

平成 31 年 4 月 24 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15510

研究課題名(和文) DsbA-L遺伝子を標的とした新たな糖尿病予防・治療システムの構築

研究課題名(英文) Development of prevention/treatment system of diabetes targeting the DsbA-L gene

研究代表者

鬼木 健太郎 (Oniki, Kentaro)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・助教

研究者番号：00613407

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：Disulfide-bond A oxidoreductase-like protein (DsbA-L) は、インスリン抵抗性改善作用や抗炎症作用を有するアディポネクチンの活性化に関与する分子であり、糖尿病の治療・予防の標的分子となり得る。本研究では、人間ドック受診者や糖尿病患者を対象としてモデリング&シミュレーションの手法を用いた検討により、DsbA-Lの発現量に影響するDsbA-L rs1917760遺伝子型が、肥満に関係することを明らかにした他、糖尿病患者の慢性腎臓病リスクに影響することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、糖尿病に対する新規の予防・治療法の開発において、DsbA-Lが標的分子になり得ることを明らかにした知見であり、糖尿病の新規予防・治療法の開発に貢献するものである。また、本成果はモデリング&シミュレーションの手法を用いた独自の手法により、肥満や非アルコール性脂肪性肝疾患、糖尿病患者の慢性腎臓病に関する発症予測モデルの構築を試みた初めての知見でもあり、今後、様々な疾患への応用や医薬品の効果予測を組み込んだモデルへの拡張等、臨床での幅広い活用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Disulfide-bond A oxidoreductase-like protein (DsbA-L) is a key molecule in the multimerization of adiponectin (i.e. activation of adiponectin). In the present study, we investigated the effects of the DsbA-L gene on the risk of life-style related diseases. We clarified the influence of the DsbA-L rs1917760 polymorphism on the adiponectin multimerization and the relationship of the polymorphism with the weight status using prediction models based on a non-linear mixed effect model among elderly participants of a health screening program. Moreover, we indicated that the DsbA-L rs1917760 polymorphism was associated with the risk of chronic kidney disease using prediction models based on a non-linear mixed effect model among patients with type 2 diabetes.

研究分野：予防医学

キーワード：糖尿病 肥満 非アルコール性脂肪性肝疾患 モデリング シミュレーション DsbA-L アディポネクチン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Disulfide-bond A oxidoreductase-like protein (DsbA-L) はミトコンドリアや小胞体に主に発現し、抗酸化作用を示す他、アディポネクチンの多量体化(活性化)に関わる。アディポネクチンはインスリン抵抗性改善、動脈硬化抑制、抗炎症等の作用を有するホルモンであり、3量体、6量体、多量体(12量体以上)として血中に存在する。中でも、多量体アディポネクチンによる作用が最も強く、ヒト及びマウスの DsbA-L 発現量はアディポネクチン活性と相関し、肥満と逆相関する。

一方、DsbA-L の糖尿病合併症(網膜症、腎症、冠動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患: COPD) 発症・進展への関与は未だ明らかではなく、DsbA-L をターゲットとした臨床的アプローチは、糖尿病の効率的治療や、新たな治療薬開発の観点において極めて有望である。

### 2. 研究の目的

本研究は、インスリン抵抗性改善作用や抗酸化作用を有する Disulfide-bond A oxidoreductase-like protein (DsbA-L) に着目し、糖尿病患者の健康寿命を延ばすことを目指した臨床研究であり、具体的には、人間ドック受診者、糖尿病・冠動脈疾患患者の長期観察データを用いて、申請者独自の手法により、DsbA-L の遺伝子型・発現量・活性に基づいた合併症発症予測モデルを構築する。それらを用いて、合併症発症や薬効に関わる因子の影響を総合的かつ定量的に解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

