

令和 6 年 5 月 14 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03410

研究課題名（和文）発達期からの慢性ニコチン曝露がもたらす神経回路変容の統合的理解

研究課題名（英文）Understanding Neural Circuit Alterations Caused by Chronic Nicotine Exposure from the Developmental Period

研究代表者

山崎 美和子（Yamasaki, Miwako）

北海道大学・医学研究院・准教授

研究者番号：10431305

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：ニコチン性アセチルコリン受容体は、タバコの主成分であるニコチンと結合し様々な神経伝達修飾作用を及ぼす。よく知られたニコチン依存に加え、近年では発達期からのニコチン曝露がオピオイド系を始めとする薬物依存への道筋をつけるという新たな可能性が示唆されているが、その生物学的なメカニズムや脳内での局在やその分子機構には不明な点が多い。本研究ではニコチン性アセチルコリン受容体を介した神経伝達修飾と発達期からのニコチン曝露が神経回路にどのような構造的・機能的な変容機構の解明を目指し、ニコチン摂取量の上限を規定すると考えられているa3b4受容体の発現様式を成体マウス脳で明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ニコチン依存に関わるニコチン性アセチルコリン受容体の脳内での発現パターンを理解することは、依存症のメカニズムを解明し、より効果的な対策を講じるための重要なステップとなります。例えば、特定の受容体に作用する新しい治療薬を開発することで、より効果的で副作用の少ない治療法が提供できるようになります。また受容体の発現パターンに基づく治療法の発展により、依存症からの回復が促進され、精神的健康の改善が期待されます。さらに依存症予防策の強化につながり、関連する医療費や社会的コストが削減されます。今回得られた解剖学的な知見を活用することで、社会全体の健康と福祉を向上させることが期待されます。

研究成果の概要（英文）：Nicotinic acetylcholine receptors exert various neurotransmitter-modifying effects by binding to nicotine, the main component of tobacco. In addition to the well-known nicotine dependence, it has recently been suggested that nicotine exposure from the developmental period may provide a new possibility of a pathway to opioid and other drug dependence, but the biological mechanism, its localization in the brain, and its molecular mechanisms are still unknown. In this study, we aim to elucidate the structural and functional mechanisms of neurotransmitter modification via nicotinic acetylcholine receptors and how nicotine exposure from the developmental period alters neural circuits. a3b4 receptors, which are thought to define the upper limit of nicotine intake. The expression patterns of these receptors, which are thought to regulate the upper limit of nicotine intake, were clarified in the adult mouse brain.

研究分野：神経解剖学

キーワード：シナプス ニコチン アセチルコリン

1. 研究開始当初の背景

多くの人が気軽に吸い始めてしまうタバコは脳機能の変調作用があり、依存が形成されやすい薬物である(Picciotto, 2003)。疫学的研究からは、タバコはオピオイド系をはじめとする他の薬物依存への道を開く「ゲートウェイドラッグ」であるという仮説が提唱されている(Kandel & Kandel, 2014)。さらに近年、ニコチンは喫煙者本人のみならず、胎児や受動喫煙者の脳機能にも影響を与え、長期的には行動異常や精神障害の発生率上昇につながることも報告され始めている(Jung et al., 2016)。こうした様々な影響はタバコの主成分であるニコチンが脳内のニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)に結合することに端を発する。nAChR はリガンド作動性の五量体カチオンチャネルである。中枢神経系では、9つのサブユニット(a2-7とb2-4)が種々の組み合わせで発現しているが、a7からなるホモメリック五量体やa4b2を含むヘテロ五量体が約90%を占めていると推定されている。nAChRの機能は多岐に渡り、グルタミン酸やGABAといった基本的な神経伝達物質のみならず、ドーパミン、アセチルコリン、神経ペプチドなどの神経修飾物質の放出経路に作用することで神経伝達を変容させる。これまでにニコチン依存の形成には中脳の腹側被蓋野(VTA)のニューロンに発現するnAChRを介したドーパミン放出促進が重要であることなどが明らかになってきた(Picciotto et al., 1998; Mameli-Engvall et al., 2006)。また、慢性的なニコチン曝露によりエピゲノム変化をもたらす(Jung et al., 2016)ということはわかってきたが、発達期からの慢性的なニコチン曝露がどのような神経回路レベルでの変化をもたらし、将来の薬物依存や機能異常を招くか、という重要な「問い」については未だに明らかになっていない。この問いに答えるために現在不足している重要な知見は、脳内のnAChRの局在およびその分子機構、発達段階から開始したニコチン慢性投与により生じる変化は、神経回路におけるどのような構造的・機能的変化なのかという2点である。

