

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：82674

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21667

研究課題名(和文)難治性前立腺がん患者由来モデルによるスーパーエンハンサー動態解析と治療法開発

研究課題名(英文) Roles of super-enhancers in patient-derived prostate cancer cells and xenografts.

研究代表者

井上 聡 (Inoue, Satoshi)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号：40251251

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)：本研究は、去勢抵抗性前立腺がんモデルを患者由来がん培養系から構築し、その細胞培養・動物移植モデルにおいて病態特徴的な遺伝子発現を規定する転写制御機構、とくにスーパーエンハンサー領域を同定して、その関連因子を標的とする去勢抵抗性前立腺がんに対する新規治療法開発を目指すものである。研究方法としては患者症例からの前立腺がん組織、特に去勢抵抗性前立腺がん組織から三次元培養技術を用いて長期に継代可能ながん培養系を樹立し、その細胞培養系もしくはがん組織を直接をマウスに移植し腫瘍形成させ、去勢抵抗性前立腺がんモデルとして確立させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢男性の健康上の大きな問題となっている前立腺がんについて、実臨床に近いモデルの確立は未だ不十分であり、病態解明と薬剤開発の面でバリアとなってきた。本研究は最新の培養技術を応用して患者由来の臨床検体からPDC培養系を確立し、治療抵抗性を獲得した独自のがん細胞培養系とそのマウス移植腫瘍PDCXあるいは直接移植したPDXモデルを確立し、その応用として新しい病態メカニズムと創薬に繋げることができた。

研究成果の概要(英文)：Androgen receptor (AR) targeted therapies are useful for prostate cancer patients. AR signaling inhibitors are effective, however, tumors often evade this treatment and transform to AR-negative prostate cancer. We previously reported that AR signaling is enhanced by a collaborative transcription factor OCT1. Here, we performed chromatin immunoprecipitation sequencing in patient-derived castration-resistant AR-negative prostate cancer models to identify genes regulated by OCT1 combining with superenhancer analysis. A group of genes associated with neural precursor cell proliferation was significantly enriched, and we focused on neural gene PFN2. PFN2 is highly expressed in human AR-negative prostate cancer tissues. Knockdown of PFN2 by siRNAs significantly inhibited migration of AR-negative prostate cancer cells, as well as tumor growth in vivo. We identified an OCT1-target gene in AR-negative prostate cancer using patient-derived models, superenhancer and clinicopathological analyses.

研究分野：老年医学

キーワード：患者由来がんモデル スーパーエンハンサー 転写制御 前立腺がん

1. 研究開始当初の背景

従来、がん病態の解明のためには、がん臨床検体における遺伝子発現解析や免疫組織化学的検討等により、各病期におけるがん病態の断面的なデータ収集が行われてきた。しかし臨床検体は通常入手量が限られ、各病期におけるがん病態の情報収集を系統的に行うことは困難であった。がん病態解析のモデル系としては、主にがん細胞株が遺伝子発現解析や薬剤スクリーニングに用いられてきた。細胞株は容易に増殖可能で、再現性をもって実験できる利点があるが、組織中のがん細胞と性質が乖離していることが指摘されており、欧米人から確立した細胞が多く、日本人のがん実臨床とかけ離れた性質をもつ可能性も問題であった。去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)病態の解析には、アンドロゲン受容体(AR)陽性の CRPC から AR 陰性に至って神経内分泌(NE)分化の性質を持つものまでの病態があり、それらを反映するモデル系が必要になるが、現在までの研究情勢において有用な細胞株のレパートリーは限られている。以上の経緯から、より実臨床の病態に近いがん研究ツールの開発が待ち望まれてきた。近年の幹細胞培養技術を応用したがん細胞に最適化した革新的培養技術により、従来困難であった臨床がん培養系の高頻度での樹立が現実のものとなった。患者がん組織由来のがん細胞(PDC: patient-derived cell culture)と超免疫不全マウスに PDC を移植した PDCX (PDC-based xenograft) モデルは、直接動物へがん組織を移植する PDX(patient-derived xenograft) とともに従来のがん細胞株培養系やマウスがん移植モデルと比較して、臨床がん組織の特徴と多様性、がん微小環境を保ちながら複雑系であるがん病態とその分子メカニズムを解析できる実験系として実臨床を模倣しており極めて優れている。本研究では、日本人がん患者検体から研究代表者らが独自に至適化した培養技術を活用して、病態別の PDC 培養系を作製し、いくつかのタイプの患者由来からの培養系を含めたがん細胞培養系に複数系統で樹立し、PDCX モデルあるいは PDX モデルを併せて作製する。各々の病態を明らかにするため、去勢抵抗性 PDC の間で比較しながら、H3K27ac ヒストン修飾領域等のクロマチン免疫沈降シーケンス(ChIPseq)解析と RNA シーケンス解析から、細胞特異性を規定するマスター転写領域であるスーパーエンハンサーを、特異的に同定する。そして、これを支配するスーパーエンハンサー近傍の遺伝子および非コード RNA に着目し、それら病態の差異から、新規診断マーカーと治療法への応用が可能な分子標的の同定を行う。