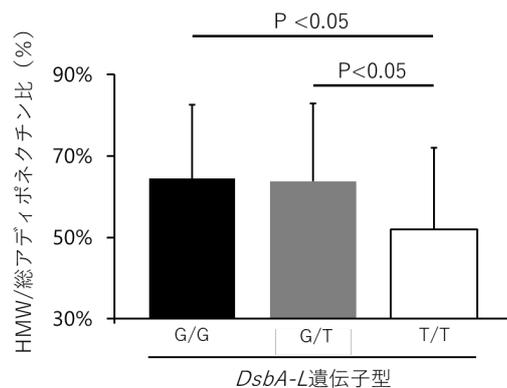
対象者: 人間ドック受診者 865 名、糖尿病患者 650 名

遺伝子型判定: 申請者が糖尿病との関連性を見出した遺伝子及び肥満遺伝子や糖・脂質代謝関連遺伝子のうち、Aldehyde dehydrogenase2 (ALDH2) 遺伝子多型(rs 671)、Disulfide-bond A oxidoreductase-like protein (DsbA-L, 別名: glutathione S-transferase K1) 遺伝子多型(rs1917760)、patatin-like phospholipase 3 (PNPLA3) 遺伝子多型(rs 738409)を Taqman-PCR 法にて判定した。統計解析には、非線形混合効果モデル(NONMEM)やロジスティック回帰分析、重回帰分析、一般化推定方程式等を用いた。脂肪肝の診断には肝超音波検査の結果を使用した。

### 4. 研究成果

#### (1) DsbA-L 遺伝子多型とアディポネクチン多量体化との関係

過去の報告では、DsbA-L がアディポネクチンの多量体化に関与することが報告されているが、ヒトでその役割を担っているか否かは明らかでなかった。そこで我々は、日本赤十字社熊本健康管理センターを受診した人間ドック受診者 336 名を対象に、DsbA-L の発現量に影響を与える DsbA-L rs1917760 遺伝子型と血清中の総アディポネクチン値、高分子アディポネクチン値、高分子/総アディポネクチン比の関係について検討をおこなった。血清中の総アディポネクチン値又は高分子アディポネクチン値は、ELISA キットにより測定した (Human Adiponectin/Acrp30 Quantikine ELISA Kits; R&D Systems, Minneapolis, MN)。本検討に関する結果を右図に示す。



HMW/Total アディポネクチン比について、

DsbA-L T/T 型保有者は、G/G 型、G/T 型保有者と比べて有意に低かった。従って、DsbA-L rs1917760 遺伝子多型はアディポネクチン多量体化能の低下に関与することが示唆された。

#### (2) モデリング&シミュレーションによる DsbA-L 遺伝子型に基づいた肥満及び NAFLD リスクの予測

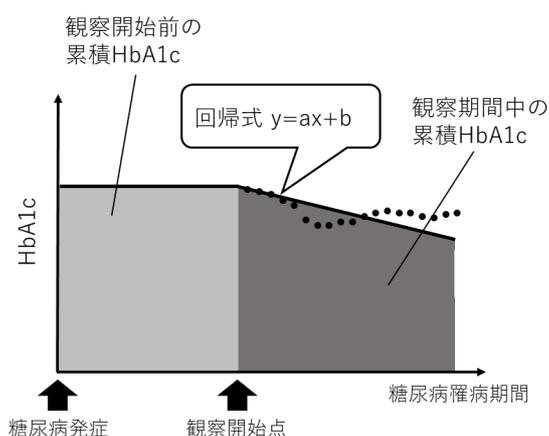
医薬品開発において、数学的に構築されたモデルで患者の薬物動態・薬力学パラメータを予測する「ファーマコメトリクス」が注目されている。我々は、薬物動態・薬力学解析の手法として用いられてきた非線形混合効果モデル (NONMEM) を疾患発症予測モデルの構築に応用し、DsbA-L 遺伝子多型の肥満及び肥満関連疾患への寄与度を明らかにすることを試みた。

本検討では、肥満及び非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) に関するモデル構築も行うため、日本赤十字社熊本健康管理センターを受診した人間ドック受診者のうち、飲酒習慣が無く (一日平均アルコール摂取量: 30 グラム未満 (男性)、20 グラム未満 (女性))、肝炎ウイルス検査が陰性であった 341 名を対象とした。BMI 予測モデルでは、年齢を基にした線形回帰モデルをベースとした式を構築した。因子検討の結果から、性別と DsbA-L rs1917760 遺伝子多型が有意な因子として BMI 予測モデルに組み込まれた。構築した最終モデルの妥当性を visual predictive check により評価したところ、良好であった。また、bootstrap 法の結果からもモデルの適合度は良好であることを確認した。DsbA-L 遺伝子多型が BMI 予測モデルの有意な因子であったことから、本遺伝子型は肥満のリスク因子であることが示唆された。