2. 研究の目的

ニコチン性アセチルコリン受容体は、タバコの主成分であるニコチンと結合することにより様々な神経伝達修飾作用を及ぼす。よく知られたニコチン依存に加え、近年では発達期からのニコチン曝露がオピオイド系を始めとする薬物依存への道筋をつけるという新たな可能性が示唆されているが、その生物学的なメカニズムや脳内での局在やその分子機構にも未だ不明な点が多い。本研究ではニコチン性アセチルコリン受容体を介した神経伝達修飾と発達期からのニコチン曝露が神経回路にどのような構造的・機能的な変容機構の解明を目指し、ニコチン摂取量の上限を規定すると考えられているa3b4受容体の発現細胞と発現様式を成体マウス脳で明らかにする。

3. 研究の方法

マウスのニコチン性アセチルコリン受容体a3サブユニットとb4サブユニットを選択的に認識する抗体を作成した。特異性と選択性は、アフリカツメガエル卵母細胞を用いた強制発現系によるウエスタンブロットと、ノックアウトマウスを使った免疫染色で確認した。組織染色は最近私達が開発したグリオキサル固定液や2%PFA固定液を使用した。最初にそれぞれのmRNAの発現細胞とその分布パターンを高感度のin situハイブリダイゼーションにより検討し、各種マーカーを用いた多重免疫染色により検討した。さらに詳細な発現様式については2%PFA固定を用いた免疫電顕と、連続超薄切片とSEM(走査電顕)を用いた3次元立体再構築による検討を行った。

4. 研究成果

本研究では、マウス脳における $\alpha 3\beta 4^*$ 受容体の細胞発現と局在様式を明らかにする目的で組織学解析を行った。蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーションで検討したところ、 $\alpha 3$ と $\beta 4$ の mRNA はコリン作動性細胞からなる腹側 MHb の同一細胞に共に強く発現していたが、投射先の IPN の細胞では非常に弱いレベルにとどまっていた (図 1)。

グリオキサル固定脳を用いた蛍光抗体法による検討では、腹側 MHb とその投射軸索、IPN で $\alpha 3$ と $\beta 4$ の陽性反応が検出され、さらに両者この反応は $\beta 4$ 欠損マウスで消失していた。 $\alpha 3$ と $\beta 4$ に対する陽性反応はよく一致しており、腹側 MHb ではコリン作動性細胞の細胞体の核周囲部や糸球体に、IPN ではニューロピル領域に強い反応が確認された (図 2)。

包埋前免疫電顕法により $\alpha 3$ の細胞内局在を検討したところ、腹側 MHb の細胞体では主に細胞質に分布するのに対し、糸球体を構成する樹状突起では細胞膜上に局在していた。IPN の細胞体や樹状突起では有意な反応は検出されず、シナプスを形成する入力神経終末の細胞膜に分布していた。これらの結果は、 $\beta 4$ の発現局在には $\alpha 3$ が必須であり、2 つのサブユニットが同じ受容体に組み込まれることを示唆している。さらに $\alpha 3\beta 4^*$ 受容体が MHb と IPN でそれぞれ樹状突起と神経終末に選択的に局在し、2 つの領域で異なる生理伝達調節機能を果たす可能性が示唆される。また、シナプス外の広い分布はこれらの受容体が配線伝達ではなく、ボリューム伝達を介する神経修飾により機能を発揮している可能性が示唆された。この結果は学会で報告し、査読付国際誌に投稿済である (Tsuzuki and Yamasaki et al., Sci Rep, under revision)。

