研究は進んでいない。

有毒トラフグの脳にTTXが存在するという事実は、水圏生命科学にも重要な研究課題を提供する。我々は、無毒のトラフグ稚魚にTTXを経口投与するとTTXがすぐに脳に取り込まれて有毒天然魚が示す恐怖反応(新規環境に晒された際に底質に潜る行動)を呈することを認め、脳内のTTXが神経系に作用することを示した(文献[1])。

脳は神経系の中枢であるだけでなく、内分泌系の中枢でもある。内分泌系は、脳(視床下部)下垂体標的器官系から構成される。視床下部に存在するニューロンで視床下部ホルモンが産生され、それが下垂体を通して標的器官を制御することで多様な生理機能を発揮する。たとえば、ストレス応答にはCRH(副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン)、性成熟にはGnRH(生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン)、体色調節にはMCH(メラニン凝集ホルモン)が重要である。我々は、水産重要種を含むさまざまな魚種の視床下部ホルモンについても精力的に研究してきた(文献[3][4])。無毒トラフグ稚魚にTTXを経口投与すると、成長が促進することと魚どうしの噛み合いが減少することも見出している。これは脳内においてTTXが、成長に関わる視床下部ホルモンとストレスに関わる視床下部ホルモンに作用した結果であると解釈することができるが、詳細は不明であった。

### 文献

[1] Sakakura Y, Takatani T, Nakayasu J, Yamazaki H, Sekiyama K (2017) Administration of tetrodotoxin protects artificially-raised juvenile tiger puffer *Takifugu rubripes* from predators. *Fisheries Science*, 83, 191-198.

[2] Okita K, Takatani T, Nakayasu J, Yamazaki H, Sakiyama K, Ikeda K, Arakawa O, Sakakura Y (2013) Comparison of the localization of tetrodotoxin between wild pufferfish *Takifugu rubripes* juveniles and hatchery-reared juveniles with tetrodotoxin administration. *Toxicon*, 71, 128-133.

[3] Amano M (2010) Reproductive biology of salmoniform and pleuronectiform fishes with special reference to gonadotropin-releasing hormone (GnRH). *Aqua-BioScience Monographs* 3, 39-72.

[4] Takahashi A, Mizusawa K, Amano M (2014) Functional diversity of melanocortins and melanin-concentrating hormone: evolution from classical body color change. *Aqua-BioScience Monographs*, 7, 1-46.

## 2. 研究の目的

トラフグがフグ毒テトロドトキシン(TTX)を脳内に保有することを示した我々の研究成果を足がかりとして、「フグでは脳に存在するTTXが脳ホルモンを介して内分泌系を制御する」という仮説を立て、その検証に挑戦した。まず、フグ科魚類の脳に一般にTTXが存在するか否かを、液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS/MS)で精査した。次に、無毒養殖トラフグを実験モデルとして、TTX投与毒化魚と対照無毒魚における主要な視床下部ホルモンの遺伝子発現量を網羅的に比較して、TTXが視床下部ホルモンを介して内分泌系に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) フグ科魚類の脳におけるTTXの探索

天然有毒トラフグの脳にTTXが存在することを研究分担者の阪倉と高谷らが2013年に発表した。本研究では、有毒フグの脳に一般的にTTXが存在するか否かを解明することを目的とした。実験には以下の8種類の天然フグ科魚類、および体内にTTXを保有することが知られているツムギハゼについて調べた。各フグの毒性については、Noguchi and Arakawa (2008, *Marine Drugs*, 6, 220-242)に準じた。

クサフグ *Takifugu alboplumbeus* (長崎県大村湾, 5個体) [猛毒種]

クサフグ *Takifugu alboplumbeus* (東京湾, 3個体) [猛毒種]

コモンフグ *Takifugu poecilonotus* (長崎県大村湾, 3個体) [猛毒種]

シヨウサイフグ *Takifugu snyderi* (神奈川県江ノ島(釣り), 5個体) [猛毒種]