次に、NAFLD 発症予測モデルを構築した。NAFLD は非アルコール性脂肪性肝炎や肝硬変などの肝疾患への進行のみならず、糖尿病や心血管疾患などの発症に関与するため、早期発見が重要である。NAFLD 発症には BMI の変動が密接に関係する。その一方で、BMI が 25 kg/m<sup>2</sup> 未満の非肥満者においても、一定数が NAFLD に罹患しており、日本人を含むアジア人で特に多い。我々はこれまでに、PNPLA3 遺伝子多型が非肥満者においても NAFLD のリスク因子であることを明らかにした。本検討では、BMI の個体間変動に、PNPLA3 遺伝子多型の影響や、身体活動量による影響を考慮して、予測モデルを構築した。BMI と NAFLD の関係は、シグモイド Emax 曲線がベースモデルとして適合した。因子検討の結果、Logit(Pr)<sub>max</sub> に性別、high-density lipoprotein (HDL) コレステロール、low-density lipoprotein (LDL) コレステロールが、BMI<sub>50</sub> に PNPLA3 遺伝子型と HbA1c が有意な因子として組み込まれた。モデルの適合度については、visual predictive check と bootstrap 法で検証した結果、良好であることを確認した。DsbA-L 遺伝子型は NAFLD モデルに組み込まれなかったことから、本遺伝子型は NAFLD 発症に直接影響する因子ではないと考えた。

### (3) モデリング&シミュレーションによる DsbA-L 遺伝子型に基づいた糖尿病性腎臓病リスクの予測

血糖値の異常は身体に記憶され、その後長年にわたって糖尿病性血管合併症の発症・進展に影響を及ぼすとされ、近年では、“メタボリックメモリー”として、その概念が一般的となってきた。本検討では、糖尿病患者における慢性腎臓病（CKD）発症予測モデルにメタボリックメモリーの概念を応用し、より精度の高いモデルの構築を目指して検討を行った。まず、糖尿病患者 373 名の観察期間中の累積 HbA1c を算出した。算出方法は右図に示す通りであり、各患者の観察期間中における HbA1c 推移を回帰式により推定し、その曲線下面積を累積 HbA1c として算出した。



なお、観察開始点より以前の累積 HbA1c についても考慮する必要があるため、観察開始時点の HbA1c と糖尿病罹病期間から概算することとし、観察期間中の累積 HbA1c と合算することで、累積 HbA1c の算出を試みた。その後、モデリング&シミュレーションの手法を用いて、CKD 発症予測モデルの構築に取り組んだ。CKD 発症と累積 HbA1c の関係性をシグモイド曲線により表したモデルをベースとし、因子検討を行うことで、CKD 発症確率 (Pr) を予測する logit(Pr) モデルを構築した。構築した CKD 発症予測モデルの最終モデルを以下に示す。

$$\text{Logit(Pr)} = -4 + \frac{\text{Logit(Pr)}_{\max} \times (\text{累積HbA1c} - 17)^{3.43}}{(\text{累積HbA1c}_{50} - 17)^{3.43} + (\text{累積HbA1c} - 17)^{3.43}}$$

性別：女性 = 1、男性 = 0

$$\text{Logit(Pr)}_{\max} = 4.39 + 1.03 \text{性別} \times 1.13^{\text{DsbA-L 遺伝子型}}$$

DsbA-L 遺伝子型：C/T、T/T 遺伝子型 = 1、C/C 遺伝子型 = 0

$$\text{累積HbA1c}_{50} = [10.5 \times \text{収縮期血圧} - 0.40 \times (\text{年齢} - 60)] \times 1.20^{\text{RAS 阻害薬}}$$

収縮期血圧：140 mmHg 以上 = 0.84、130-139 mmHg = 0.87、120-129 mmHg = 0.81、120 mmHg 未満 = 1

モデル式中の Logit(Pr)<sub>max</sub> は Logit(Pr) の最大値を表し、累積 HbA1c<sub>50</sub> は Logit(Pr)<sub>max</sub> の 50% 値における累積 HbA1c の値を表す。本モデル式の共変量には、Logit(Pr)<sub>max</sub> に DsbA-L 遺伝子型と性別が組み込まれた他、累積 HbA1c<sub>50</sub> に収縮期血圧、年齢、RAS 阻害薬の使用の有無が組み込まれた。Visual predictive check の結果から、本モデル式の妥当性も確認した。本検討結果により、DsbA-L rs1917760 遺伝子多型は累積 HbA1c とは独立して、糖尿病患者の CKD 発症に影響することが示唆された。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

Shimizu K and Oniki K.

