

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：32682

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K06474

研究課題名(和文) ヒト型精液モデルマウスから解明する新規・自然免疫システム

研究課題名(英文) The novel innate immune systems from human semen-model mice.

研究代表者

河野 菜摘子 (Kawano, Natsuko)

明治大学・農学部・専任准教授

研究者番号：00451691

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)：マウス子宮内では精子を殺すしくみが存在し、その作用から精子を保護するために精液タンパク質が存在する。本研究では、マウスの精液タンパク質をヒトのものに置き換えたマウスの作製に成功し、表現型解析によってこれらが機能的に相同であることを明らかにした。またマウス子宮内ではE2依存的に補体C3が合成・分泌されること、C3が精子に結合しC3bへと変換することを明らかにした。C3K0のメスマウスを使用したところ、精子の死滅率低下に加え、不妊のオスマウスからもわずかに産仔が得られた。この結果より、子宮においてC3は異物である精子を排除する機能に加えて、受精や発生に適した精子を選別している可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトの繁殖様式である体内受精には、女性因子と男性因子のバランスで成り立つ複雑さがある。社会問題となっている不妊症患者の中にも、卵や精子自体には異常がみられないが子供が得られないケースが多々ある。複雑な体内受精のしくみを少しでも明らかにすることで、不妊原因の究明ならびに、より自然な妊娠を可能にする治療法の開発が可能になる。本研究では、特にヒト精液タンパク質を大量に合成できるKIマウスの作製に成功した。このマウスを使用することで、ヒトではなかなか解析を進めることができない精液タンパク質の機能について進めることができた。もう少し研究を継続することで臨床現場にて活躍できる添加物の製造につながる。

研究成果の概要(英文)：We previously found that the mouse uterus contains spermicide and seminal plasma proteins neutralize it. In our research, we successfully generated KI mice in which the seminal proteins were replaced with human ones. The phenotypes of these mice revealed that these proteins have homologous functions between humans and mice. We also found that complement C3 is translated and secreted into the mouse uterus in an estrogen-dependent manner, and that C3 binds to sperm and is converted to C3b. In female mice with a C3 knockout, the spermicide effect of the uterus was reduced. Correspondingly, the litter size was increased in infertile male mice. These results suggest that uterine C3 may select sperm that are suitable for fertilization and development.

研究分野：実験動物科学

キーワード：精液 精囊 ヒト化マウス 自然免疫 補体 精子生存

1. 研究開始当初の背景

日本は世界で最も生殖補助医療 (ART) の行われている国であり、その成功率は世界で最も低いと言われている。ART とは体外で精子や卵を扱い、顕微鏡下でより良い精子・卵・胚の選別をすることにより、妊娠・出産効率を上げる技術である。しかしながら ART 効率が改善されず、少子化が大きな社会問題となっている背景には、女性のライフスタイルの変化だけではなく、哺乳類特有の体内受精に関する基礎研究ならびにヒトを対象とする研究が決定的に不足していることが原因である。「体内受精」という生殖様式では、感染のリスクを下げるため女性生殖器には病原体に対する免疫反応が厳密に存在するが、一方で胚や精子は免疫反応の対象となっはいけない免疫寛容のしくみがあるはずである。

2. 研究の目的

本研究では、生殖免疫における C3 とそれを制御する精液タンパク質の関係を、類を見ない『ヒト型精液を持つモデルマウス』を用いることで解明し、発生工学から生殖医療へ直結する知見の獲得ならびに新規な自然免疫機構を解明することを目的とする。子宮内で観察される活性化状態 C3(H₂O)が精子膜上のどの分子をターゲットとしているか同定し、それに対して精液タンパク質がどのように抗補体活性を有するのか、発生工学では類を見ない『ヒト型精液を持つモデルマウス』を用いることで、生殖研究者以外には興味を持たれていない精液成分が有する可能性 (自然免疫抑制、子宮内細菌叢のヒト型への変換) を追求するモデルとする。これによって、マウスを用いた発生工学の研究結果を臨床応用へ直結させることが可能となる。

