

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03328

研究課題名（和文）機能的な中胚葉オルガノイド移植がもたらす運動器改善・新規治療法の開発

研究課題名（英文）Development of Motor Improvement and Novel Therapies through Functional Mesodermal Organoid Transplantation

研究代表者

赤澤 智宏（Akazawa, Chihiro）

順天堂大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：80291160

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）：本研究は、従来の不均一な間葉系幹細胞(MSCs)とCD73+ MSCsの特徴を比較し、デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘発大腸炎モデルマウスにおけるCD73+細胞の適切な移植方法と細胞形態について解析を行った。mRNAシーケンシング解析の結果、CD73+細胞は炎症性遺伝子の発現低下と細胞外マトリックス関連遺伝子の発現上昇が確認された。また、経腸投与したCD73+細胞スフェロイドは、損傷部位への生着と細胞外マトリックスのリモデリングが促進され、線維芽細胞における炎症性遺伝子発現が低下していた。これらの結果により、CD73+細胞の移植が炎症性腸疾患の治療に有益であ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

本研究では、均一なCD73+細胞集団の特徴に基づいた適切な移植方法を示し、大腸炎抑制の基礎となるメカニズムの一つとして、移植細胞と組織常在線維芽細胞との相互作用を明らかにした。本成果は、潰瘍性大腸炎やその他の炎症に基づく疾患の新たな治療法となり得る。さらに、MSCsの臨床応用において、移植細胞や分泌因子の供給源としてCD73+細胞スフェロイドが有用である可能性を示唆している。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to characterize CD73+ cells by comparing them with conventional heterogeneous MSCs and to determine the appropriate transplantation route and cell form for CD73+ cells in a mouse model of DSS-induced colitis. mRNA sequencing analysis showed that CD73+ cells exhibited a down-regulation of inflammatory gene expression and an upregulation of extracellular matrix-related gene expression. Furthermore, three-dimensional CD73+ cell spheroids showed enhanced engraftment at the injured site through the enteral route, facilitated extracellular matrix remodeling, and downregulated inflammatory gene expression in fibroblasts, attenuating colonic atrophy. Our results highlight that the transplantation of homogeneous cell populations with well-characterized properties is beneficial for inflammatory bowel disease treatment.

研究分野：幹細胞生物学

キーワード：オルガノイド 三次元培養 炎症性疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会を迎えた我が国においては、高齢者が消化器系・筋骨格系の疾患に罹患する確率は極めて高く、再生・機能の維持は非常に重要な課題である。近年我々は、組織幹細胞の人工ニッチとなる細胞外マトリックス培養法、および組織幹細胞の選択的分離およびオルガノイドの作成について研究を行ってきた。本研究では、これらの技術を統合し、より生体内に近い多細胞からなるオルガノイドを作製し、組織の再生と機能補完を同時に実現する幹細胞移植プラットフォームの創出を実現し、高齢者の組織障害の改善により、介護やスポーツ医学分野のさらなる発展を目指す。

2. 研究の目的

本研究では、炎症を基盤とした疾患の改善を目的とし、移植に適した細胞の選定や培養法の確立、分泌因子の正確な遺伝子発現プロファイルの解明を行う。

3. 研究の方法

(1) 移植を見据えた多細胞から構成される中胚葉オルガノイドの作製

成体から得られる筋サテライト細胞は、増殖能力は有しているものの、*in vitro* で効率良く細胞数を増やすことは非常に困難である。申請者は、細胞外マトリックスを組み合わせることで、*in vivo* の niche 状態を模倣した培養系を確立し、未分化な状態の体性幹細胞の培養法を見出した(特願 2015-216609)。本研究では、それらの細胞の3次元培養を行い、中胚葉オルガノイドの作製を試みた。評価方法に関しては、細胞生存率や各種筋関連マーカー(Pax7、MyoD、Myogenin、CD73)などの免疫染色法による発現解析を行う。また、内分泌組織としての機能評価は分泌サイトカインの発現解析、および培養上清の測定を行う。

(2) 中胚葉オルガノイドを用いた炎症性疾患に対する再生治療効果の検証

細胞移植療法の分野では、移植に供する細胞の形態や投与経路などにより、治療効果が異なることが知られている。そこで、炎症を基盤とする潰瘍性大腸炎に対する適切な細胞移植療法の確立を行う。

