

令和 4 年 9 月 5 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07657

研究課題名（和文）腫瘍微小環境における抗体産生の役割

研究課題名（英文）The role of humoral immunity in tumor microenvironment

研究代表者

城田 英和 (Shirota, Hidekazu)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：50451555

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：腫瘍微小環境において様々な免疫細胞、免疫活性化・抑制分子が関わっていることが明らかになりそれらをターゲットにした新規分子標的治療薬開発が進められている。腫瘍細胞に対して内因性に産生される腫瘍特異的抗体が、腫瘍微小環境に与える影響を Fc RIIB 欠損マウスで検討した。Fc RIIB 欠損マウスでは、マクロファージが抗原抗体複合体の刺激により活性化され腫瘍微小環境が変化していた。これにより細胞性免疫、液性免疫がともに強く誘導され、腫瘍の増大が抑制された。本研究により内因性の腫瘍特異的抗体は Fc RIIB を介して抑制性の腫瘍微小環境形成に関与してい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

腫瘍微小環境において様々な免疫細胞、免疫活性化・抑制分子が関わっていることが明らかになりそれらをターゲットにした新規分子標的治療薬開発が進められている。腫瘍細胞に対して内因性に産生される腫瘍特異的抗体が、腫瘍微小環境に与える影響を Fc RIIB 欠損マウスで検討した。本研究により内因性の腫瘍特異的抗体は Fc RIIB を介して抑制性の腫瘍微小環境形成に関与していることが示唆された。この経路は新たな治療標的となる可能性があり今後の創薬において免疫療法の優れたターゲットになることが示唆された。今後、ヒトへの検証が必要と考える。

研究成果の概要（英文）：Various immune cells are recruited in the tumor microenvironment. It is well established that cellular immune responses, such as cytotoxic or suppressive activities, play an important role in regulating tumor growth and metastasis. However, the contribution of humoral immune responses against tumors is poorly understood. Fc receptors constitute critical elements for the up- or downregulation of immune responses through immune complexes. Here, we examined the potential role of the inhibitory Fc receptor, Fc RIIB, in tumor immunity using a mouse model. Our findings indicated that tumor-specific antibodies are induced in tumor-bearing mice and control tumor immunity. Fc RIIB deletion improved both cellular and humoral immunity against tumors and delayed tumor growth. These findings indicated that spontaneous antibodies against tumors create a suppressive tumor microenvironment through Fc RIIB signaling, thus suggesting an attractive therapeutic target for cancer immunotherapy.