3. 研究の方法

課題 1. ヒト型精液モデルマウスを用いた表現型解析

本研究で使用したヒト型精液モデルマウスは、ヒト精囊で高発現する Semg1/2 の遺伝子配列をプロモーターから KI したマウスになる。また KI 先のマウスゲノムにはあらかじめマウス精囊タンパク質 SVS2-6 を欠損したマウスを使用したため、マウス精囊タンパク質を欠損した上にヒト精囊タンパク質を合成できるマウスということになる。このマウスを使用して、どの程度ヒト精囊タンパク質を発現するのか、またそのマウスの妊孕性は変化するのかなど、作製したマウスの表現型について詳細に解析を行う。

課題 2. 生殖免疫における補体 C3 の機能解析

精囊タンパク質が存在しない場合、子宮内では精子が死滅すること、またその原因は補体 C3 であることが分かっている。本研究では補体 C3 がどのようなメカニズムで精子を殺しているのか解析を行う。またその上で精囊タンパク質はどのように C3 から精子を保護しているのか明らかにする。

4. 研究成果

課題 1. ヒト型精液モデルマウスを用いた表現型解析

初年度において、マウス型精液タンパク質を欠失した Svs2-6KO マウスの、Svs2-6 ゲノム領域に、ヒト BAC プラスミドに含まれる Semg1/2 のプロモーターを含むゲノム領域を挿入することに成功した。このような Semg KI マウスは 2 系統得ることができたため、それぞれの精囊分泌物を調べた。その結果、両方の系統ともに SEMG1 と SEMG2 のタンパク質が発現していることが確認された。

2 年目は、KI マウスにて妊孕性が回復したことが判明した。この結果より、アミノ酸配列が異なるタンパク質であるが機能的に相同であると言うことが可能となった。同時に、KI マウスの精囊では大量のヒト精液タンパク質 SEMG1/2 が存在することが明らかになった。ヒト精液タンパク質 SEMG1/2 は強塩基性のタンパク質であり、大腸菌や培養細胞でリコンビナントタンパク質の合成を行ってもほとんど回収できない。しかしこのマウスの精囊タンパク質を使うことによって高濃度のタンパク質が回収できた。

3 年目は、機能的に相同であるマウス SVS2 とヒト SEMG1 について詳細に解析した。その結果、マウス SVS2 は精子が持つプロテアーゼによってペプチド化し、そのペプチドが精子保護能を有すると考えられた。一方、ヒト SEMG1 はマウス精子のプロテアーゼではペプチド化しにくいこと、ヒト前立腺から分泌される PSA によって断片化されることが分かった。この機能相同な二つのタンパク質間に、活性化させる断片化メカニズムには種特異性があることが判明した。

4年目は、精子保護機能があると考えられたマウス SVS2 の断片化ペプチドを銀染で検出し、LC-MS/MS で断片を同定した。またこのアミノ酸情報を元にペプチド合成し、子宮内で機能している可能性のあるペプチド6種を入手した。

課題2．生殖免疫における補体 C3 の機能解析

初年度には、補体 C3 が精子表面に結合していることは確認できたが、一般的に活性化状態とされている C3b に変換している様子は観察されなかった。一方、C3 KO メスマウスを用いたところ、産仔がほとんど得られないと Svs2 KO オスマウスから子供を得ることができた。この結果から、メスの精子選別機能に補体 C3 が関わっていることは明らかとなった。

2年目は、ヒトの男性不妊モデルマウスを使用し、C3KO メスマウスと交配させたところ、わずかではあるが産仔が得られた。さらに子宮には産仔数以上の着床痕が見られることが明らかとなった。この結果は、子宮内に C3 が存在しないことによって、通常なら受精しない精子が卵と受精することを示している。さらに着床痕のみが見られ、産仔とはならなかったことから、受精はするがその多くは流産している可能性が示された。この結果より、子宮内にて C3 は精子を殺すと同時に、正常な胚発生を行えるメリットのある精子を選抜しているともいえる。