ショウサイフグ *Takifugu snyderi* (神奈川県江ノ島(地引網), 3個体)[猛毒種]  
オキナワフグ *Chenonodon patoca* (沖縄県西表島, 5個体)[猛毒種]  
アカメフグ *Takifugu chrysops* (東京湾, 1個体)[強毒種]  
ヨリトフグ *Sphoeroides pachygaster* (東シナ海(トロール網), 4個体)[無毒種]  
シロサバフグ *Lagocephalus spadiceus* (神奈川県江ノ島(地引網), 3個体)[無毒種]  
クロサバフグ *Lagocephalus gloveri* (神奈川県江ノ島(地引網), 1個体)[無毒種]  
ツムギハゼ *Yongeichthys criniger* (沖縄県西表島, 5個体)[強毒種]

サンプルは氷冷麻酔後に魚体ごと-30℃で保存した。サンプルを流水で解凍後、脳、肝臓、皮膚、筋肉を摘出し、それぞれ2mLプラスチックチューブに入れた。0.1%酢酸(脳、筋肉: 500 µL, 肝臓、皮膚: 1500 µL)を加え、氷冷しながら超音波粉碎機でホモジナイズした(筋肉、肝臓、皮膚はあらかじめ解剖バサミで細切した)。その後、100℃にセットしたブロックヒーターで10分間加熱した後に氷水で急冷した。さらに遠心分離(4 × 15000rpm × 15分間)を行い、上清を採取した。以上の手順でTTXを抽出したサンプル中のTTX量をLC-MS/MSで測定した。TTX量はMU/g-tissueで表した。ちなみに、1MU(マウスユニット)は体重20gのマウスを30分間で斃死させる毒量と定義される。

## (2) トラフグにおいて TTX 経口投与が視床下部ホルモンに及ぼす影響

無毒養殖トラフグ稚魚に TTX を経口投与して毒化し、脳に蓄積した TTX が視床下部ホルモンの遺伝子発現に及ぼす影響を解明することを目的とした。視床下部ホルモンとして、ストレス応答に関わる CRH (副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン)、性成熟を促進する GnRH (生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン) および淡水適応に関与するプロラクチンの放出を促進するプロラクチン放出ペプチド (PrRP2) を対象とした。

無毒養殖トラフグ(体重  $2.5 \pm 0.5$ g)を TTX 含有有毒飼料(1g あたり 2.35~2.45 MU の TTX)を与える群(TTX 群)と無毒飼料のみを与える群(Control 群)の 2 群に分け、200 L 容黒色ポリエチレン製水槽に 20 尾ずつ収容し(各群 3 基)、塩分 34 ppt、水温 25℃下で 28 日間飼育した。TTX 群には有毒飼料と無毒飼料を 1 日に 1 回ずつ与え、Control 群には無毒飼料を 1 日に 2 回与えた。飼育終了時に、体長・体重、尾鰭欠損率を測定するとともに全個体から採血し、血漿を得た。さらに脳を無菌的に解剖し、RNA later 中で -80℃で保存した。常法通りに RNA を抽出し、さらに cDNA を合成した。

### CRH 遺伝子発現

トラフグ稚魚の下垂体における CRH と副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の組織学的相互関係を二重免疫組織化学で調べた。次に、CRH のリアルタイム定量 PCR (比較 Ct 法)を確立した。NCBI データベースからトラフグ CRH 遺伝子と  $\beta$ -actin 遺伝子の塩基配列を検索した。qPCR Primer&Probe Design Tool (ユーロフィンジェノミクス株式会社、東京)を用いてプライマーと TaqMan (Minor Groove Binder) MGB プローブをデザインした。リアルタイム定量 PCR は、TaqMan One Step PCR Master Mix Reagents Kit (Applied Biosystems)を用いて行った。 $\beta$ -actin を内部標準として相対 CRH 遺伝子発現量を比較 Ct 法で算出した。リアルタイム定量 PCR における CRH と  $\beta$ -actin の検量線から、PCR 増進効率を求めた。CRH と  $\beta$ -actin の両方とも PCR 効率がおおよそ 1 となり、両検量線も平行とみなすことができたので、本測定系の有効性が示された。この定量系を用いて、各サンプルの脳内相対 CRH 遺伝子発現量を測定した。