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：腫瘍 免疫 T細胞 Fcレセプター 抗体

## 1. 研究開始当初の背景

腫瘍微小環境には慢性的な炎症により多種多様な免疫細胞が誘導されている。これらには腫瘍の排除に働く抗腫瘍免疫細胞とそれを抑制する抑制性免疫細胞が存在する。腫瘍の排除においては細胞障害性 T 細胞が中心的な役割を果たしている。CD 陽性 T 細胞が、腫瘍抗原を T 細胞受容体により認識することで、活性化細胞障害性 T 細胞となる。活性化した細胞障害性 T 細胞は IFN 依存性に Granzyme B、Perforin などの細胞障害性物質を放出する。一方で、制御性 T 細胞 (regulatory T cells) や腫瘍随伴マクロファージ (tumor-associated macrophage)、骨髄由来抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cells: MDSC) といった抑制性免疫細胞は抑制性サイトカインの分泌や免疫抑制分子の発現を介して、活性化した免疫細胞を抑制する。過去の報告では、大腸癌や胃癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌など複数の癌で腫瘍内に浸潤している CD8 陽性 T 細胞の数が良好な予後と関連していることが示されている。一方で、これらを抑制する TAM や MDSC の腫瘍内への浸潤は不良な予後や転移と関連していることも示されている。生体内において、抑制性免疫細胞は免疫応答を調整し、自己の組織への障害を防ぐために重要な役割を果たしている。抗原の侵入に対して、免疫細胞は互いを活性化しあうことで短時間に強い免疫応答を誘導することができる。しかし、免疫細胞の過剰な活性化や活性化状態の持続は自己の組織への障害も引き起こす危険性がある。そのため、抑制性免疫細胞は活性化した細胞を抑制し、バランスを調整している。また、免疫細胞自体も活性化に伴い抑制性シグナルを自己に伝達する分子を表出させる。例えば、活性化した T 細胞は PD-1 や CTLA-4 などを出し、抑制を受ける。このように腫瘍細胞は自己の組織への障害を防ぐためのシステムを利用し、腫瘍微小環境を抑制的に維持することで抗腫瘍免疫を回避している。腫瘍免疫において細胞性免疫が関与しているのと同様に、獲得免疫のもう一つの構成要素である液性免疫も腫瘍免疫に関与している。過去の報告では、がん患者の血液中に腫瘍特異的抗体が検出されることが示されている。しかしながら、産生された腫瘍特異的抗体が腫瘍微小環境で果たす役割は十分には明らかにされていない。抗体はその構造の違いにより 5 つのクラスに大別される。これらに対応する抗原の種類や抗原への親和性、分泌される部位などがそれぞれ異なっている。抗体の機能は中和、オプソニン化、補体活性化、抗原抗体複合体の形成など多岐にわたるが、これらの機能は抗体のクラスあるいはサブクラスによって異なっている。このように液性免疫は、抗原の種類や場所ごとに抗体を使い分けて生体防御にはたっている。抗体に蛋白分解酵素を作用させると抗原結合部のある Fab 領域と結晶化が可能な Fc 領域に分解される。抗原と結合した抗体はこの Fc 領域に結合する Fc 受容体を介して免疫細胞に認識される。Fc 受容体は樹状細胞、マクロファージ、単球、B 細胞といった抗原提示細胞のみならず好中球、好酸球、好塩基球といった多岐にわたる免疫細胞上に発現していることが知られている。Fc 受容体の主な働きは 2 つに大別される。1 つ目は細胞に活性化あるいは抑制性のシグナルを伝達することである。2 つ目は抗原提示細胞での抗原抗体複合体の取り込み促進である。このうち Fc R1IB のみが抑制性シグナルを伝え、他の Fc 受容体は活性化シグナルを伝える。抑制性シグナルは ITIM と呼ばれる部位を、活性化シグナルは ITAM と呼ばれる部位を介して伝達される。マクロファージや樹状細胞ではこれらの活性化型 Fc 受容体と抑制性 Fc 受容体が共発現しており、バランスを取り合いながら自身の活性を調節している。先述したようにがん患者では腫瘍細胞に対して腫瘍特異的抗体が産生されることが知られている。腫瘍特異的抗体が産生されると、腫瘍微小環境で抗原抗体複合体を形成することが想定される。しかしながら、形成された抗原抗体複合体が腫瘍細胞に対してどのような免疫応答をもたらしめているのかについては解明されていない。本研究では、Fc R1IB の欠損マウスを用いて、内因性の腫瘍特異的抗体とそれにより形成される抗原抗体複合体が腫瘍微小環境に与える影響を検討した。

## 2. 研究の目的

本研究は、内因性の腫瘍特異的抗体とそれにより形成される抗原抗体複合体が腫瘍微小環境に与える影響を、抑制性 Fc 受容体である Fc R1IB の欠損マウスを用いて解明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

腫瘍細胞に対して腫瘍微小環境に与える影響を野生型と Fc R1IB 欠損マウスで検討した。マウスに腫瘍細胞を皮下移植し腫瘍の増大を計測、また内因性に産生される腫瘍特異的抗体の血中濃度、腫瘍内の免疫細胞の解析、遺伝子の発現量を解析した。

## 4. 研究成果

免疫は多彩なメカニズムを用いて病原体や腫瘍細胞などの異物を排除するシステムである。Fc 受容体は異物に結合した抗体を認識し、シグナル伝達や抗原提示細胞への異物の取り込みに関与する。この Fc 受容体には細胞内ドメインの違いにより活性化受容体と抑制性受容体が存在し、それらがバランスを取りながら免疫細胞の活性をコントロールしている。しかしながら、これらが腫瘍微小環境でどのような働きをしているかは明らかにされていなかった。本研究は腫瘍細胞に対する内因性の腫瘍特異的抗体が Fc R1IB を介