3年目は、ウエスタンブロットの検出方法を改良することによって、精子に結合した10分をピークに C3 が C3b に活性化している状態を検出することができた。精子が死滅する3時間培養時には C3b がさらに分解されていたため、ウエスタンブロットで検出されなかったことが明らかとなった。

4年目は、子宮内液中の C3 がマウス精嚢タンパク質 SVS2 と強い相互作用を有することが明らかとなった。この結果より、体内では C3 は精子に結合する前に SVS2 と結合していると考えられ、これによって精子が殺されるリスクが軽減していると想像された。しかし C3 の活性化経路については思うように研究が進まなかった。これまでに報告されている補体研究のほとんどはヒト・in vitro 実験で構成されており、実験材料や実験結果が本研究であるマウス子宮には当てはまらなかった。一方、細菌への反応とは別に、子宮内液が精子を殺す作用は安定的に観察され、Factor B が殺精子作用に参与すると考えられた。一般的な補体経路ではない「副経路」をつかって雌は精子を選抜している可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Sato Ban, Kanai Seiya, Sakaguchi Daiki, Yajima Kodai, Matsumoto Yu, Morohoshi Kazunori, Kagaya Shinji, Izumo Nobuo, Ichinose Minoru, Kang Woojin, Miyado Mami, Miyado Kenji, Kawano Natsuko	4. 巻 14
2. 論文標題 Suppressive Role of Lactoferrin in Overweight-Related Female Fertility Problems	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 938 ~ 938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14050938	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 Tateno Hiroyuki, Tamura Nakano Miwa, Kusakabe Hirokazu, Hirohashi Noritaka, Kawano Natsuko, Yanagimachi Ryuzo	4. 巻 88
2. 論文標題 Sperm acrosome status before and during fertilization in the Chinese hamster (<i>Cricetulus griseus</i>), and observation of oviductal vesicles and globules	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 793 ~ 804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mrd.23547	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 Morohoshi Kazunori, Yamazaki Takeo, Kito Keiji, Sato Ban, Kang Woojin, Hibino Taku, Yoshida Manabu, Yoshida Kaoru, Iwamoto Teruaki, Yamada Mitsutoshi, Miyado Kenji, Kawano Natsuko	4. 巻 148
2. 論文標題 Identification of an antibacterial polypeptide in mouse seminal vesicle secretions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 103436 ~ 103436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2021.103436	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 Miyuki Shindo, Hideki Tsumura, Kenji Miyado, Woojin Kang, Natsuko Kawano, Tomoko Yoshida, Maki Fukami, and Mami Miyado	4. 巻 2021
2. 論文標題 Similar responsiveness between C57BL/6N and C57BL/6J mouse substrains to superovulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 microPublication Biology	6. 最初と最後の頁 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.17912/micropub.biology.000375	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 KOBAYASHI Shohei, KAWANO Natsuko, MIYADO Kenji, OHTA Ryo, AKIMOTO Takahiro, HATAKEYAMA Taichi, KAWAGUCHI Maiko	4. 巻 84
2. 論文標題 Effects of tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate on epididymal sperm parameters in adult male rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 153 ~ 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.21-0046	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 Kang Woojin, Harada Yuichirou, Yamatoya Kenji, Kawano Natsuko, Kanai Seiya, Miyamoto Yoshitaka, Nakamura Akihiro, Miyado Mami, Hayashi Yoshiki, Kuroki Yoko, Saito Hidekazu, Iwao Yasuhiro, Umezawa Akihiro, Miyado Kenji	4. 巻 100
2. 論文標題 Extra-mitochondrial citrate synthase initiates calcium oscillation and suppresses age-dependent sperm dysfunction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 583 ~ 595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0353-3	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 Sakaguchi Daiki, Miyado Kenji, Iwamoto Teruaki, Okada Hiroshi, Yoshida Kaoru, Kang Woojin, Suzuki Miki, Yoshida Manabu, Kawano Natsuko	4. 巻 21