Development of a Novel Method for the Treatment and Prevention of Diabetes Mellitus. YAKUGAKU ZASSHI, 2019;139(1):39. (査読有)

Oniki K and Saruwatari J.

A Multifaceted Approach regarding the Association of the DsbA-L Gene with the Risk of Obesity-related Diseases Based on Clinical Pharmacogenetics.

YAKUGAKU ZASSHI, 2019;139(1):53-60. (査読有)

Oniki K, Watanabe T, Kudo M, Izuka T, Ono T, Matsuda K, Sakamoto Y, Nagaoka K, Imafuku T, Ishima Y, Watanabe H, Maruyama T, Otake K, Ogata Y, Saruwatari J.

Modeling of the Weight Status and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Elderly Individuals: The Potential Impact of the Disulfide Bond-Forming Oxidoreductase A-Like Protein (DsbA-L) Polymorphism on the Weight Status.

CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2018;7(6):384-393. (査読有)

Oniki K, Ishioka M, Osaki N, Sakamoto Y, Yoshimori Y, Tomita T, Kamihashi R, Tsuchimine S, Sugawara N, Otake K, Ogata Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N.

Association between oxidative stress-related genes polymorphisms and metabolic abnormalities among schizophrenia patients.

CNPT. 2017;8:25-37. (査読有)

Akasaka T, Sueta D, Arima Y, Tabata N, Takashio S, Izumiya Y, Yamamoto E, Tsujita K, Kojima S, Kaikita K, Kajiwara A, Morita K, Oniki K, Saruwatari J, Nakagawa K, Hokimoto S.

CYP2C19 variants and epoxyeicosatrienoic acids in patients with microvascular angina.

Int J Cardiol Heart Vasc. 2017;15:15-20. (査読有)

Sonoda A, Kondo Y, Tsuneyoshi Y, Iwashita Y, Nakao S, Ishida K, Oniki K, Saruwatari J, Irie T, Ishitsuka Y.

Predictive factors for effectiveness and safety of enoxaparin for total knee arthroplasty in aged Japanese patients: a retrospective review.

J Pharm Health Care Sci. 2017;18:6. (査読有)

[学会発表](計27件)

Uchida K., Sato T., Tanaka M., Itai Y., Takahashi N., Tanaka M., Yoshida A., Oniki K., Osame M.

「ALTERED SERUM LEVELS OF PROTEINS INVOLVED IN A CLEARANCE IN THE AFTERMATH OF THE 2016 KUMAMOTO EARTHQUAKE」

AD/PD 2019, Lisbon, Portugal 3/26-31, 2019

鬼木健太郎、田原迫昂佑、坂本優季、近藤望、丸山阿加里、吉田陽、西村博之、守田彩文、塩山由紀、高田雅文、井島廣子、陣内秀昭、猿渡淳二

「SGLT2 阻害薬服用患者の臨床経過と SLC5A2 遺伝子多型に関する縦断的検討」

日本薬学会第 139 回年会

2019 年 3 月 20 日～23 日 幕張(一般)

坂本優季、鬼木健太郎、田原迫昂佑、熊谷直樹、吉田陽、西村博之、守田彩文、塩山由紀、高田雅文、井島廣子、陣内秀昭、猿渡淳二

「ADRB3 遺伝子多型が SGLT2 阻害薬の効果に及ぼす影響に関する臨床的検討」

日本薬学会第 139 回年会

2019 年 3 月 20 日～23 日 幕張(一般)

坂本優季、鬼木健太郎、熊谷直樹、守田和憲、大竹宏治、緒方康博、猿渡淳二

「非アルコール性脂肪性肝疾患における 3-adrenergic receptor の遺伝的寄与を解明するための探索的臨床研究」

第 35 回日本薬学会九州支部大会

2018 年 11 月 17 日～18 日 福岡(一般)