して抑制性の免疫環境形成に関与している可能性を示した初めての報告である。がん患者で腫瘍に対する抗体が産生されることは広く知られている。我々の腫瘍移植モデルのマウス実験においても、移植後 7 日目頃から腫瘍特異的抗体が産生され始め、経時的な増加を認めた。これは獲得免疫が形成される時期とほぼ一致しており、通常の病原体と同様に腫瘍細胞が異物と認識されることを示している。また、血液中に産生された抗体は腫瘍組織にも到達し沈着していることが免疫組織学的検討により示された。我々の行った腫瘍移植モデルの検討では、移植から 9 日目頃までの早期には Fc RIIIB 欠損マウスと野生型マウスとの間で腫瘍の増大に差は認めなかった。しかしながら、移植から 12 日目以降になると Fc RIIIB 欠損マウスの腫瘍増大は野生型マウスに比べて緩徐になった。腫瘍特異的抗体が産生され始める時期からやや遅れて腫瘍増大が緩徐になっていることから、内因性の腫瘍特異的抗体が Fc RIIIB を介して腫瘍に影響を与えている可能性が考えられた。抗腫瘍免疫において重要な役割を果たす細胞障害性 T 細胞は IFN 依存性に抗腫瘍作用を発揮することが知られている。我々の検討では Fc RIIIB 欠損マウスで脾臓における腫瘍特異的 T 細胞の増加と腫瘍内に浸潤する CD8 陽性 T 細胞の増加を認めた。腫瘍内では細胞障害性 T 細胞のエフェクターである Granzyme B や IFN 産生を誘導する遺伝子群の CXCL10 や NOS2、T 細胞の活性化に関係する IL-1 や IL-6 の増加を認めた。これらの結果から腫瘍内に浸潤した CD8 陽性 T 細胞は腫瘍の排除に働いていた可能性が示唆された。腫瘍微小環境には T 細胞以外にマクロファージや MDSC といった骨髄由来免疫細胞が存在し、抑制性の免疫環境を形成している。我々の検討では Fc RIIIB の欠失で T 細胞の浸潤が増加したが、同時に骨髄由来細胞の浸潤も増加していた。骨髄由来細胞であるマクロファージは抗原提示や ADCC、T 細胞の機能調節などに関与している。一般に腫瘍内のマクロファージは TAM と呼ばれ、T 細胞を抑制する性質を持っている。過去の報告では、腫瘍内のマクロファージを活性化させると腫瘍微小環境が抗腫瘍免疫優位に誘導されることが示されている。我々が腫瘍内のマクロファージをセルソーターにより分離し遺伝子発現を調べたところ、Fc RIIIB 欠損マウスのマクロファージは活性化の指標としての IL-1、抗原提示に重要である MHC class II や共刺激分子の CD40、CD86、IFN 誘導遺伝子である CXCL10、NOS2 などの発現が増加していた。これらは成熟した活性化マクロファージで発現が増加することが知られているものであった。一方で、抑制性マクロファージで増加するとされる TGF は野生型マウスとの差は認めなかった。これら結果から Fc RIIIB の欠失は腫瘍微小環境のマクロファージを成熟した活性化マクロファージに変化させ、T 細胞を活性化させた可能性が示唆された。過去の報告では Fc RIIIB が自己免疫疾患の発症と関連することが示されている。例えば、マウスでは Fc RIIIB の欠失や遺伝子のプロモーター領域の変異があると SLE や CIA、Goodpasture 症候群様の自己免疫疾患が自然発症あるいは容易に誘導される。また、ヒトではプロモーター領域の遺伝子多型や遺伝子のアレル多型が SLE の発症や重症度に関わっている。腫瘍微小環境では自己免疫を防ぐシステムが抗腫瘍免疫からの回避に利用されていることが知られており、本研究の結果から Fc RIIIB も自己免疫疾患の発症予防だけではなく、抑制性の腫瘍微小環境形成に関与していることが明らかとなった。現在、臨床で治療標的とされている PD-1 や CTLA-4 も元々は自己免疫の抑制機能を持つ分子として報告された分子である。また多くの抑制性分子が免疫療法のターゲットとして研究、開発が行われている。このことから Fc RIIIB も治療標的となりうると思われる。本研究はマウスの腫瘍移植モデルを使用しており、単純にヒトに当てはめることはできない。しかしながら、Fc RIIIB はマウスとヒトに共通して存在し自己免疫疾患に関与する分子である。このことからヒトにおいても Fc RIIIB を介したシグナルの阻害は本研究と同様の変化をもたらす可能性が考えられる。また PD-1 や CTLA-4 がエフェクター細胞である細胞障害性 T 細胞に発現し抑制するのに対して、Fc RIIIB は細胞障害性 T 細胞を活性化させる抗原提示細胞に発現し抑制を行っている。すなわち Fc RIIIB は液性免疫がマクロファージの抗原提示、サイトカイン放出を介して細胞性免疫を活性化する経路の上流に位置するといえる。したがって作用点の異なる Fc RIIIB の阻害と PD-1 や CTLA-4 の阻害の併用は、より強力であり腫瘍特異的な抗腫瘍免疫を誘導できる可能性が考えられる。抗体薬との関連では、治療効果の減弱に Fc RIIIB が関与している可能性が指摘されている。また、マウスモデルの実験ではあるが、抗 CD 20 抗体の rituximab や抗 HER2 抗体の trastuzumab と Fc RIIIB 阻害薬の併用が治療効果を増強することが報告されている。今後、Fc RIIIB の阻害が他の免疫療法や抗体薬に与える影響についても検討を行っていく必要があると考える。本研究により、内因性に産生された腫瘍特異的抗体は、Fc RIIIB を介して抑制性の腫瘍微小環境を形成していることが示唆された。この経路は新たな治療標的となる可能性がある