4. 研究成果

(1) 移植を見据えた多細胞から構成される中胚葉オルガノイドの作製

組織から分離された細胞をフローサイトメーターや培養などにより細胞成分を抽出し、3次元培養を行うこと、中胚葉オルガノイドの作製を試みた。U底フラスコにて細胞を数日培養し、細胞塊を数日から数週間培養した。免疫染色による中胚葉オルガノイドの解析を行ったところ、分化誘導培地によって脂肪や筋肉を有する細胞塊に分化することがわかった(図1)。以上のことから、これまでの筋サテライト細胞と添加因子を組み合わせることで、中胚葉オルガノイドの開発に成功した。

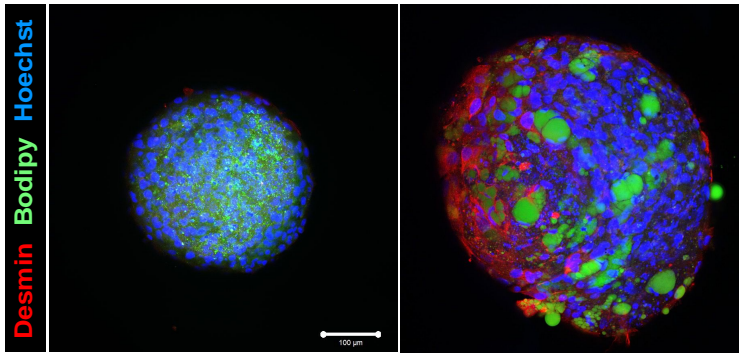


図1. 免疫染色による中胚葉オルガノイドの解析
 (左) 分化前のオルガノイド。
 (右): 脂肪分化因子を加えたオルガノイド
 脂肪マーカー(緑色)、細胞骨格マーカーのDesmin(赤色)、細胞核はHoechst染色(青色)にて表示している。

(2) 三次元オルガノイドの機能解析

CD73+細胞スフェロイド移植群における大腸炎の軽減の根底にある機序を明らかにするため、遺伝子およびタンパク質発現の観点から、細胞形態による比較を行なった(図2A)。FACS解析を用いてタンパク質発現を調べたところ、CD73の発現は3D培養で有意に高いことが明らかとなった(図2B)。また、cMSCと比較してCD73+細胞集団で有意に発現上昇した遺伝子を解析した。Smad4、Fn1、S100a13、Fbxo22、およびSlc3a1の相対的発現量は、CD73+細胞スフェロイドにおいて2D細胞よりも有意に高かった(図2C)。CD73+細胞で濃縮されていたECMに関連する遺伝子の発現を調べたところ、Itgb3、Itgb5、Itgb8、ペリオスチン(Postn)、Mmp2、Fgf-1、Igf-1が3D培養で有意に発現上昇していた(図2D)。これらの結果から、3次元スフェロイドは、CD73+細胞の性質を強化することが示唆された。