2. 論文標題 Human Semenogelin 1 Promotes Sperm Survival in the Mouse Female Reproductive Tract	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3961 ~ 3961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21113961	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 Kamiya Junki, Kang Woojin, Yoshida Keiichi, Takagi Ryota, Kanai Seiya, Hanai Maito, Nakamura Akihiro, Yamada Mitsutoshi, Miyamoto Yoshitaka, Miyado Mami, Kuroki Yoko, Hayashi Yoshiki, Umezawa Akihiro, Kawano Natsuko, Miyado Kenji	4. 巻 21
2. 論文標題 Suppression of Non-Random Fertilization by MHC Class I Antigens	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8731 ~ 8731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21228731	査読の有無 無
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 Miyuki Shindo, Hideki Tsumura, Kenji Miyado, Woojin Kang, Natsuko Kawano, Tomoko Yoshida, Maki Fukami, Mami Miyado	4. 巻 -
2. 論文標題 Similar responsiveness between C57BL/6N and C57BL/6J mouse substrains to superovulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 microPublication Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.17912/micropub.biology.000375.	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 Sasaki Keita, Shiba Kogiku, Nakamura Akihiro, Kawano Natsuko, Satouh Yuhkoh, Yamaguchi Hiroshi, Morikawa Motohiro, Shibata Daisuke, Yanase Ryuji, Jokura Kei, Nomura Mami, Miyado Mami, Takada Shuji, Ueno Hironori, Nonaka Shigenori, Baba Tadashi, Ikawa Masahito, Kikkawa Masahide, Miyado Kenji, Inaba Kazuo	4. 巻 2
2. 論文標題 Calaxin is required for cilia-driven determination of vertebrate laterality	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 226-226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0462-y	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 Gurumurthy Channabasavaiah B., Sato Masahiro, Nakamura Ayaka, Inui Masafumi, Kawano Natsuko, Islam Md Atiqul, Ogiwara Sanae, Takabayashi Shuji, Matsuyama Makoto, Nakagawa Shinichi, Miura Hiromi, Ohtsuka Masato	4. 巻 14
2. 論文標題 Creation of CRISPR-based germline-genome-engineered mice without ex vivo handling of zygotes by i-GONAD	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Protocols	6. 最初と最後の頁 2452 ~ 2482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41596-019-0187-x	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 Shindo Miyuki, Inui Masafumi, Kang Woojin, Tamano Moe, Tingwei Cai, Takada Shuji, Hibino Taku, Yoshida Manabu, Yoshida Kaoru, Okada Hiroshi, Iwamoto Teruaki, Miyado Kenji, Kawano Natsuko	4. 巻 20
2. 論文標題 Deletion of a Seminal Gene Cluster Reinforces a Crucial Role of SVS2 in Male Fertility	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4557 ~ 4557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20184557	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 Kang Woojin, Harada Yuichirou, Yamatoya Kenji, Kawano Natsuko, Kanai Seiya, Miyamoto Yoshitaka, Nakamura Akihiro, Miyado Mami, Hayashi Yoshiki, Kuroki Yoko, Saito Hidekazu, Iwao Yasuhiro, Umezawa Akihiro, Miyado Kenji	4. 巻 100