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10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 Hiraide S, Komine K, Sato Y, Ouchi K, Imai H, Saijo K, Takahashi M, Takahashi S, Shiota H, Takahashi M, Ishioka C.	4. 巻 25
2. 論文標題 Efficacy of modified FOLFOX6 chemotherapy for patients with unresectable pseudomyxoma peritonei.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 774-781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01592-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 -
1. 著者名 Imai H, Saijo K, Komine K, Yoshida Y, Sasaki K, Suzuki A, Ouchi K, Takahashi M, Takahashi S, Shiota H, Takahashi M, Ishioka C.	4. 巻 0
2. 論文標題 Antibiotics Improve the Treatment Efficacy of Oxaliplatin-Based but Not Irinotecan-Based Therapy in Advanced Colorectal Cancer Patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hindawi Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1701326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/1701326.	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 Yusuke Hiratsuka, Takayuki Oishi, Mitsunori Miyashita, Tatsuya Morita, Jennifer W Mack, Masahiro Takahashi, Hidekazu Shiota, Kazunori Otsuka, Chikashi Ishioka, Akira Inoue	4. 巻 10
2. 論文標題 Patients' understanding of communication about palliative care and health condition in Japanese patients with unresectable or recurrent cancer: a cross-sectional survey	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Palliat Med	6. 最初と最後の頁 2650-2661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/apm-20-2045.	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 K. Takahashi, E. Ishibashi, T. Kubo, Y. Harada, H. Hayashi, M. Kano, Y. Shimizu, H. Shiota, Y. Mori, M. Muto, C. Ishioka, H. Dosaka-Akita, H. Matsubara, H. Nishihara, N. Sueoka-Aragane, S. Toyooka, A. Hirakawa, U. Tateishi, S. Miyake, S. Ikeda	4. 巻 99
2. 論文標題 A phase 2 basket trial of combination therapy with trastuzumab and pertuzumab in patients with solid cancers harboring human epidermal growth factor receptor 2 amplification (JUPITER trial)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 e21457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000021457.	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 城田英和, 小峰啓吾.	4. 巻 47
2. 論文標題 がんゲノム医療中核拠点病院と連携の取り組み.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 1149-1152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 城田英和	4. 巻 27
2. 論文標題 エキスパートパネル運営上の課題.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 39-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Imai H, Saijo K, Komine K, Otsuki Y, Ohuchi K, Sato Y, Okita A, Takahashi M, Takahashi S, Shirota H, Takahashi M, Ishioka C.	4. 巻 11
2. 論文標題 Antibiotic therapy augments the efficacy of gemcitabine-containing regimens for advanced cancer: a retrospective study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Manag Res.	6. 最初と最後の頁 7953-7965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/CMAR.S215697.	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 Kasahara Y, Shirota H, Umegaki S, Ishioka C.	4. 巻 68