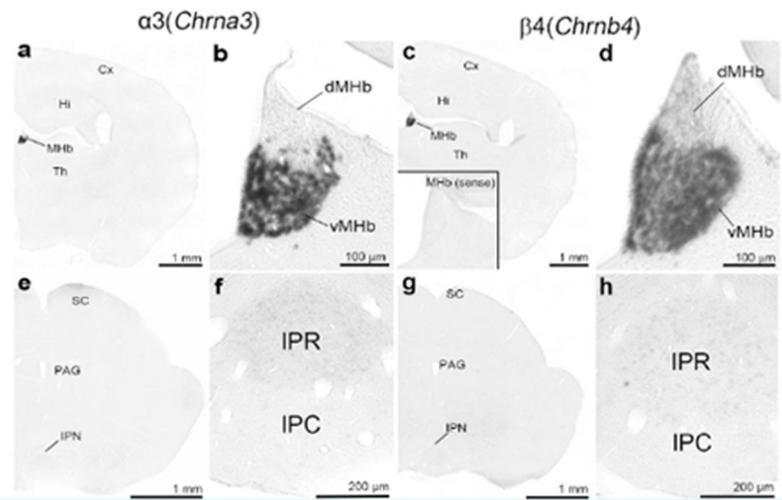


図 1 *in situ*ハイブリダイゼーションによる発現細胞の確認

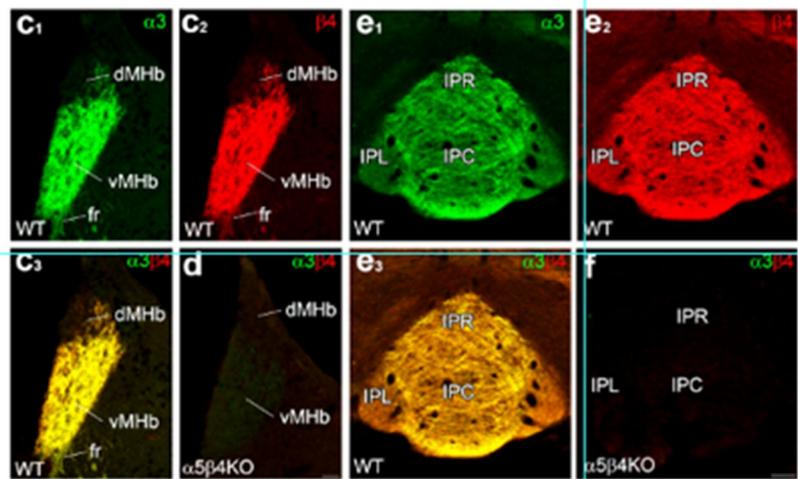


図 2 特異抗体を用いた発現領域の確認

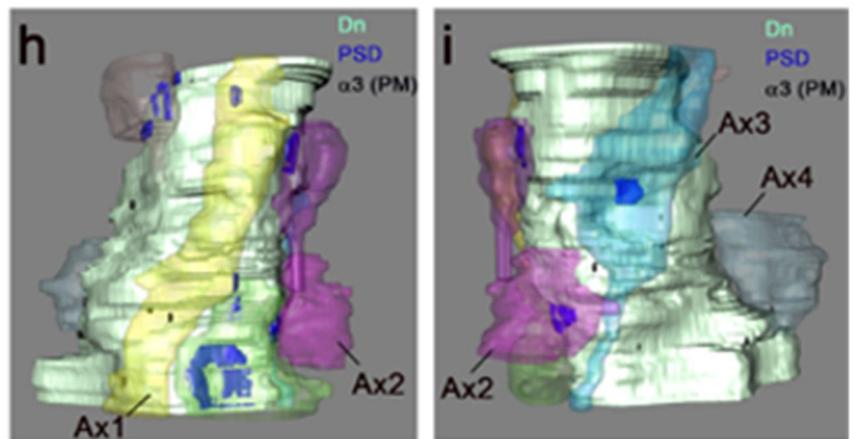


図 3 $\alpha 3$ 受容体はシナプス外に広く分布する

これらの内在性の $\alpha 3\beta 4$ 受容体の分布に関する知見はこれまでに報告がなく、ニコチン依存

における受容体の役割の解明に向けた重要な解剖学的基盤になると考えられる。こうした発現パターンを理解することは、依存症のメカニズムを解明し、より効果的な対策を講じるための重要なステップとなる。例えば、特定の受容体に作用する新しい治療薬を開発することで、より効果的で副作用の少ない治療法が提供できるようになる。また受容体の発現パターンに基づく治療法の発展により、依存症からの回復が促進され、精神的健康の改善が期待される。さらに依存症予防策の強化につながり、関連する医療費や社会的コストが削減される。したがって、今回得られた解剖学的な知見を活用することで、社会全体の健康と福祉を向上させることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 1. Duszkiwicz AJ, Rossato JI, Moreno A, Takeuchi T, Yamasaki M, Genzel L, Spooner P, Canals S, Morris RGM.	4. 巻 -
2. 論文標題 Execution of new trajectories toward a stable goal without a functional hippocampus.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hippocampus.	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） 10.1002/hipo.23497.	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 2. Chang CP, Otomo K, Kozawa Y, Ishii H, Yamasaki M, Watanabe M, Sato S, Enoki R, Nemoto T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Single-scan volumetric imaging throughout thick tissue specimens by one-touch installable light-needle creating device.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	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） 10.1038/s41598-022-14647-3.	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 3. Zhao Q, Ito T, Soko C, Hori Y, Furuyama T, Hioki H, Konno K, Yamasaki M, Watanabe M, Ohtsuka S, Ono M, Kato N, Yamamoto R.	4. 巻 9
2. 論文標題 Histochemical Characterization of the Dorsal Raphe-Periaqueductal Grey Dopamine Transporter Neurons Projecting to the Extended Amygdala.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eNeuro.	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） 10.1523/ENEURO.0121-22.2022.	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 4. Sasamori H, Asakura T, Sugiura C, Bouchekioua Y, Nishitani N, Sato M, Yoshida T, Yamasaki M, Terao A, Watanabe M, Ohmura Y, Yoshioka M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Behavioral characteristics of dopamine D5 receptor knockout mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	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） 10.1038/s41598-022-10013-5.	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, Masukawa D, Kobayashi K, Yamasaki M, Watanabe M, Goshima Y.	4. 巻 40
2. 論文標題 L-DOPA-Induced Neurogenesis in the Hippocampus Is Mediated Through GPR143, a Distinct Mechanism of Dopamine.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cells.	6. 最初と最後の頁 215-226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/stmcsls/sxab013.	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 Ramos C, Lutz S, Yamasaki M, Yanagawa Y, Sakimura K, Tomita S, Watanabe M, Castillo PE.	4. 巻 42
2. 論文標題 Activation of Extrasynaptic Kainate Receptors Drives Hilar Mossy Cell Activity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurosci.	6. 最初と最後の頁 2872-2884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0922-21.2022.	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 Matsuura K, Kobayashi S, Konno K, Yamasaki M, Horiuchi T, Senda T, Hayashi T, Satoh K, Arima-Yoshida F, Iwasaki K, Negishi L, Yasui-Shimizu N, Kohu K, Kawahara S, Kirino Y, Nakamura T, Watanabe M, Yamamoto T, Manabe T, Akiyama T.	4. 巻 42