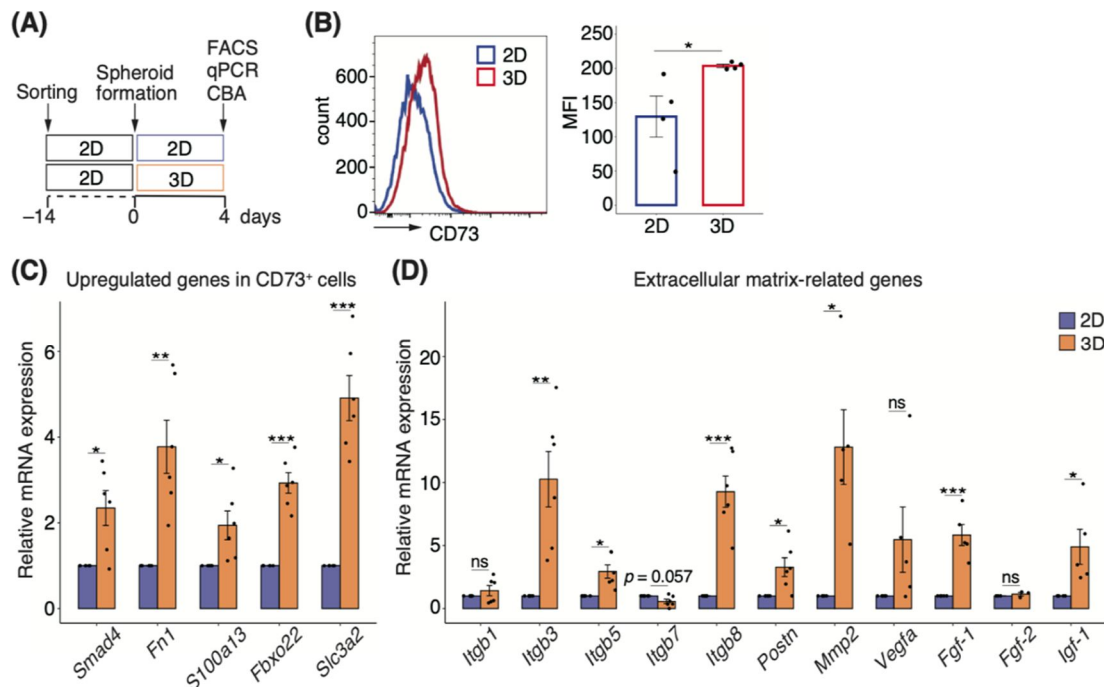


図2. 二次元細胞と三次元スフェロイドの分泌因子の比較

(A) CD73+細胞の二次元細胞と三次元フェロイド培養。(B) FACS分析を用いて決定した培養4日後のCD73+細胞の頻度。(C) 細胞外マトリックス関連遺伝子を含むCD73細胞のトランスクリプトーム解析。(D) 細胞外マトリックス関連遺伝子を含むCD73+細胞のトランスクリプトーム解析。

(3) 中胚葉オルガノイドを用いた炎症性疾患に対する再生治療効果の検証

スフェロイドの経肛門的移植は、生着率が良く、CD73+細胞の有効な導入法であることを明らかにしたが、DSS 誘発大腸炎に対するこの方法の治療効果は不明である。本研究では2日間の3次元培養により、直径 185.1 μm (中央値) の CD73+細胞由来スフェロイドを調製した(図 3A,B)。急性期における移植の効果を知るため、これらのスフェロイドを DSS 投与 0 日目と 5 日目に経肛門的に移植し、DSS 投与後 7 日目に結腸長を測定した(図 3C)。CD73+スフェロイド移植群の DSS 投与後 7 日目の結腸長は、PBS 投与群および 5-ASA 投与群(5-ASA は UC の治療に臨床的に使用されている)よりも有意に長かった。さらに、DSS 投与後 7 日目の大腸組織における内因性 GFP-CD45-CD140a+線維芽細胞の割合は、CD73+スフェロイド移植群において、PBS 投与群および 5-ASA 投与群よりも有意に高かった(図 3E)。これらの結果は、経肛門的ルートによる CD73+細胞スフェロイド移植が、急性期の大腸炎萎縮の発症を予防することを示唆している。