2. 論文標題 Contribution of Fc receptor IIB to creating a suppressive tumor microenvironment in a mouse model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Immunother.	6. 最初と最後の頁 1769-1778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-019-02413-w.	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 Saijo K, Imai H, Ouchi K, Okada Y, Sato Y, Komine K, Takahashi M, Takahashi S, Shirota H, Takahashi M, Ishioka C.	4. 巻 248
2. 論文標題 Therapeutic Benefits of Ipilimumab among Japanese Patients with Nivolumab-Refractory Mucosal Melanoma: A Case Series Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tohoku J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 37-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.248.37.	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 Komine K, Shirota H.	4. 巻 46
2. 論文標題 Interinstitutional Collaboration for Molecular Tumor Boards	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho.	6. 最初と最後の頁 626-629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Umegaki S, Shirota H, Ishioka C.
2. 発表標題 Herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir-mediated apoptotic tumor cells induce anti-tumor immunity.
3. 学会等名 AACR Virtual Annual Meeting . (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 城田英和
2. 発表標題 がんゲノム医療の現状と実際
3. 学会等名 第52回日本臨床分子形態学会総会・学術集会 . (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 城田英和
2. 発表標題 がんゲノム医療の現状と実際.
3. 学会等名 第53回福島造血幹細胞移植治療研究会.(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 城田英和
2. 発表標題 がんゲノム医療の最新情報～当院での消化器癌を含む癌腫別治療提案について～.
3. 学会等名 T-CORE college 2021(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 城田英和
2. 発表標題 がんゲノム医療について.
3. 学会等名 小児血液・がんセミナー in 東北.(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 城田英和
2. 発表標題 がんゲノム医療について.
3. 学会等名 第53回東北脳腫瘍研究会.(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅垣翔, 城田英和, 石岡千加史
2. 発表標題 TGF-beta blockade enhances the immunotherapeutic effect of CpG DNA in cancer
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅垣翔, 城田英和, 石岡千加史
2. 発表標題 HSVtk遺伝子導入がん細胞を用いた生体内のアポトーシス細胞に対する免疫応答の解析
3. 学会等名 第53回制癌剤適応研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅垣翔, 城田英和, 石岡千加史
2. 発表標題 CpG ODN と TGF 阻害剤を併用する新規がん免疫療法の開発.
3. 学会等名 第52回制癌剤適応研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠原佑記, 城田英和, 石岡千加史
2. 発表標題 網羅的遺伝子発現解析による 進行・再発大腸癌の免疫学的特徴の検討
3. 学会等名 第2回腫瘍内科医交流セミナー・福岡
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠原佑記, 城田英和, 石岡千加史
2. 発表標題 Prospective study of susceptibility to Pembrolizumab based on gene expression profile in metastatic colorectal cancer .
3. 学会等名 JSMO/ASCO Young Oncologist Workshop 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笠原佑記, 城田英和, 石岡千加史.
2. 発表標題 Contribution of Fc R11B to creating a suppressive tumor microenvironment .
3. 学会等名 平成30年度先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会 . 滋賀県
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠原佑記, 城田英和, 石岡千加史.
2. 発表標題 Contribution of Fc R11B to creating a suppressive tumor microenvironment .
3. 学会等名 第151回東北大学加齢医学研究所集談会 . 仙台
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 城田英和
2. 発表標題 がんゲノム医療の現状と実際
3. 学会等名 日本歯科放射線学会 第232回関東地方会・第40回北日本地方会・第28回合同地方会 . (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 城田英和
2. 発表標題 がんゲノム医療の課題 連携の課題
3. 学会等名 令和3年度全国がんプロ協議会・ゲノム医療部会。(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 城田英和
2. 発表標題 東北大学病院におけるがんゲノム医療の試み.
3. 学会等名 第35回関越がんフォーラム。(招待講演)
4. 発表年 2022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