

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：24303

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22516

研究課題名（和文）マウスコホートモデル系による環境と生体の時間的不適合の解明

研究課題名（英文）Analysis of circadian misalignment using Mouse Cohort Model

研究代表者

八木田 和弘（Yagita, Kazuhiro）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：90324920

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：現代社会は、自然の環境周期から逸脱した生活が当たり前となったことで、生活パターンと自分の体内時計との不適合が生じやすくなっている。このような環境時間と体内時計の不適合は、多くの疾患の発症リスク増加につながる概日リズム障害を引き起こす。しかし、これらの疫学的エビデンスを裏付ける因果関係はほぼ未解明であり、その病態メカニズム解明は医学的に重要なテーマであるのみならず社会的要請も強い。本研究では、マウスを用いた長期間にわたる明暗環境攪乱（シフトワークモデル）により、寿命の短縮や肝臓におけるNALFD、免疫老化の促進などのその表現型（病態）を再現し、病態解析プラットフォームを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物には最適な状況を維持する普遍的なメカニズムがあり、その一つが体内時計による生体リズムによる恒常性維持機構です。単に睡眠覚醒リズムや自律神経リズムなどを生み出す仕組みというよりは、全身の細胞の代謝秩序など生命維持に必須の原理を担うメカニズムが体内時計です。不規則な生活による恒常性破綻の原理解明のため、本研究では環境（明暗周期）の攪乱が様々な疾患発症を再現する動物モデル系を構築しました。本研究により、交替勤務などによる健康問題の本格的な予防法開発が可能になります。

研究成果の概要（英文）：Modern society characterized by a 24/7 lifestyle leads to misalignment between environmental cycles and endogenous circadian rhythms. Persisting circadian misalignment leads to deleterious effects on health and healthspan. However, the underlying mechanism remains not fully understood. Here, we subjected adult, wild-type mice to distinct chronic jet-lag paradigms named “mouse cohort model”, which showed that long-term circadian misalignment induced significant early mortality. We observed enhanced steatohepatitis with infiltration of inflammatory cells. The investigation of senescence-associated immune cell subsets from the spleens and mesenteric lymph nodes revealed an increase in PD-1+CD44high CD4 T cells as well as CD95+GL7+ germinal center B cells, indicating that the long-term circadian misalignment exacerbates immune senescence and consequent chronic inflammation.

研究分野：環境生理学、時間生物学

キーワード：概日リズム 生体リズム 体内時計 時計遺伝子 シフトワーク 未病制御 慢性炎症 免疫老化

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

体内時計の分子機構に関する研究は近年大きく進み、2017年には体内時計研究にノーベル賞が与えられた。一方で、ノーベル委員会は、体内時計のメカニズム研究の進展の一方でその知見が社会にほとんど還元できていない現状にも言及した。さらに Nature 誌でも「この30年間の概日時計の分子機構研究の進展にもかかわらず、この知見を人々の健康にどう活用すれば良いのか未だに理解できていない (Nature, 551, p33, 2017)」と指摘されている。我々は、概日リズム研究の社会還元が進まないのは、ヒトを対象とした疫学研究で示された相関関係を因果性の証明につなげるメカニズム研究が非常に少なく、社会還元に必要な科学的エビデンスが欠落していることである。本研究では、リアルワールドの要請から解くべき科学的課題を再定義するという「リバーズ・トランスレーショナル研究」として研究計画をデザインした。特に、ヒトを対象とした研究で様々な社会的ストレスなどの複合的要因を排除することは不可能なため、本研究のようなマウスコホート研究は、純粋に「環境と生体の時間的不適合」の実態を解明するためには極めて有用な研究モデル系になると考えている。