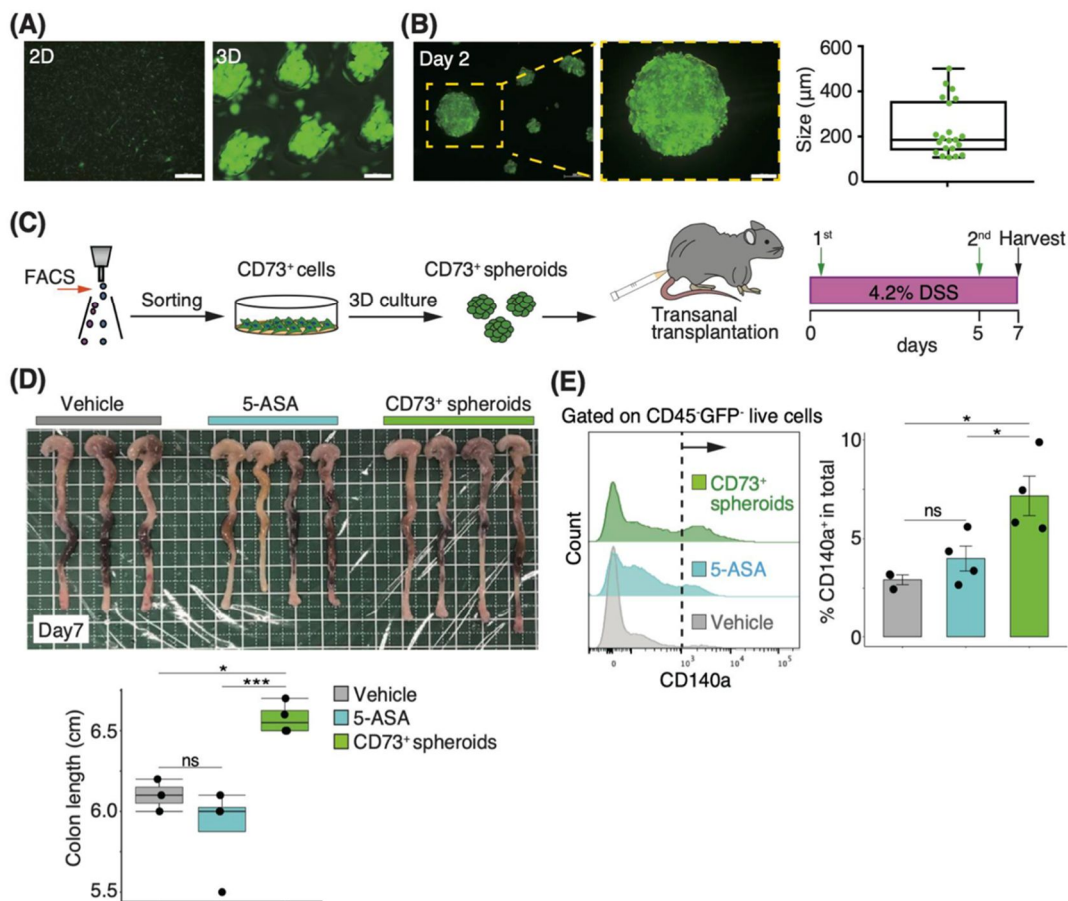


図 3 . CD73+細胞スフェロイドの大腸内腔への移植は粘膜萎縮を防ぐ

(A) 三次元培養によって作成された CD73+細胞. Scale bars 2D, 500 μm , 3D, 200 μm . (B) 単一スフェロイドの代表画像. Scale bars: 100 μm . 2つの独立した実験から得られた n=21 のスフェロイド。(B) 経肛門的移植によるスフェロイド移植の模式図。(C) DSS 投与後 7 日目の結腸の画像。グラフは大腸の長さを示す。Vehicle、PBS 処理群: 5-aminosalicylic acid (5-ASA) 5-ASA 処理群; CD73+スフェロイド、移植群: n=3 (PBS) n=4 (5-ASA) n=4 (CD73+スフェロイド) マウス。(D) FACS 解析によりパネルに示された、各群の GFP-CD45-CD140a+単一細胞を示すヒストグラム。破線は陽性率の閾値を示し、右のグラフは 7 日目の定量データを示す。統計的有意性は Tukey の検定を用いて決定した。データは平均値 \pm SEM で示した。* p < 0.05; *** p < 0.005