### GnRH および PrRP2 遺伝子発現

CRH の場合と同様に、GnRH1、GnRH2、GnRH3、PrRP2 のリアルタイム定量 PCR (比較 Ct 法)を確立し、各サンプルの脳内相対遺伝子発現量を測定した。

血漿中のコルチゾール濃度を時間分解蛍光免疫測定法で、グルコース濃度をグルコース C-テストワコーキット(和光純薬工業、大阪)で測定した。

## (3) トラフグにおいて TTX 経口投与と塩分が視床下部ホルモンに及ぼす影響

トラフグは沿岸で孵化し、稚魚期に塩分の低い汽水域へ移動する。天然トラフグ稚魚は脳に TTX を蓄積していると考えられる(文献[1])。一般に、淡水適応には下垂体前葉ホルモンのプロラクチンが関わる。視床下部ホルモンのプロラクチン放出ペプチド (PrRP2) はプロラクチンの放出を促進する。そこで、稚魚期の汽水域への移動における TTX の関与の有無を明らかにするために、無毒養殖トラフグ稚魚を用いて、TTX と塩分が脳における PrRP2 遺伝子発現に及ぼす影響を調べた。無毒養殖トラフグ稚魚を 4 群(無毒餌+塩分 1.7ppt, 無毒餌+塩分 34ppt, 有毒餌+塩分 1.7ppt, 有毒餌+塩分 34ppt)に分けて水温 25℃下で 7 日間飼育し、脳内 PrRP2 遺伝子発現量を比較した。

## (4) トラフグにおいて TTX 経口投与と塩分がストレス系と免疫系に及ぼす影響

(2) の実験結果より、TTX 経口投与(34 ppt, 28 日間)が CRH - ACTH-コルチゾール系を不活性化してストレスを軽減することが示唆された。ところで、TTX がトラフグの免疫賦活的な効果をもつことが示唆されている(本田ら, 2005)。そこで TTX がトラフグのストレスの緩和および免疫活性の向上に関与しているか否かを明らかにするために、TTX 経口投与および塩分がストレスの指標である血漿中のコルチゾール濃度とグルコース濃度、そして自然免疫の指標である血漿リゾチーム活性に及ぼす影響について検討した。

無毒養殖トラフグ稚魚( $77.87 \pm 0.74$  mm)を、TTX 含有有毒飼料(1g 当たり 2.35~2.45MU の TTX を含有)を与える群(TTX 群)と無毒飼料のみを与える群(Control 群)の 2 群、さらに塩分を 2 群(1.7ppt, 8.5ppt) の計 4 群に分け、水温 25℃、自然日長で 7 日間飼育した。その後、採血を行い、血漿を得た。

## 4. 研究成果

## (1) フグ科魚類の脳における TTX の探索

クサフグ *Takifugu alboplumbeus* (長崎県大村湾, 5 個体) [猛毒種]

全個体において脳を含むいずれの部位からも TTX が検出された。脳の TTX 濃度は、2.2~11.6 MU/g-brain であった。TTX は、肝臓、皮膚、筋肉においても検出された。肝臓の TTX 濃度は、脳と筋肉の TTX 濃度よりも有意に高かった。脳の TTX 濃度と肝臓の TTX 濃度、および、脳の TTX 濃度と筋肉の TTX 濃度との間にそれぞれ正の相関があった。

クサフグ *Takifugu alboplumbeus* (東京湾, 3 個体) [猛毒種]

全 3 個体中 2 個体の脳で 0.39~0.40 MU/g-brain の TTX が検出された。TTX は全 3 個体の肝臓と皮膚、2 個体の筋肉で検出された。