これまで、申請者は概日リズムの分子機構、とくに全身の細胞に備わる体内時計の生理的意義について研究を進めてきた。なかでも、ES細胞など多能性幹細胞に体内時計が備わっていないことを発見し、体内時計と細胞分化が共役関係にあることを世界で初めて発見 (PNAS, 2010; PNAS, 2014)、さらに個体発生過程における概日リズム成立と体内時計の形成の関係性を明らかにした (PNAS, 2017) といった「細胞から個体へ」という方向性の研究で成果を上げてきた。これに対し、概日リズムの本質的な生理機能である「環境と生体の時間的適応」のメカニズムはほとんど分かっておらず、「外部環境から細胞へ」という逆向きの情報入力 of 生理的意義と分子メカニズムの解明無くして体内時計の真の理解には至らないと考え、本研究を着想した。

## 2. 研究の目的

グローバル化に伴う都市機能の24時間化やスマホの普及といったIT化により、現代社会は、長い進化によって獲得した体内時計の前提である「地球環境」から大きく逸脱したライフスタイルとなっている。このような光環境と体内時計の不適合は、全身の様々な生理機能に大きな影響を及ぼし、多くの疾患の発症リスク増加につながっている。例えば体内時計と環境周期の不適合を引き起こしやすいシフトワーカーを対象とした疫学研究では、睡眠障害のみならず、気分障害、循環器疾患、脳血管疾患、糖尿病、生理不順や不妊、乳がんや前立腺癌等の発症リスクを有意に上昇させることが明らかになっている。このように、現在、24時間社会に伴う環境と生体の時間的不適合がもたらす健康問題が喫緊の社会的課題となっている。しかし、これらの疫学的エビデンスを裏付ける因果関係はほぼ未解明であり、その病態メカニズム解明は医学的に重要なテーマであるのみならず社会的要請も強い。本研究では、マウスを用い、長期間にわたる明暗環境攪乱(シフトワークモデル)が生体に及ぼす影響を前向き観察研究で捉え、その表現型(病態)の背景にあるメカニズムの解明を目指す。

## 3. 研究の方法

上記の目的達成のために計画している研究方法は、マウスを用いて環境と生体の時間的不適合の長期的影響を探索し、その病態メカニズム解明につなげる「マウスコホート研究モデル系」を基盤とする。申請者は、これまでに、このモデル系の妥当性を検討するパイロット研究を進めてきた。具体的には、行動リズムが明暗周期に全く同調できない「同調不全条件」と行動リズムが明暗環境に同調できている「同調可能条件」という異なる2つのシフト条件を設定し、実際に約20ヶ月にわたりマウスの飼育観察を行った。

<条件1> : 対照群 (12時間明期、12時間暗期、シフトなし)

<条件2> : Advance 群 (4日ごとに8時間ずつ明暗周期を前倒し、同調不全条件)

<条件3> : Delay 群 (7日ごとに8時間ずつ明暗周期を後ろ倒し、同調適応条件)

マウスは明暗周期の前倒しの方が、後ろ倒しのシフトよりも新たな光環境に同調するのに時間が必要である。事前のパイロット研究において Advance 群は行動リズムが明暗周期の変化に適応できず同調不全状態が長期間継続することを確認している。一方、Delay 群はシフト後速やかに明暗周期に再同調し長期間の観察でも同調不全をきたす個体はほとんどない。隔週で体重変化を計測するとともに、一部のマウスについては輪回し行動を指標とした観察および発光レポーターを指標とした時計遺伝子の発現リズム観察を行い、各条件での体内時計の状態を確認する。このような「マウスコホート研究モデル系」を用い、1)「マウスコホート研究」による環境と生体の時間的不適合によって生じる個体レベルの影響(病態)を探索(観察研究)、2)その病態の背景にある生命機能を特定(生理機能解析・組織学的解析)そして、3)環境と生体の時間的不適合によって生じる生命機能のリプログラミング機構を担う分子を解析し概日リズム障害の分子病態メカニズムを解明する(網羅的遺伝子発現解析・分子生物学的解析)。これらを体系的に遂行し、環境と生体の時間的不適合の分子機構として「概日リズム障害」のリバース・トランスレショナル研究によるアプローチを確立する。