2. 研究の目的

本研究の目的は、難治性の去勢抵抗性前立腺がん(CRPC: castration-resistant prostate cancer)モデルを患者由来がん組織から構築し、実臨床を近似するがんモデルに基づき、病態特徴的な遺伝子発現を規定するスーパーエンハンサーとその関連因子を同定することである。スーパーエンハンサーを構成するゲノム領域とその結合分子群をエピゲノム解析により解明し、スーパーエンハンサー領域近傍に前立腺がん難治化を担う遺伝子および非コード RNA を同定する。これにより、スーパーエンハンサーとその関連因子を標的とする難治性前立腺がんに対する新規の診断・治療法開発への応用を図る。CRPC にはアンドロゲン受容体(AR)シグナルが増強する病型と神経内分泌(neuroendocrine: NE)分化による病型が存在し、後者の CRPC は抗アンドロゲン療法薬の改良により近年特に増加していることから、病態に応じたスーパーエンハンサーと関連因子の解明により、CRPC の制御を目指す。

3. 研究の方法

研究方法としては、最近の幹細胞培養と超免疫不全動物の技術革新を活用した、ヒト前立腺がん、特に CRPC 組織から、申請者らが注力して最適化した三次元培養法を用いて患者由来がん培養系を樹立し、患者ごとの個性を保った PDC を前立腺がんモデルとして確立する。前立腺がん PDC は超免疫不全マウスに移植し、PDCX(patient-derived xenograft)モデルとして、もしくは直接動物へがん組織を移植する PDX(patient-derived xenograft) モデルとして、*in vivo* での腫瘍増殖性

や薬剤スクリーニングの検討を行う。患者臨床情報と病理学的所見、前立腺がんのサブタイプ疾患特異性を特徴づける遺伝子発現シグネチャー情報に基づき PDC のがん生物学的性質を解析する。これらの前立腺がんモデル PDC を用いて、CRPC 化した病態で、あるいは CRPC 化する前の段階と比較してどのように転写制御システムが変化しているかを解析し、新たな治療戦略への基礎データとして活用する。転写制御機構には、ゲノム上に 1 万個程度存在する一般的な遺伝子のエンハンサー転写調節領域と、その上位で制御する細胞特異的な数十から数百個ほどに限られる強力な活性を持つ領域すなわちスーパーエンハンサー領域が存在する。後者は細胞の特性を規定しており、近年注目されている。さらに、スーパーエンハンサー近傍にはがん悪性化を司るタンパク質コード遺伝子あるいは非コード RNA であるがんの病態に深く関わる因子が存在することが想定され、これらのゲノム領域と関連因子を包括的に解明する。