コモフグ *Takifugu poecilonotus* (長崎県大村湾, 3 個体) [猛毒種]

全 3 個体の脳で 0.18~0.42 MU/g-brain の TTX が検出された。TTX は全個体の肝臓と皮膚、2 個体の筋肉で検出された。

ショウサイフグ *Takifugu snyderi* (神奈川県江ノ島(釣り), 5 個体) [猛毒種]

全 5 個体中 4 個体の脳で 0.71~1.2 MU/g-brain の TTX が検出された。TTX は全 5 個体の肝臓、皮膚および筋肉でも検出された。

ショウサイフグ *Takifugu snyderi* (神奈川県江ノ島(地引網), 3 個体) [猛毒種]

全 3 個体中 2 個体の脳で 0.37~1.2 MU/g-brain の TTX が検出された。TTX は全個体の肝臓と皮膚、1 個体の筋肉で検出された。

オキナワフグ *Chenonodon patoca* (沖縄県西表島, 5 個体) [猛毒種]

全 5 個体の脳で 1.7~9.9 MU/g-brain の TTX が検出された。TTX は全 5 個体の肝臓、皮膚および筋肉でも検出された。脳の TTX 濃度は皮膚の TTX 濃度よりも有意に低かった。脳の TTX 濃度と筋肉の TTX 濃度との間に正の相関があった。

アカメフグ *Takifugu chrysops* (東京湾, 1 個体) [強毒種]

脳において 0.0748 MU/g-brain の TTX が検出された。肝臓、皮膚と筋肉でも TTX が検出された。

ヨリトフグ *Spherooides pachygaster* (東シナ海(トロール網), 4 個体) [無毒種]

全 4 個体において、脳だけでなく、肝臓、皮膚、筋肉でも TTX は検出限界(0.023 MU/mL)以下であった。

シロサバフグ *Lagocephalus spadiceus* (神奈川県江ノ島(地引網), 3 個体) [無毒種]

全 3 個体中 1 個体の脳において、0.80 MU/g-brain の TTX が検出された。TTX は全 3 個体の肝臓で検出されたが、皮膚および筋肉では全個体で検出限界(0.023 MU/mL)以下であった。

クロサバフグ *Lagocephalus gloveri* (神奈川県江ノ島(地引網), 1 個体) [無毒種]

脳の TTX は検出限界(0.023 MU/mL)以下であった。肝臓、皮膚、筋肉の TTX も検出限界(0.023 MU/mL)付近であった。

ツムギハゼ *Yongeichthys criniger* (沖縄県西表島, 5 個体) [強毒種]

全 5 個体の脳で 1.8~72.0 MU/g-brain の TTX が検出された。脳の TTX 濃度と肝臓の TTX 濃度、および、脳の TTX 濃度と皮膚の TTX 濃度との間にそれぞれ正の相関があった。

以上より、天然の有毒種では脳に TTX が蓄積することがわかった。さらに、無毒種でも脳に TTX が蓄積する可能性があることも示唆された。

## (2) トラフグにおいて TTX 経口投与が視床下部ホルモンに及ぼす影響

CRH 免疫陽性細胞体は視床下部に検出され、CRH 免疫陽性線維の一部は下垂体前葉の ACTH 細胞の近接に終末していたことから、CRH が ACTH を制御することが示された。

飼育実験では、TTX 経口投与によって、過密飼育ストレスに起因する噛み合いの指標である尾鱗欠損率が Control 群よりも低くなることを再確認した。相対 CRH 遺伝子発現量および血漿中のコルチゾール濃度は TTX 群で有意に低かった。血漿中グルコース濃度には、両群間に有意差はなかった。これらの結果から、無毒養殖トラフグ稚魚に TTX を経口投与すると CRH - ACTH - コルチゾール系(ストレス系)が不活性化することが示された。

GnRH1, GnRH2, GnRH3 および PrRP2 についても TTX 経口投与の影響を検討したところ、いずれの脳ホルモンの遺伝子発現に TTX の有意な影響はなかった。