#### 4. 研究成果

ヒトの疫学研究で常に強調される排除できない交絡因子による limitation は、概日リズム障害の病態理解に基づく未病制御実現を困難にする障壁の一つであり、体系的ロジックの構築を妨げている。そこで、我々は、まずヒトの疫学研究で結論づけられている「交替制勤務と疾患リスクとの関連」が、他の交絡因子に起因するのか、あるいは本当に概日時計の不全状態のみによって再現できるのか、を検証するモデル系を構築した。野生型マウスを厳密にコントロールされた生活環境条件下に置き、光のオン・オフのタイミングのみが異なる明暗シフト(Chronic Jet-Lag)条件に暴露して約2年間にわたって観察する、マウスの前向き観察研究を実施した。

異なる2種類の明暗シフト条件を用意し、対照群として規則正しい明暗周期と合わせて3種類の明暗条件でマウスを長期にわたり観察した。Chronic Jet-Lag 条件のうち一つは7日ごとに8時間位相後退する Delay 条件(DEL)であるが、3日程度で再同調できる条件であり比較的適応可能な Chronic Jet-Lag 条件である。もう一つは4日ごとに8時間位相前進する Advance 条件(ADV)であり、この条件では元々再同調しにくい位相前進を頻繁に繰り返すことで、行動リズムが明暗周期に同調できず概日時計が恒常的に不全状態にある条件となっている。この2種類の Chronic Jet-Lag 条件群および対照群について、生後12週齢から85週間にわたって観察を続けた。その結果、驚くべきことに、ADV 条件群において有意な寿命の短縮が見られた。この結果は、週齢、性別、食餌、光以外の環境、そして遺伝的背景まで共通の条件下で、明暗周期のみを変化させた環境攪乱によって個体機能の恒常性破綻が実際に生じうることを明確に示したものである。しかも、さらに重要なことに、同調適応が比較的可能な光環境条件である DEL 条件群では、対照群と比較して寿命に有意な差は認められなかった。また、ADV 群は DEL 群と比較しても有意に寿命が短縮していた。

これまでの先行研究では、明暗シフトや24時間から大きく外れた周期による概日時計の攪乱が寿命に影響することについては、これまでショウジョウバエでは報告があるものの、マウスで長期にわたる複数の Chronic Jet-Lag 条件による寿命の比較を行った研究は報告されていなかった。いずれにしても我々のマウスコホート系で注目する慢性的な概日時計と環境時間の不適合による病態とは異なるものと考えている。

そこで、我々の Chronic Jet-Lag 条件によるマウスコホート系によって生じる恒常性破綻の実態を明らかにするため、肝臓および腎臓を用いた RNA-seq による網羅的遺伝子発現解析を行った。特に、予断を挟まずにこれらのマウスに生じている病態を探索するため、RNA-seq データを用いて対照群と ADV 群との比較において顕著に変化している生理機能や病態と関連する遺伝子ネットワークの抽出を試みた。KEGG Orthology データベースを利用した俯瞰的パスウェイ/モジュール解析ツールである FuncTree KEGG Pathway Analysis による解析の結果、肝臓においても腎臓においても、85週間の Chronic Jet-Lag 条件群において免疫疾患・免疫系関連パスウェイが有意に活性化していることがわかった。ADV 条件群の肝臓および腎臓の RNA-seq データを用いたパスウェイ解析から免疫恒常性の破綻が予測されたため、実際に病理組織学的解析によって検証したところ、肝臓組織において脂肪滴の沈着と巣状の炎症細胞浸潤像が散見された。また、RNA-seq データから ADV 条件群のマウス肝臓において Acta2, Col1a1, Lum などの線維化と関連する遺伝子の有意な発現上昇が認められた。これらの結果から、ADV 条件群のマウス肝臓では脂肪沈着を伴う軽度の持続する炎症の存在が強く示唆され、Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) あるいは Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) 様の病態が存在していることが明らかとなった。