4. 研究成果

本研究は、去勢抵抗性前立腺がんモデルを患者由来がん培養系から構築し、その細胞培養系において病態特徴的な遺伝子発現を規定する転写制御機構、とくにスーパーエンハンサー領域を同定して、その領域近傍の因子を標的とする去勢抵抗性前立腺がんに対する新規治療法開発を目指した。研究方法としては患者症例からの前立腺がん組織、特に去勢抵抗性前立腺がん組織から三次元培養技術を用いて長期に継代可能ながん培養系を樹立し、さらにその細胞培養系をマウスに移植し腫瘍形成させ、去勢抵抗性前立腺がんモデルとして確立させた。並行して、直接動物へがん組織を移植する PDX(patient-derived xenograft) モデルも活用した。本研究では、病態特異性を規定するスーパーエンハンサー領域と関連因子因子を同定することにより、去勢抵抗性前立腺がんの病態を明らかにし、診断・治療への応用を探った。

ヒト前立腺がん、特に CRPC 組織から、申請者らが注力して最適化した三次元培養法を用いて患者由来がん培養系(PDC: patient-derived cell culture)を樹立でき、次世代シーケンサー解析が進んだ。前立腺がん PDC を超免疫不全マウスに移植した系として、PDCX(PDC-based xenograft)モデルとして *in vivo* での腫瘍増殖性や病態・機能解析を進めた。スーパーエンハンサーを含めた PDC/PDCX/PDX でのがん生物学的性質を解析し、患者由来前立腺がんモデルにおいてどのように転写制御システムが変化しているかを解析し、新たな治療戦略への基礎データを得ることができ、この成果を論文・学会で多数発表することができた。特許出願も進んでいる。具体的な成果の一例として、Obinata *et al.*, (2022) *Sci Rep*, in press の内容を以下に記載する。