本研究では、均一な CD73+細胞集団の特徴に基づいた適切な移植方法を示し、大腸炎抑制の基礎となるメカニズムの一つとして、移植細胞と組織常在繊維芽細胞との相互作用を明らかにした。本成果は、潰瘍性大腸炎やその他の炎症に基づく疾患の治療に新たな道を開くものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Fujiwara Naho, Miyahara Katsumi, Lee Dorothy, Nakazawa-Tanaka Nana, Akazawa Chihiro, Hatano Masahiko, Pierro Agostino, Yamataka Atsuyuki	4. 巻 39
2. 論文標題 A novel mouse model of intestinal neuronal dysplasia: visualization of the enteric nervous system	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-023-05585-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 Ishida Yuki, Mabuchi Yo, Naraoka Yuna, Hisamatsu Daisuke, Akazawa Chihiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Conservation of Markers and Stemness in Adipose Stem and Progenitor Cells between Cattle and Other Species	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11908 ~ 11908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms241511908	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 Yamazaki Satoshi, Mabuchi Yo, Kimura Takaharu, Suto Eriko Grace, Hisamatsu Daisuke, Naraoka Yuna, Kondo Ayako, Azuma Yuzuki, Kikuchi Riko, Nishikii Hidekazu, Morishita Soji, Araki Marito, Komatsu Norio, Akazawa Chihiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Activated mesenchymal stem/stromal cells promote myeloid cell differentiation via CCL2/CCR2 signaling	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 414 ~ 425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2024.02.002	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 Naraoka Yuna, Mabuchi Yo, Kiuchi Mai, Kumagai Kyoko, Hisamatsu Daisuke, Yoneyama Yosuke, Takebe Takanori, Akazawa Chihiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Quality Control of Stem Cell-Based Cultured Meat According to Specific Differentiation Abilities	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 135 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells13020135	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 Kanazawa Sanshiro, Okada Hiroyuki, Riu Dan, Mabuchi Yo, Akazawa Chihiro, Iwata Junichi, Hoshi Kazuto, Hikita Atsuhiko	4. 巻 23
2. 論文標題 Hematopoietic Mesenchymal Signals Regulate the Properties of Mesenchymal Stem Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8238 ~ 8238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23158238	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 Hisamatsu Daisuke, Ikeda Akari, Ito Lisa, Matsushita Yasushi, Hiki Makoto, Mori Hirotake, Tabe Yoko, Naito Toshio, Akazawa Chihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Longitudinal Analyses after COVID-19 Recovery or Prolonged Infection Reveal Unique Immunological Signatures after Repeated Vaccinations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vaccines	6. 最初と最後の頁 1815 ~ 1815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines10111815	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 Fujiwara Naho, Miyahara Katsumi, Nakazawa-Tanaka Nana, Oishi Yoshie, Akazawa Chihiro, Tada Norihiro, Yamataka Atsuyuki	4. 巻 39
2. 論文標題 Differentiation of enteric neural crest cells transplanted from SOX10-Venus mouse embryonic stem cells into the gut of the endothelin receptor B null mouse model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-022-05318-5	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 Nakazawa-Tanaka Nana, Fujiwara Naho, Miyahara Katsumi, Akazawa Chihiro, Urao Masahiko, Yamataka Atsuyuki	4. 巻 39
2. 論文標題 Increased enteric neural crest cell differentiation after transplantation into aganglionic mouse gut	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 1 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-022-05324-7	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 Hisamatsu Daisuke, Itakura Natsumi, Mabuchi Yo, Ozaki Rion, Suto Eriko Grace, Naraoka Yuna, Ikeda Akari, Ito Lisa, Akazawa Chihiro	4. 巻 15
2. 論文標題 CD73-Positive Cell Spheroid Transplantation Attenuates Colonic Atrophy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 845 ~ 845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics15030845	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 Yamashita Yuri, Nakada Satoshi, Nakamura Kyoko, Sakurai Hidetoshi, Ohno Kinji, Goto Tomohide, Mabuchi Yo, Akazawa Chihiro, Hattori Nobutaka, Arikawa-Hirasawa Eri	4. 巻 11
2. 論文標題 Evaluation of Human-Induced Pluripotent Stem Cells Derived from a Patient with Schwartz Jampel Syndrome Revealed Distinct Hyperexcitability in the Skeletal Muscles	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 814 ~ 814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines11030814	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 Utagawa Kurando, Shin Takaei, Yamada Hironori, Ochi Hiroki, Sunamura Satoko, Unno Aiko, Akazawa Chihiro, Ema Masatsugu, Takeda Shu, Okawa Atsushi, Sato Shingo	4. 巻 13