さらに、肝臓組織で見られた慢性炎症所見の維持成立に関連する病態メカニズムとして、RNA-seq 解析で予測された免疫恒常性破綻に注目し詳細な解析を行った。具体的

には、脾臓および腹腔リンパ節からリンパ球を採取し FACS による免疫表現型解析を行ったところ、ADV 条件群では PD-1<sup>+</sup>CD44<sup>high</sup>CD4 T 細胞(老化関連 T 細胞)や IL-17A<sup>+</sup>Th17 細胞の有意な増加が認められた<sup>11</sup>。PD-1 陽性 T 細胞など老化関連 T 細胞の増加は正常な老齢マウスでも見られるが、ADV 条件群ではこの加齢制変化が促進されている可能性が示唆される。また、ヘルパー T 細胞の中でも Th17 細胞は自己免疫疾患の病態形成に密接に関与することが知られている。このような老化関連 T 細胞や Th17 細胞の増加は、獲得免疫応答能の低下、炎症性素因の増大、自己免疫リスクの増大、という3つの兆候に特徴づけられる免疫老化 (immunosenescence) と呼ばれる免疫細胞の加齢制変化に見られるもので、慢性的な長期にわたる概日時計と環境時間の不適合が免疫老化を促進させ慢性炎症の亢進をもたらしていることを示唆している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 1. Kim HK, Lee SY, Koike N, Kim E, Wirianto M, Burish MJ, Yagita K, Lee HK, Chen Z, Chung JM, Abdi S, Yoo SH	4. 巻 10
2. 論文標題 Circadian regulation of chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain and the underlying transcriptomic landscape	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 13844
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-70757-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 該当する
1. 著者名 Mizutani Hiromi, Tamagawa Mineoka Risa, Yasuike Risa, Minami Yoichi, Yagita Kazuhiro, Katoh Norito	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of constant light exposure on allergic and irritant contact dermatitis in mice reared under constant light conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Dermatology	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） 10.1111/exd.14308	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 Tsuchiya Y, Umemura Y, Yagita K	4. 巻 27
2. 論文標題 Circadian Clock and Cancer: From a viewpoint of Cellular differentiation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. J. Urol	6. 最初と最後の頁 518-524
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.14231.	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 Umemura Y, Yagita K	4. 巻 20
2. 論文標題 Development of the Circadian Core Machinery in Mammals.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Mol. Biol	6. 最初と最後の頁 30035-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jmb.2019.11.026.	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 Inokawa Hitoshi, Umemura Yasuhiro, Shimba Akihiro, Kawakami Eiryō, Koike Nobuya, Tsuchiya Yoshiki, Ohashi Munehiro, Minami Yoichi, Cui Guangwei, Asahi Takuma, Ono Ryutaro, Sasawaki Yuh, Konishi Eiichi, Yoo Seung-Hee, Chen Zheng, Teramukai Satoshi, Ikuta Koichi, Yagita Kazuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Chronic circadian misalignment accelerates immune senescence and abbreviates lifespan in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59541-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 該当する