ここでは、多剤耐性 AR 陰性前立腺がん PDX 内に存在する OCT1 結合領域を同定し、そのうち 500 ほどの領域が AcH3K27 に富む領域とオーバーラップしていた。モチーフとしては OCT ファミリー結合モチーフに関連していることが示され、AR 陽性 22Rv1 細胞と比較して、多剤耐性 AR 陰性前立腺がん PDX では AR 陽性から AR 陰性への移行に伴う転写プログラムおよび OCT1 標的の変化が示された。次に、多剤耐性 AR 陰性前立腺がん PDX において、OCT1 の強い発現が認められた。多剤耐性 AR 陰性前立腺がん PDX の AcH3K27 ChIP-seq データによりスーパーエンハンサー領域を特定した。スーパーエンハンサー領域とオーバーラップする OCT1 制御遺伝子として神経細胞の増殖に関与する遺伝子群の濃縮が認められ *SNTB1* および *PFN2* を OCT1 標的因子として同定した。CRPC 臨床組織における *PFN2* および *SNTB1* の免疫組織化学解析を行った結果、AR 陰性 PC 組織で *SNTB1* および *PFN2* タンパク質が陽性に発現していた。AR 陰性前立腺がん細胞において、*SNTB1* もしくは *PFN2* をノックダウンしたところ、増殖に明らかな変化を示さなかったものの、遊走能の有意な減少が見られた。特に AR 陰性前立腺がんの増殖腫瘍動物モデルにおいて *PFN2* をノックダウンすると腫瘍増殖を抑制することができた。このことにより AR 陰性前立腺がんにおいて治療標的となり OCT1 標的因子として内分泌腫瘍化への関わりが想定される *PFN2* を見出すことができ、CRPC への新規治療法の開発への応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9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 Takayama Ken-ichi, Fujimura Tetsuya, Suzuki Yutaka, Inoue Satoshi	4. 巻 3
2. 論文標題 Identification of long non-coding RNAs in advanced prostate cancer associated with androgen receptor splicing factors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 393
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-020-01120-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 Obinata Daisuke, Lawrence Mitchell G., Takayama Kenichi, Choo Nicholas, Risbridger Gail P., Takahashi Satoru, Inoue Satoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Recent Discoveries in the Androgen Receptor Pathway in Castration-Resistant Prostate Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 581515
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fonc.2020.581515	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 Kamada Shuhei, Takeiwa Toshihiko, Ikeda Kazuhiro, Horie-Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Long Non-coding RNAs Involved in Metabolic Alterations in Breast and Prostate Cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 593200
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fonc.2020.593200	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 Takayama Ken-ichi, Honma Teruki, Suzuki Takashi, Kondoh Yasumitsu, Osada Hiroyuki, Suzuki Yutaka, Yoshida Minoru, Inoue Satoshi	4. 巻 81
2. 論文標題 Targeting Epigenetic and Posttranscriptional Gene Regulation by PSF Impairs Hormone Therapy-Refractory Cancer Growth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 3495 ~ 3508
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/0008-5472.CAN-20-3819	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 Kamada Shuhei, Namekawa Takeshi, Ikeda Kazuhiro, Suzuki Takashi, Kagawa Makoto, Takeshita Hideki, Yano Akihiro, Okamoto Koji, Ichikawa Tomohiko, Horie-Inoue Kuniko, Kawakami Satoru, Inoue Satoshi	4. 巻 40
2. 論文標題 Functional inhibition of cancer stemness-related protein DPP4 rescues tyrosine kinase inhibitor resistance in renal cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 3899 ~ 3913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-021-01822-5	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 Takayama Ken-ichi, Kosaka Takeo, Suzuki Takashi, Hongo Hiroshi, Oya Mototsugu, Fujimura Tetsuya, Suzuki Yutaka, Inoue Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Subtype-specific collaborative transcription factor networks are promoted by OCT4 in the progression of prostate cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23974-4	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 Azuma Kotaro, Ikeda Kazuhiro, Suzuki Takashi, Aogi Kenjiro, Horie-Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 118
2. 論文標題 TRIM47 activates NF- B signaling via PKC- /PKD3 stabilization and contributes to endocrine therapy resistance in breast cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2100784118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2100784118	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 Kamada Shuhei, Ikeda Kazuhiro, Suzuki Takashi, Sato Wataru, Kitayama Sachi, Kawakami Satoru, Ichikawa Tomohiko, Horie Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinicopathological and Preclinical Patient-Derived Model Studies Define High Expression of NRN1 as a Diagnostic and Therapeutic Target for Clear Cell Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 758503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.758503	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 Obinata Daisuke, Funakoshi Daigo, Takayama Kenichi, Hara Makoto, Niranjana Birunthi, Teng Linda, Lawrence Mitchell G., Taylor Renea A., Risbridger Gail P., Suzuki Yutaka, Takahashi Satoru, Inoue Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 OCT1-target neural gene PFN2 promotes tumor growth in androgen receptor-negative prostate cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-10099-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 -