2. 論文標題 SIPA1L1/SPAR1 Interacts with the Neurabin Family of Proteins and is Involved in GPCR Signaling.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurosci.	6. 最初と最後の頁 2448-2473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0569-21.2022.	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, Masukawa D, Kobayashi K, Yamasaki M, Watanabe M, Goshima Y.	4. 巻 40
2. 論文標題 L-DOPA-Induced Neurogenesis in the Hippocampus Is Mediated Through GPR143, a Distinct Mechanism of Dopamine.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cells.	6. 最初と最後の頁 215-226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/stmcsls/sxab013.	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 Ramos C, Lutz S, Yamasaki M, Yanagawa Y, Sakimura K, Tomita S, Watanabe M, Castillo PE.	4. 巻 42
2. 論文標題 Activation of Extrasynaptic Kainate Receptors Drives Hilar Mossy Cell Activity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurosci.	6. 最初と最後の頁 2872-2884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0922-21.2022.	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 Matsuura K, Kobayashi S, Konno K, Yamasaki M, Horiuchi T, Senda T, Hayashi T, Satoh K, Arima-Yoshida F, Iwasaki K, Negishi L, Yasui-Shimizu N, Kohu K, Kawahara S, Kirino Y, Nakamura T, Watanabe M, Yamamoto T, Manabe T, Akiyama T.	4. 巻 42
2. 論文標題 SIPA1L1/SPAR1 Interacts with the Neurabin Family of Proteins and is Involved in GPCR Signaling.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurosci.	6. 最初と最後の頁 2448-2473.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0569-21.2022.	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 Hashimoto K, Yamawaki Y, Yamaoka K, Yoshida T, Okada K, Tan W, Yamasaki M, Matsumoto-Makidono Y, Kubo R, Nakayama H, Kataoka T, Kanematsu T, Watanabe M, Okamoto Y, Morinobu S, Aizawa H, Yamawaki S.	4. 巻 3
2. 論文標題 Spike firing attenuation of serotonin neurons in learned helplessness rats is reversed by ketamine.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Commun.	6. 最初と最後の頁 fcab285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/braincomms/fcab285.	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 Yamasaki M, Aiba A, Kano M, Watanabe M.	4. 巻 194
2. 論文標題 mGluR1 signaling in cerebellar Purkinje cells: Subcellular organization and involvement in cerebellar function and disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropharmacology.	6. 最初と最後の頁 108629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2021.108629.	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 Salm EJ, Dunn PJ, Shan L, Yamasaki M, Malewicz NM, Miyazaki T, Park J, Sumioka A, Hamer RRL, He WW, Morimoto-Tomita M, LaMotte RH, Tomita S.	4. 巻 31
2. 論文標題 TMEM163 Regulates ATP-Gated P2X Receptor and Behavior.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107704.	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 Miyazaki T, Yamasaki M, Tanaka KF, Watanabe M.	4. 巻 S0306-4522
2. 論文標題 Compartmentalized Input-Output Organization of Lugaro Cells in the Cerebellar Cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 30322-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2020.05.026.	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 Nakamoto C, Konno K, Miyazaki T, Nakatsukasa E, Natsume R, Abe M, Kawamura M, Fukazawa Y, Shigemoto R, Yamasaki M, Sakimura K, Watanabe M.	4. 巻 528