杉田円香、鬼木健太郎、野相まどか、松田和樹、棚町有紀子、古郡規雄、石津棟暎、猿渡淳二

「小児てんかん患者におけるバルプロ酸誘発性 BMI 変動予測モデルの構築」

第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会 合同年会

2018 年 11 月 14 日～16 日 東京(一般)

佐藤正、田中素美、板井八重子、高橋教朗、田中元子、吉田陽、鬼木健太郎、納光弘

「熊本地震後の MCI スクリーニング血液検査陽性率上昇について」

第 37 回日本認知症学会学術集会

2018 年 10 月 12 日～14 日 札幌(一般)

工藤未来、鬼木健太郎、武藤奈瑠美、小野達昌、坂本優季、大竹宏治、緒方康博、猿渡淳二

「モデリング&シミュレーションを用いた非アルコール性脂肪性肝疾患リスクに対する身体活動の効果に関する検討」

第 12 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム

2018 年 9 月 15 日～16 日 北海道(一般)

鬼木健太郎

「漢方薬と西洋薬の薬物間相互作用～抑肝散に関するヒト試験結果～」

平成 30 年度 熊本県精神科病院協会薬剤師部会 研修会

2018 年 9 月 1 日 熊本(招待)

斉藤百香、鬼木健太郎、坂本優季、瀬口優里、田原迫昂佑、今福匡司、佐藤崇雄、渡邊博志、丸山徹、緒方康博、辻田賢一、猿渡淳二

「長鎖脂肪酸伸長酵素 Elovl6 遺伝子多型とインスリン抵抗性並びに非アルコール性脂肪性肝疾患の関係」

第 58 回日本臨床化学会年次学術集会

2018 年 8 月 24 日～26 日 名古屋（一般）

瀬口優里、鬼木健太郎、斉藤百香、坂本優季、今福匡司、渡邊博志、丸山徹、緒方康博、辻田賢一、猿渡淳二

「Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) 遺伝子多型および GGT 値が心房細動に及ぼす影響」

第 58 回日本臨床化学会年次学術集会

2018 年 8 月 24 日～26 日 名古屋（一般）

田原迫昂佑、坂本優季、鬼木健太郎、斉藤百香、瀬口優里、陣内秀昭、猿渡淳二

「PNPLA3 遺伝子多型 (rs738409) と 2 型糖尿病患者の腎機能低下に関する検討」

第 58 回日本臨床化学会年次学術集会

2018 年 8 月 24 日～26 日 名古屋（一般）

鬼木健太郎

「漢方薬の薬物相互作用について」

平成 30 年度 第 3 回漢方フォーラム

2018 年 8 月 5 日 熊本（招待）

杉田円香、鬼木健太郎、野相まどか、松田和樹、棚町有紀子、古郡規雄、石津棟暎、猿渡淳二

「小児てんかん患者におけるバルプロ酸誘発性 BMI 変動予測モデルの構築」

第 35 回日本 TDM 学会・学術大会

2018 年 5 月 26 日～27 日 福岡（一般）

森田和弥、鬼木健太郎、赤嶺由美子、三國雅彦、黒木俊秀、功刀浩、猿渡淳二、古郡規雄

「日本人統合失調症患者におけるクロザピン及び活性代謝物ノルクロザピンの母集団薬物動態解析」

第 35 回日本 TDM 学会・学術大会

2018 年 5 月 26 日～27 日 福岡（一般）

鬼木健太郎、猿渡淳二

「臨床薬理遺伝学に基づく DsbA-L と肥満関連疾患予防に関する多角的検討」

日本薬学会第 138 年会

2018 年 3 月 25 日～28 日 金沢（招待）

中嶋あずさ、鬼木健太郎、小畑祐衣、坂本優季、瀬口優里、斉藤百香、木村彩、徳丸尚人、渡邊丈久、宮田敬士、猿渡淳二

「メリンジョ由来レスベラトロールがアディポネクチン多量体化能に及ぼす影響：二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験」

日本薬学会第 138 年会

2018 年 3 月 25 日～28 日 金沢（一般）

Saruwatari J, Iwashita K, Sugita M, Nakashima H, Ogusu N, Shimomasuda M, Oniki K, Ishitsu T

「A population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of valproic acid in pediatric patients with epilepsy」

15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology, Kyoto, Japan 9/24-28, 2017

