

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：37111
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2019～2023
課題番号：19K08638
研究課題名（和文）PPFE（上葉優位型肺線維症）の多面的研究

研究課題名（英文）Multidimensional study of PPFE

研究代表者

石井 寛 (Ishii, Hiroshi)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：60398146

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：われわれは、上葉優位型肺線維症（PPFE）52症例の臨床・画像・病理所見の解析結果、これらのデータをもとにした診断基準案、この診断基準案の検証結果を英文論文として発表した。その後、PPFEにおける肺動脈の病理学的特徴、有望な血清バイオマーカーになりうる物質、PPFEの病理組織像における肺胞虚脱の機序、PPFEの肺病理組織像のまとめ、予後予測モデル、胸郭扁平の進行、抗線維化薬の限定的効果、診断前の病変の存在、家族発症例、体重減少と予後に関する研究を論文として発表した。さらに今年度は、二酸化炭素分圧と予後、2つの臨床診断基準の比較など、それぞれ英文論文として発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

われわれは、指定難病の特発性間質性肺炎の一亜型として令和6年度に新たに加わった上葉優位型肺線維症（PPFE）に関して約10年間研究に取り組んできた。多くの臨床・画像・病理所見の解析結果をもとにした臨床診断基準案、この診断基準案の検証結果を英文論文として世界に発表した。その後、有望な血清バイオマーカーになりうる物質、PPFEにおける肺胞虚脱の機序、予後予測モデル、胸郭扁平の進行、抗線維化薬の限定的効果、診断前の病変の存在、体重減少や二酸化炭素分圧と予後に関する研究などを報告し、病態解明に向けた一助になったと考える。

研究成果の概要（英文）：We presented the results of our analysis of clinical, imaging and pathological findings in 52 cases of upper lobe predominant pulmonary fibrosis (PPFE), proposed diagnostic criteria based on these data, and reported the results of validation of these proposed diagnostic criteria. Subsequently, we reported the pathological features of pulmonary arteries in PPFE, promising serum biomarkers for PPFE, the mechanism of alveolar collapse in the histopathology of PPFE, and a summary of pulmonary histopathology in PPFE. In addition, we made prognostic models for PPFE, and reported the progression of thoracic flattening, limited effect of antifibrotic agents, presence of pre-diagnostic lesions, familial cases, and the studies on weight loss and prognosis. Finally, this year, we published papers on partial pressure of carbon dioxide and prognosis, and on a comparison of two clinical diagnostic criteria for PPFE.

研究分野：びまん性肺疾患

キーワード：びまん性肺疾患 肺線維症 間質性肺炎

1. 研究開始当初の背景

近年間質性肺炎は高齢化社会に伴って患者数が増加しており、多くの病型が知られている。それらのうち、原因が特定されているものや予後不良の指定難病である特発性肺線維症 (IPF: idiopathic pulmonary fibrosis) については治療法が開発されている。一方で、pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE: 別名 上葉優位型肺線維症) は稀な病型の間質性肺炎で、報告されている臨床研究は小規模にとどまっており、治療法や予後について一定の見解が得られていない。IPF のように進行する症例も多く、有効な治療法がない難治性疾患である。

2. 研究の目的

本研究では、PPFE 症例を生理学的、病理学的、放射線学的など多面的な解析を行うことによって臨床像の全容を把握し、さらに患者検体を用いて有望なバイオマーカーなどを探索して、有効な治療と予後の改善へつながる道筋を探求することを目的とした。

3. 研究の方法

全容が分からず治療も無い PPFE に対して、大規模な検証によって臨床的な全容を把握するとともに、身体所見、呼吸生理学、病理学、放射線学的な特徴とその変化を解析し、PPFE の疾患全容を把握する。またそれらの臨床情報および臨床検体を用い、基礎研究を交えて多面的に解析を行った。