1. 著者名 Ono Ryutaro, Koike Nobuya, Inokawa Hitoshi, Tsuchiya Yoshiki, Umemura Yasuhiro, Yamamoto Toshio, Kanamura Narisato, Yagita Kazuhiro	4. 巻 52
2. 論文標題 Incremental Growth Lines in Mouse Molar Dentin Represent 8-hr Ultradian Rhythm	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACTA HISTOCHEMICA ET CYTOCHEMICA	6. 最初と最後の頁 93-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1267/ahc.19017	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 Inoue Maho, Tsuchiya Yoshiki, Koike Nobuya, Umemura Yasuhiro, Inokawa Hitoshi, Togashi Yuichi, Maniwa Junnosuke, Higashi Mayumi, Fumino Shigehisa, Tajiri Tatsuo, Yagita Kazuhiro	4. 巻 35
2. 論文標題 Enhanced metastatic growth after local tumor resection in the presence of synchronous metastasis in a mouse allograft model of neuroblastoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 1403-1411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-019-04568-0	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 Umemura Yasuhiro, Maki Izumi, Tsuchiya Yoshiki, Koike Nobuya, Yagita Kazuhiro	4. 巻 34
2. 論文標題 Human Circadian Molecular Oscillation Development Using Induced Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Rhythms	6. 最初と最後の頁 525-532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0748730419865436	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 Ryosuke, Tsuchiya Yoshiki, Koike Nobuya, Umemura Yasuhiro, Inokawa Hitoshi, Ono Ryutaro, Inoue Maho, Sasawaki Yuh, Grieten Tess, Okubo Naoki, Ikoma Kazuya, Fujiwara Hiroyoshi, Kubo Toshikazu, Yagita Kazuhiro	4. 巻 9
2. 論文標題 REV-ERB and REV-ERB function as key factors regulating Mammalian Circadian Output	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46656-0	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 Doi Masao, Shimatani Hiroyuki, Atobe Yuta, Murai Iori, Hayashi Hida, Takahashi Yukari, Fustin Jean-Michel, Yamaguchi Yoshiaki, Kiyonari Hiroshi, Koike Nobuya, Yagita Kazuhiro, Lee Choogon, Abe Manabu, Sakimura Kenji, Okamura Hitoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Non-coding cis-element of Period2 is essential for maintaining organismal circadian behaviour and body temperature rhythmicity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10532-2	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 Tsuchiya Yoshiki, Umemura Yasuhiro, Yagita Kazuhiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Circadian clock and cancer: From a viewpoint of cellular differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	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) 10.1111/iju.14231	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 Umemura Yasuhiro, Yagita Kazuhiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of the Circadian Core Machinery in Mammals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular 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) 10.1016/j.jmb.2019.11.026	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10件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Yagita K
2. 発表標題 Circadian Clock-mediated Transition of Physiological State in Developmental and Ageing Process in Mice.
3. 学会等名 Biannual Meeting of Society for Research on Biological Rhythm 2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八木田和弘
2. 発表標題 Circadian clock-mediated state dynamics in developmental and ageing processes in mammals
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会 ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八木田和弘
2. 発表標題 マウスコホートモデルのディープフェノタイプ研究：概日リズム攪乱による状態遷移
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八木田和弘
2. 発表標題 概日リズム攪乱がもたらす病態
3. 学会等名 第54回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Yagita Kazuhiro
2. 発表標題 Developmental Program and Environmental Reprogram of Mammalian Circadian Regulation System
3. 学会等名 European Biological Rhythms Society Congress 2019 (Lyon) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木田和弘
2. 発表標題 子どもの体内時計と生活リズム
3. 学会等名 第40回京都保育問題研究会(京都)(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八木田和弘
2. 発表標題 体内時計はいつ形成されるか?
3. 学会等名 第7回新胎児学研究会(高松)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木田和弘
2. 発表標題 概日リズムと老化
3. 学会等名 第34回老化促進モデルマウス(SAM)学会学術集会(高松)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木田和弘
2. 発表標題 長期にわたる概日リズム攪乱による免疫恒常性破綻
3. 学会等名 第44回日本睡眠学会学術集会（名古屋）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木田和弘
2. 発表標題 哺乳類細胞の概日制御系成立プログラム
3. 学会等名 細胞自在操作のための分子科学技術の開発拠点形成2018年度成果報告会（京田辺）（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 認知症の発症の兆候の検出を補助するための検出補助方法、検出補助装置、検出補助プログラムおよび検出補助システム	発明者 八木田和弘	権利者 京都府公立大学 法人
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-08252号	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 被検者の概日リズムの質を解析するための解析装置、解析方法、及び解析プログラム	発明者 八木田和弘、小池宣也、笹脇ゆい	権利者 京都府公立大学 法人
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-01351号	出願年 2021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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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