〔学会発表〕 計19件(うち招待講演 7件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 井上聡
2. 発表標題 女性がんににおけるミトコンドリア機能
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上聡
2. 発表標題 COX7RPのミトコンドリア呼吸鎖超複合体における役割
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高山賢一、鈴木穰、井上聡
2. 発表標題 OCT4 は前立腺癌におけるアンドロゲン受容体の核内流動性、機能を促進し幹細胞関連シグナルを制御する
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鎌田修平、滑川剛史、池田和博、堀江公仁子、鈴木貴、岡本康司、市川智彦、矢野晶大、川上理、井上聡
2. 発表標題 患者由来腎がん培養モデルを活用して見出したがん幹細胞様特性によるチロシンキナーゼ阻害薬への抵抗性の亢進
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北山沙知、滑川剛史、池田和博、堀江公仁子、鈴木貴、岡本康司、市川智彦、矢野晶大、川上理、井上聡
2. 発表標題 精巣がんに対する低酸素応答を標的とした新規治療戦略の開発と患者由来がん培養・移植の活用
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本慎一郎、大日方大亮、高山賢一、高橋悟、井上聡
2. 発表標題 OCT1標的遺伝子として同定したANLNとDLGAP5は前立腺癌患者の予後予測因子となり得る
3. 学会等名 日本アンドロロジー学会第39回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北山沙知、池田和博、川上理、堀江公仁子、井上聡
2. 発表標題 患者由来モデルを活用した精巣がんシスプラチン耐性メカニズムの探索と機能解析
3. 学会等名 日本アンドロロジー学会第40回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鎌田修平、北山沙知、池田和博、鈴木貴、市川智彦、矢野晶大、川上理、堀江公仁子、井上聡
2. 発表標題 患者由来腎がん三次元培養系に基づく難治腎がんの克服を目指した新規治療戦略の検討
3. 学会等名 第21回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大日方大亮、高山賢一、船越大吾、Mitchell Lawrence、Renea Taylor、Shahneen Sandhu、Gail Risbridger、高橋悟、井上聡
2. 発表標題 去勢抵抗性AR陰性前立腺癌の進行に関わるOCT1標的遺伝子の同定
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀江公仁子、北山沙知、池田和博、川上理、井上聡
2. 発表標題 患者由来がん培養・移植系を活用した精巣がん分子病態の解析と新規治療標的の探索（シンポジウム）
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鎌田修平、池田和博、鈴木貴、佐藤航、北山沙知、川上理、市川智彦、堀江公仁子、井上聡
2. 発表標題 腎がん患者由来がん細胞により腫瘍促進・予後因子としてNuritin1が見いだされた
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田和博、堀江公仁子、井上聡
2. 発表標題 COX7RPミトコンドリア呼吸鎖超複合体形成因子を軸とした子宮体がんにおける代謝変容の解明（シンポジウム）
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高山賢一、井上聡
2. 発表標題 前立腺がんにおける病期特異的な遺伝子制御を支える相分離を介する転写複合体形成の促進機構（ワークショップ）
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田和博、堀江公仁子、井上聡
2. 発表標題 ミトコンドリア呼吸鎖超複合体を介する代謝リモデリングとがん増殖（ワークショップ）
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大日方大亮、高山賢一、Mitchell Lawrence、Renea Taylor、Shahneen Sandhu、船越大吾、藤原恭子、Gail Risbridger、高橋悟、井上聡
2. 発表標題 多剤耐性去勢抵抗性前立腺癌におけるオクタマー転写因子（OCT1）による発現調節機構の検討
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大日方大亮、Lawrence M.、Taylor R、 Sandhu S、 藤原恭子、高山賢一、井上聡、高橋悟、Risbridger G
2. 発表標題 多剤耐性去勢抵抗性前立腺癌に対するオクタマー転写因子（OCT1）標的薬剤の有効性検討
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上聡
2. 発表標題 ステロイドホルモンと男性・女性がん（特別講演）
3. 学会等名 第29回日本ステロイドホルモン学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北山沙知、池田和博、川上理、井上聡、堀江公仁子
2. 発表標題 患者由来細胞・移植モデルを活用した精巣がんシスプラチン耐性関連因子の探索
3. 学会等名 第31回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鎌田修平、滑川剛史、池田和博、鈴木貴、香川誠、竹下英毅、矢野晶大、市川智彦、堀江公仁子、川上理、井上聡
2. 発表標題 【研究奨励賞受賞】2型糖尿病治療薬であるDPP4阻害薬は腎がんのチロシンキナーゼ阻害薬治療抵抗性を緩和する
3. 学会等名 第31回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 前立腺がん治療用医薬組成物	発明者 井上聡、高山賢一、 木村直樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-094694	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
研究 分担者	堀江 公仁子 (Horie Kuniko) (90261982)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	
研究 分担者	市川 智彦 (Ichikawa Tomohiko) (20241953)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	

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