## (3) トラフグにおいて TTX 経口投与と塩分が視床下部ホルモンに及ぼす影響

TTX 投与と塩分はともに PrRP2 遺伝子発現量に有意な影響を及ぼさなかった(二元配置分散分析,  $p=0.8119$ )

(TTX),  $p=0.3132$  (塩分)). しかし, 天然魚と同様に脳内に TTX が蓄積していると考えられる TTX 群においては, 1.7 ppt 下で 34 ppt 下よりも PrRP2 遺伝子発現量が有意に高かった.

#### (4) トラフグにおいて TTX 経口投与と塩分がストレス系と免疫系に及ぼす影響

血漿中コルチゾール濃度は, 8.5ppt と比較して 1.7ppt で有意に高かったが(二元配置分散分析,  $p=0.0035$ ), TTX の効果は有意ではなかった(二元配置分散分析,  $p=0.0650$ ). 血漿中グルコース濃度に TTX 投与と塩分は有意な影響を及ぼさなかった(二元配置分散分析,  $p=0.6199$  (TTX),  $p=0.1038$  (塩分)). 血漿リゾチーム活性は, Control 群と比べて TTX 群で有意に高かったが(二元配置分散分析,  $p=0.0229$ ), 塩分の効果は有意ではなかった(二元配置分散分析,  $p=0.6321$ ).

以上より, TTX は有毒フグの脳内に広く存在することが示された. さらに, TTX は脳内において内分泌系を制御することで, ストレス軽減などの生理機能を果たすことが示唆された. 今後は, 体内に取り込まれた TTX の脳までの輸送機構の解明が期待される.

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Amano M, Amiya N, Takaoka M, Sato H, Takatani T, Arakawa O, Sakakura Y	4. 巻 171
2. 論文標題 Tetrodotoxin functions as a stress relieving substance in juvenile tiger puffer Takifugu rubripes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxicon	6. 最初と最後の頁 54-61
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.toxicon2019.09.024.	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 Amano M, Kubota H, Kaneda H, Aoki D, Yamamori K	4. 巻 88
2. 論文標題 Toxicity of wild juvenile "komonfugu" Takifugu flavipterus in the Bay of Sanriku Coast, Tohoku Area, Northern Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Fisheries Science	6. 最初と最後の頁 75-81
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12562-021-01566-x	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 竹重璃世（長大院水環）・阿部満奈美・辻 瑠尉・天野勝文（北里大海洋） 高谷智裕・阪倉良孝（長大院水環）
2. 発表標題 フグ毒と塩分ストレスがトラフグ稚魚の浸透圧調節系と内分泌系に与える影響
3. 学会等名 令和3年度日本水産学会春季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天野勝文・高岡美波・阿見彌典子（北里大海洋）・佐藤はるか・高谷智裕・荒川 修・阪倉良孝（長大院水環）
2. 発表標題 無毒養殖トラフグ稚魚へのフグ毒投与がストレス系に及ぼす影響
3. 学会等名 日本水産学会（令和元年度秋季大会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹重璃世・高谷智裕・荒川 修・萩原篤志・阪倉良孝（長大院水環）・天野勝文（北里大海洋）・金子豊二（東大院農）
2. 発表標題 フグ毒と塩分ストレスがトラフグ稚魚の生残・成長・内分泌系に与える影響
3. 学会等名 日本水産学会（令和2年度春季大会）
4. 発表年 2020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
研究分担者	阪倉 良孝  (Sakakura Yoshitaka)  (20325682)	長崎大学・水産・環境科学総合研究科（水産）・教授   (17301)	
研究分担者	高谷 智裕  (Takatani Tomohiro)  (90304972)	長崎大学・水産・環境科学総合研究科（水産）・教授   (17301)	
研究分担者	水澤 寛太  (Mizusawa Kanta)  (70458743)	北里大学・海洋生命科学部・准教授   (32607)	

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