2. 論文標題 Expression mapping, quantification, and complex formation of GluD1 and GluD2 glutamate receptors in adult mouse brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Comp Neurol .	6. 最初と最後の頁 1003-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24792.	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 Matsuoka T, Yamasaki M, Abe M, Matsuda Y, Morino H, Kawakami H, Sakimura K, Watanabe M, Hashimoto K.	4. 巻 599
2. 論文標題 Kv11 (ether-a-go-go-related gene) voltage-dependent K + channels promote resonance and oscillation of subthreshold membrane potentials	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Physiol .	6. 最初と最後の頁 547-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP280342.	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 Horigane SI, Hamada S, Kamijo S, Yamada H, Yamasaki M, Watanabe M, Bito H, Ohtsuka T, Takemoto-Kimura S.	4. 巻 S0168-0102
2. 論文標題 Development of an L-type Ca ²⁺ channel-dependent Ca ²⁺ transient during the radial migration of cortical excitatory neurons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci Res	6. 最初と最後の頁 30391-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.06.003.	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 Shiotani H, Miyata M, Kameyama T, Mandai K, Yamasaki M, Watanabe M, Mizutani K, Takai Y.	4. 巻 529
2. 論文標題 Nectin-2 is localized at cholinergic neuron dendrites and regulates synapse formation in the medial habenula	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Comp Neurol .	6. 最初と最後の頁 450-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24958.	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9件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 山崎美和子、久井漱誠、今野幸太郎、宮崎太輔、渡辺雅彦
2. 発表標題 マウス小脳プルキンエ細胞におけるカチオンチャンネルTRPC3の発現様式
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 都築明日香、山崎美和子、今野幸太郎、宮崎太輔、渡辺雅彦
2. 発表標題 マウス内側手綱核 脚間核経路におけるニコチン性アセチルコリン受容体の発現
3. 学会等名 第68回 東北・北海道連合支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miwako Yamasaki
2. 発表標題 mGluR1 is required for strengthening of “winner” and elimination of “loser” climbing fiber synapses in the cerebellum
3. 学会等名 10th International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎美和子、宋暁紅、今野幸太郎、渡辺雅彦
2. 発表標題 背側線条体の興奮性シナプスの強度設定は種を超えて保存される
3. 学会等名 第67回 東北・北海道連合支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎美和子、大坪琴美、今野幸太郎、渡辺雅彦
2. 発表標題 ニコチン性アセチルコリン受容体の分子シャペロンTMEM35Aは 成体マウス脳内において細胞選択的に発現している
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎美和子、宋暁紅、深谷昌弘、今野幸太郎、宮崎太輔、渡辺雅彦
2. 発表標題 マウス小脳におけるグルタミン酸受容体GluN3Aの選択的集積にはGluN1サブユニットが必須である
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎美和子、大坪琴美、今野幸太郎、渡辺雅彦
2. 発表標題 ニコチン性アセチルコリン受容体の分子シャペロンTMEM35(NACHO)の成体マウス脳における発現解析
3. 学会等名 第43回日本生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎美和子、大坪琴美、今野幸太郎、渡辺雅彦
2. 発表標題 神経型ニコチン性アセチルコリン受容体の分子シャペロンTMEM35A(NACHO)の成体マウス脳における発現
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎美和子、大坪琴美、今野幸太郎、渡辺雅彦
2. 発表標題 ニコチン性アセチルコリン受容体の分子シャペロンTMEM35Aは成体マウス脳内において細胞選択的に発 現している
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021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	宮崎 太輔 (Miyazaki Taisuke) (90374230)	北海道大学・保健科学研究院・准教授 (10101)	

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