4. 研究成果

われわれは、上葉優位型肺線維症 (PPFE) 52症例の臨床・画像・病理所見の解析結果 (Respir med. 2018;141 190-197)、これらのデータをもとにした診断基準案 (Respir investing. 2019;57(4) 312-320)、この診断基準案の検証結果 (J Clin Med. 2020;9(11):3761) を英文論文として発表した。その後、PPFEにおける肺動脈の病理学的特徴 (Sci Rep. 2020;10(1):306)、有望な血清バイオマーカーになりうる物質 (Respir Med. 2020;171:106077)、PPFEの病理組織像における肺胞虚脱の機序 (Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2020;37(2):212-217)、PPFEの肺病理組織像のまとめ (Histol Histopathol. 2021;36(3):291-303)、予後予測モデル (Respir res. 2021;22(1) 215)、胸郭扁平の進行 (Respir Investig. 2022;60(2):293-299)、抗線維化薬の限定的効果 (Respir Investig. 2022;60(4):562-569)、診断前の病変の存在 (ERJ Open Res. 2022;8(2):00548-2021)、家族発症例 (Respir Med and Res. 2022;82: 100954)、体重減少と予後 (Respir Med and Res. 2022;83:100980) に関する研究を論文として発表した。さらに今年度は、二酸化炭素分圧と予後 (Respir Investig. 2023;61(4) 379-386)、2つの臨床診断基準の比較 (Respir Med and Res. 2023; 84:101046) など、それぞれ英文論文として発表した。

また現在、国内多施設による共同研究として 200 例以上の症例が集積され、上記血清バイオマーカーの測定や原因遺伝子検索を進めている。

< 発表した関連論文 >

1. Pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed by multidisciplinary discussions in Japan. Ishii H, Watanabe K, Kushima H, Baba T, Watanabe S, Yamada Y, Arai T, Tsushima K, Kondoh Y, Nakamura Y, Terasaki Y, Hebisawa A, Johkoh T, Sakai F, Takemura T, Kawabata Y, Ogura T; Tokyo Diffuse Lung Disease Study Group. Respir Med. 2018 Aug;141:190-197.
2. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a histological background of autoimmune diseases. Kinoshita Y, Watanabe K, Ishii H, Kushima H, Hamasaki M, Fujita M, Nabeshima K. Virchows Arch. 2019 Jan;474(1):97-104.
3. Chronic Pulmonary Aspergillosis with Pleuroparenchymal Fibroelastosis-like Features. Kushima H, Ishii H, Kinoshita Y, Fujita M, Watanabe K. Intern Med. 2019 Apr 15;58(8):1137-1140.

4. The upward shift of hilar structures and tracheal deviation in pleuroparenchymal fibroelastosis. Ishii H, Kinoshita Y, Kushima H, Ogura T, Watanabe K. *Multidiscip Respir Med*. 2019 Mar 7;14:10.
5. Criteria for the diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A proposal. Watanabe K, Ishii H, Kiyomi F, Terasaki Y, Hebisawa A, Kawabata Y, Johkoh T, Sakai F, Kondoh Y, Inoue Y, Azuma A, Suda T, Ogura T, Inase N, Homma S; Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases in Japan. *Respir Investig*. 2019 Jul;57(4):312-320.
6. Lower-lobe predominant pleuroparenchymal fibroelastosis. Kinoshita Y, Watanabe K, Ishii H, Kushima H, Nabeshima K. *Pathol Int*. 2019 Sep;69(9):536-540.
7. The similarities and differences between pleuroparenchymal fibroelastosis and idiopathic pulmonary fibrosis. Ishii H, Kinoshita Y, Kushima H, Nagata N, Watanabe K. *Chron Respir Dis*. 2019 Jan-Dec;16:1479973119867945.
8. Remodeling of the pulmonary artery in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Kinoshita Y, Ishii H, Kushima H, Johkoh T, Yabuuchi H, Fujita M, Nabeshima K, Watanabe K. *Sci Rep*. 2020 Jan 15;10(1):306.
9. Role of alveolar collapse in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Kinoshita Y, Ishii H, Kushima H, Fujita M, Nabeshima K, Watanabe K. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020;37(2):212-217.
10. Serum latent transforming growth factor- β binding protein 4 as a novel biomarker for idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Kinoshita Y, Ikeda T, Kushima H, Fujita M, Nakamura T, Nabeshima K, Ishii H. *Respir Med*. 2020 Sep;171:106077.
11. The pathogenesis and pathology of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Kinoshita Y, Ishii H, Nabeshima K, Watanabe K. *Histol Histopathol*. 2021 Mar;36(3):291-303.
12. Physiological Criteria Are Useful for the Diagnosis of Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis. Ikeda T, Kinoshita Y, Ueda Y, Sasaki T, Kushima H, Ishii H. *J Clin Med*. 2020 Nov 22;9(11):3761.
13. Alveolar Epithelial Denudation Is a Major Factor in the Pathogenesis of Pleuroparenchymal Fibroelastosis. Zaizen Y, Tachibana Y, Kashima Y, Bychkov A, Tabata K, Otani K, Kinoshita Y, Yamano Y, Kataoka K, Ichikado K, Okamoto M, Kishaba T, Mito R, Nishimura K, Yamasue M, Nabeshima K, Watanabe K, Kondoh Y, Fukuoka J. *J Clin Med*. 2021 Feb 24;10(5):895.
14. A proposed prognostic prediction score for pleuroparenchymal fibroelastosis. Kinoshita Y, Ikeda T, Miyamura T, Ueda Y, Yoshida Y, Kushima H, Fujita M, Ogura T, Watanabe K, Ishii H. *Respir Res*. 2021 Jul 30;22(1):215.
15. Severe and progressive platythorax disproportionate to lung fibrosis: A rare variant of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Ikeda T, Kinoshita Y, Ueda Y, Sasaki T, Kushima H, Ishii H. *Respir Med Case Rep*. 2021 Mar 19;33:101395.
16. Platythorax progresses with lung involvement in pleuroparenchymal fibroelastosis. Ikeda T, Kinoshita Y, Miyamura T, Ueda Y, Yoshida Y, Kushima H, Ishii H. *Respir Investig*. 2022 Mar;60(2):293-299.
17. Limited efficacy of nintedanib for idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Kinoshita Y, Miyamura T, Ikeda T, Ueda Y, Yoshida Y, Kushima H, Ishii H. *Respir Investig*. 2022 Jul;60(4):562-569.
18. Lung involvement during the prediagnostic phase of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Miyamura T, Kinoshita Y, Kushima H, Mukae H, Ishii H. *ERJ Open Res*. 2022 May 9;8(2):00548-2021.
19. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Kinoshita Y, Kushima H, Ishii H. *BMJ Case Rep*. 2022 Jul 5;15(7):e251483.