2. 論文標題 Extra-mitochondrial citrate synthase initiates calcium oscillation and suppresses age-dependent sperm dysfunction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 583 ~ 595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0353-3	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 Miyado Mami, Kang Woojin, Kawano Natsuko, Miyado Kenji	4. 巻 11
2. 論文標題 Microexosomes versus exosomes: Shared components but distinct structures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 31 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2019.04.013	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 Kang Woojin, Ishida Eri, Amita Mitsuyoshi, Tatsumi Kuniko, Yonezawa Hitomi, Yohtsu Miku, Katano Daiki, Onozawa Kae, Kaneko Erika, Iwasaki Wakako, Naito Natsuko, Yamada Mitsutoshi, Kawano Natsuko, Miyado Mami, Sato Ban, Saito Hidekazu, Saito Takakazu, Miyado Kenji	4. 巻 14
2. 論文標題 Trehalose Suppresses Lysosomal Anomalies in Supporting Cells of Oocytes and Maintains Female Fertility	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2156 ~ 2156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14102156	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 Shimada Tomohiro, Murayama Rie, Mashima Tomoki, Kawano Natsuko, Ishihama Akira	4. 巻 168
2. 論文標題 Regulatory role of CsuR (YiaU) in determination of cell surface properties of Escherichia coli K-12	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiology	6. 最初と最後の頁 1166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/mic.0.001166	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11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤 里奈, 坂口 大樹, 今泉 明音, 紀藤 圭治, 吉田 薫, 吉田 学, 宮戸 健二, 河野 菜摘子
2. 発表標題 メスの子宮内免疫における補体タンパク質C3の関与
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松下稜, 松本悠, 日比野拓, 宮戸健二, 河野菜摘子
2. 発表標題 シリアンハムスター卵を用いた種認識関連因子の同定
3. 学会等名 第90回 日本動物学会 大阪大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 紙谷惇樹, 山本真穂, 大道裕, 後藤彩子, 日比野拓, 河野菜摘子
2. 発表標題 ナマズ目コリドラスの独特な繁殖様式Sperm drinkingにおける精囊分泌タンパク質の探索
3. 学会等名 第90回 日本動物学会 大阪大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本真穂, 紙谷惇樹, 幸田正典, 安房田智司, 後藤彩子, 河野菜摘子
2. 発表標題 ナマズ目コリドラスにおける精囊タンパク質の同定
3. 学会等名 日本動物学会関東支部74回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀧 涼平、吉田 薫、野澤 亮、黒川大輔、幸塚久典、宇田川澄生、河野菜摘子、吉田 学
2. 発表標題 クサフグにおける精巢の比較トランスクリプトーム解析による精子運動開始関連遺伝子の網羅的な探索
3. 学会等名 日本動物学会関東支部74回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安井佑太郎、松下稜、紙谷惇樹、後藤彩子、宮戸健二、河野菜摘子
2. 発表標題 卵の種認識機構に関わるMHC遺伝子の探索
3. 学会等名 日本動物学会関東支部74回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 志村潤、吉田学、吉田薫、宮戸健二、河野菜摘子
2. 発表標題 マウス精囊タンパク質SVS2が精子生存へおよび影響
3. 学会等名 第41回日本アンドロロジー学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本 真穂、紙谷 惇樹、安房田 智司、幸田 正典、河野 菜摘子
2. 発表標題 独特な繁殖様式Sperm Drinkingを行うナマズ目コリドラスの分子メカニズム
3. 学会等名 第93回 日本動物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本 悠、兼森 芳紀、大塚 正人、吉田 学、宮戸 健二、河野 菜摘子
2. 発表標題 Slc5a4a KOマウスは精子形成異常により妊孕性が低下する
3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤伴、諸星和紀、宮戸健二、千葉智樹、河野菜摘子
2. 発表標題 プロテアソーム関連因子PA200及びECPASはマウス精子形成に必須である
3. 学会等名 第75回 日本動物学会関東支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 砂本真人、志村潤、諸星和紀、佐藤伴、河野菜摘子
2. 発表標題 マウス子宮内液に含まれるプロテアーゼの探索
3. 学会等名 第75回 日本動物学会関東支部大会
4. 発表年 2023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	宮戸 健二 (Miyado Kenji) (60324844)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・細胞医療研究部・室長 (82612)	

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