2. 論文標題 Three-dimensional visualization of neural networks inside bone by Osteo-DISCO protocol and alteration of bone remodeling by surgical nerve ablation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-30492-4	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 Naraoka Yuna, Mabuchi Yo, Yoneyama Yosuke, Suto Eriko Grace, Hisamatsu Daisuke, Ikeda Mami, Ito Risa, Nakamura Tetsuya, Takebe Takanori, Akazawa Chihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Isolation and Characterization of Tissue Resident CD29-Positive Progenitor Cells in Livestock to Generate a Three-Dimensional Meat Bud	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2499 ~ 2499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10092499	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 Suzuki Hiroyuki, Furuya Junichi, Hidaka Rena, Miyajima Saki, Matsubara Chiaki, Ohwada Gaku, Asada Takashi, Akazawa Chihiro, Sato Yuji, Tohara Haruka, Minakuchi Shunsuke	4. 巻 21
2. 論文標題 Patients with mild cognitive impairment diagnosed at dementia clinic display decreased maximum occlusal force: a cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	6. 最初と最後の頁 21:665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12903-021-02027-8	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 Ohyagi Masaki, Nagata Tetsuya, Ihara Kensuke, Yoshida-Tanaka Kie, Nishi Rieko, Miyata Haruka, Abe Aya, Mabuchi Yo, Akazawa Chihiro, Yokota Takanori	4. 巻 12
2. 論文標題 DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide technology for regulating lymphocytes in vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 12(1):7344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-26902-8	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 Mabuchi Yo, Okawara Chikako, Mendez-Ferrer Simon, Akazawa Chihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Cellular Heterogeneity of Mesenchymal Stem/Stromal Cells in the Bone Marrow	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 689366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.689366	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 Yamazaki Morio, Sugimoto Kotaro, Mabuchi Yo, Yamashita Rina, Ichikawa-Tomikawa Naoki, Kaneko Tetsuharu, Akazawa Chihiro, Hasegawa Hiroshi, Imura Tetsuya, Chiba Hideki	4. 巻 9
2. 論文標題 Soluble JAM-C Ectodomain Serves as the Niche for Adipose-Derived Stromal/Stem Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 278 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9030278	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 Wakita Mitsuru, Idei Mayumi, Saito Kaori, Horiuchi Yuki, Yamatani Kotoko, Ishikawa Suzuka, Yamamoto Takamasa, Igawa Gene, Hinata Masanobu, Kadota Katsuhiko, Kurosawa Taro, Takahashi Sho, Saito Takumi, Misawa Shigeki, Akazawa Chihiro, Naito Toshio, Miida Takashi, Takahashi Kazuhisa, Ai Tomohiko, Tabe Yoko	4. 巻 16
2. 論文標題 Comparison of the clinical performance and usefulness of five SARS-CoV-2 antibody tests	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0246536-0246536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0246536	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4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 赤澤智宏、武部貴則
2. 発表標題 筋サテライト細胞とオルガノイド培養法の融合による革新的食肉培養法の開発
3. 学会等名 [JST-Mirai] 食料生産 : STG評価会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤澤智宏
2. 発表標題 iPS細胞の運命決定と遺伝子制御機構の新天地
3. 学会等名 第20回再生医療学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤澤智宏
2. 発表標題 AMEDが支援する再生医療研究と今後の展開
3. 学会等名 第20回再生医療学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤澤智宏、馬淵洋、石田侑希
2. 発表標題 ウシ骨格筋組織由来細胞のマルチカラーフローサイトメトリー解析による新規細胞集団の同定
3. 学会等名 第31回日本サイメトリー学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 神経変性疾患のリスク判定法	発明者 赤澤智宏、久松大 介、服部正平、服部 信孝、須田互、緒方	権利者 順天堂大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-149488	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 キメラ中和抗体及びその製造方法	発明者 久松大介、赤澤智宏	権利者 順天堂大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-198896	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 新型コロナウイルス中和抗体又はその機能的断片	発明者 久松大介、赤澤智宏	権利者 順天堂大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-033681	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	久松 大介 (Hisamatsu Daisuke) (20880272)	順天堂大学・大学院医学研究科・特任研究員 (32620)	
研究分担者	馬淵 洋 (Mabuchi Yo) (50424172)	藤田医科大学・医学部・准教授 (33916)	

6. 研究組織（つづき）

	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	奈良岡 佑南 (Naraoka Yuna) (50828522)	順天堂大学・大学院医学研究科・博士研究員 (32620)	

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