20. Familial pleuroparenchymal fibroelastosis: an entity to be recognized. Kinoshita Y, Utsunomiya T, Koide Y, Wada K, Ueda Y, Yoshida Y, Kushima H, Ishii H. *Respir Med and Res.* 2022 82: 100954.
21. Changes in body weight reflects disease progression in pleuroparenchymal fibroelastosis. Kinoshita Y, Ishii H, et al. *Respir Med and Res.* 2022; 83 100980-100980.
22. Partial pressure of carbon dioxide levels reflect disease severity in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Kinoshita Y, Ishii H, et al. *Respir Investig.* 2023; 61(4) 379-386.
23. Comparative study of the two diagnostic criteria for idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. Kinoshita Y, Ishii H, et al. *Respir Med and Res.* 2023 ;84 101046-101046.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kinoshita Yoshiaki, Utsunomiya Takuhide, Kushima Hisako, Ishii Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Bilateral pneumothoraces with apical consolidations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respirology Case Reports	6. 最初と最後の頁 e01066 ~ e01066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rcr2.1066	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 Kinoshita Yoshiaki, Utsunomiya Takuhide, Koide Yohei, Wada Kenji, Ueda Yusuke, Yoshida Yuji, Kushima Hisako, Ishii Hiroshi	4. 巻 83
2. 論文標題 Changes in body weight reflect disease progression in pleuroparenchymal fibroelastosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine and Research	6. 最初と最後の頁 100980 ~ 100980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resmer.2022.100980	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 Kinoshita Yoshiaki, Utsunomiya Takuhide, Koide Yohei, Wada Kenji, Ueda Yusuke, Yoshida Yuji, Kushima Hisako, Ishii Hiroshi, Miyamura Takuto, Matsuzaki Miwako	4. 巻 82
2. 論文標題 Familial pleuroparenchymal fibroelastosis: an entity to be recognized	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine and Research	6. 最初と最後の頁 100954 ~ 100954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resmer.2022.100954	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 Kinoshita Yoshiaki, Kushima Hisako, Ishii Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Case Reports	6. 最初と最後の頁 e251483 ~ e251483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bcr-2022-251483	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 Kinoshita Yoshiaki, Miyamura Takuto, Ikeda Takato, Ueda Yusuke, Yoshida Yuji, Kushima Hisako, Ishii Hiroshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Limited efficacy of nintedanib for idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 562 ~ 569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2022.03.001	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 Kinoshita Yoshiaki, Miyamura Takuto, Ikeda Takato, Ueda Yusuke, Yoshida Yuji, Kushima Hisako, Ishii Hiroshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Limited efficacy of nintedanib for idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 562 ~ 569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2022.03.001	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 Miyamura Takuto, Kinoshita Yoshiaki, Kushima Hisako, Mukae Hiroshi, Ishii Hiroshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Lung involvement during the prediagnostic phase of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ERJ Open Research	6. 最初と最後の頁 00548 ~ 2021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/23120541.00548-2021	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 Kinoshita Yoshiaki, Ikeda Takato, Miyamura Takuto, Ueda Yusuke, Yoshida Yuji, Kushima Hisako, Fujita Masaki, Ogura Takashi, Watanabe Kentaro, Ishii Hiroshi	4. 巻 22
2. 論文標題 A proposed prognostic prediction score for pleuroparenchymal fibroelastosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Research	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) 10.1186/s12931-021-01810-z	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 Ikeda Takato, Kinoshita Yoshiaki, Miyamura Takuto, Ueda Yusuke, Yoshida Yuji, Kushima Hisako, Ishii Hiroshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Platythorax progresses with lung involvement in pleuroparenchymal fibroelastosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 293 ~ 299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2021.09.010	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 Ikeda Takato, Kinoshita Yoshiaki, Ueda Yusuke, Sasaki Tomoya, Kushima Hisako, Ishii Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Physiological Criteria Are Useful for the Diagnosis of Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3761 ~ 3761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9113761	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 Kinoshita Yoshiaki, Ikeda Takato, Kushima Hisako, Fujita Masaki, Nakamura Tomoyuki, Nabeshima Kazuki, Ishii Hiroshi	4. 巻 171
2. 論文標題 Serum latent transforming growth factor- binding protein 4 as a novel biomarker for idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 106077 ~ 106077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2020.106077	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 Yoshiaki Kinoshita, Hiroshi Ishii, Hisako Kushima, Masaki Fujita, Kazuki Nabeshima, Kentaro Watanabe	4. 巻 37
2. 論文標題 Role of alveolar collapse in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis	6. 最初と最後の頁 212-217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.36141/svdld.v37i2.9981	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 Kinoshita Yoshiaki, Ishii Hiroshi, Kushima Hisako, Johkoh Takeshi, Yabuuchi Hidetake, Fujita Masaki, Nabeshima Kazuki, Watanabe Kentaro	4. 巻 10
2. 論文標題 Remodeling of the pulmonary artery in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 306-306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-57248-3	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, Ishii H, Kiyomi F, Terasaki Y, Hebisawa A, Kawabata Y, Johkoh T, Sakai F, Kondoh Y, Inoue Y, Azuma A, Suda T, Ogura T, Inase N, Homma S; Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases in Japan.	4. 巻 57
2. 論文標題 Criteria for the diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A proposal.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 312, 320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2019.02.007	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 該当する

1. 著者名 Kinoshita Y, Watanabe K, Ishii H, Kushima H, Hamasaki M, Fujita M, Nabeshima K	4. 巻 474
2. 論文標題 Pleuroparenchymal fibroelastosis as a histological background of autoimmune diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 97, 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-018-2473-3	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 該当する

1. 著者名 Ishii H, Kinoshita Y, Kushima H, Nagata N, Watanabe K	4. 巻 16
2. 論文標題 The similarities and differences between pleuroparenchymal fibroelastosis and idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chronic Respiratory Disease	6. 最初と最後の頁 1, 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1479973119867945	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 該当する

1. 著者名 Kinoshita Y, Ishii H, Kushima H, Johkoh T, Yabuuchi H, Fujita M, Nabeshima K, Watanabe K	4. 巻 10
2. 論文標題 Remodeling of the pulmonary artery in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-57248-3	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 該当する

〔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 木下義晃
2. 発表標題 特発性PPFEにおける動脈血二酸化炭素分圧の臨床的意義
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池田貴登, 上田裕介, 佐々木朝矢, 木下義晃, 串間尚子, 石井 寛
2. 発表標題 特発性上葉優位型肺線維症の新診断基準の有用性と問題点の検証
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木下義晃, 串間尚子, 藤田昌樹, 鍋島一樹, 石井 寛
2. 発表標題 特発性PPFEにおけるlatent transforming growth factor- binding protein 4 (LTBP-4) : 新規バイオマーカーの可能性
3. 学会等名 Pneumo Forum
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
研究協力者	木下 義晃 (Kinoshita Yoshiaki)		

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