Iwashita K, Ueda M, Tomita T, Saruwatari J, Nakashima H, Aoki K, Ogusu N, Nishimura M, Matsuda K, Ono T, Tsuchimine S, Shimoda K, Yasui - Furukori N

「Influence of the cytochrome P450 2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of paroxetine in Japanese patients with major depressive disorder: a population pharmacokinetic analysis」

15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology, Kyoto, Japan 9/24-28, 2017

Oniki K, Sakamoto Y, Kudo M, Ono T, Matsuda K, Muto N, Izuka T, Watanabe T, Otake K, Ogata Y, Saruwatari J

「Developing a Prediction Model to Clarify the Relationship between the BMI and the Risk for Nonalcoholic Fatty Liver Disease Based on a Modeling and Simulation Approach」  
American Diabetes Association's 77th Scientific Sessions, San Diego, California 6/9-13, 2017

小畑祐衣、鬼木健太郎、瀬口優里、杉田円香、益田菜月、松田和樹、守田和憲、大竹宏治、緒方康博、猿渡淳二

「新規肺機能低下予測因子の解明を目的とした disulfide-bond A oxidoreductase-like protein 遺伝子多型に関する臨床的検討」

第 34 回日本薬学会九州支部大会

2017 年 11 月 25 日～26 日 熊本（一般）

- ⑳ 武藤奈瑠美、鬼木健太郎、工藤未来、守田和憲、渡邊丈久、大竹宏治、緒方康博、猿渡淳二  
「PNPLA3 遺伝子型と身体活動に基づく非アルコール性脂肪性肝疾患の個別化予防戦略への試み」

第 34 回日本薬学会九州支部大会

2017 年 11 月 25 日～26 日 熊本（一般）

- ⑳ 岩下知磨、富田哲、上田幹人、猿渡淳二、青木顕子、西村美紀、土嶺章子、鬼木健太郎、下田和孝、古郡規雄

「抗うつ薬パロキセチンの血中濃度と治療効果に関する母集団薬物動態 薬力学解析」

第 27 回日本臨床精神神経薬理学会

2017 年 11 月 2 日～3 日 島根（一般）

- ㉑ 森田和弥、鬼木健太郎、赤嶺由美子、三國雅彦、黒木俊秀、功刀浩、猿渡淳二、古郡規雄

「クロザピンの治療期間と血中濃度に関する母集団薬物動態解析」

第 27 回日本臨床精神神経薬理学会

2017 年 11 月 2 日～3 日 島根（一般）

- ㉒ 小畑祐衣、鬼木健太郎、瀬口優里、杉田円香、益田菜月、松田和樹、守田和憲、大竹宏治、緒方康博、猿渡淳二

「アディポネクチン並びにその関連遺伝子が肺機能低下に及ぼす影響」

第 58 回日本人間ドック学会学術大会

2017 年 8 月 24 日～25 日 埼玉（プレナリーセッション）

- ㉓ 武藤奈瑠美、鬼木健太郎、工藤未来、守田和憲、渡邊丈久、大竹宏治、緒方康博、猿渡淳二

「非アルコール性脂肪性肝疾患における PNPLA3 遺伝子型と身体活動の関係」

第 58 回日本人間ドック学会学術大会

2017 年 8 月 24 日～25 日 埼玉（一般）

- ㉔ 鬼木健太郎、猿渡淳二

「Modeling & Simulation 解析を用いた薬効・副作用予測から疾患予防への展開」

医療薬学フォーラム 2017/第 25 回クリニカルファーマシーシンポジウム

2017 年 7 月 1 日～2 日 鹿児島（招待）

- ㉕ 小畑祐衣、鬼木健太郎、武藤奈瑠美、瀬口優里、杉田円香、益田菜月、松田和樹、守田和憲、大竹宏治、緒方康博、猿渡淳二

「Disulfide-bond A oxidoreductase-like protein 遺伝子と肺機能低下に関する検討」

医療薬学フォーラム 2017/第 25 回クリニカルファーマシーシンポジウム

2017 年 7 月 1 日～2 日 鹿児島（一般）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：新規アディポネクチン活性化剤

発明者：鬼木健太郎、中嶋あずさ、猿渡淳二

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2018-037824 / 2018/03/02

出願年：平成 30 年

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/tiryougaku/index.html>

## 6 . 研究組織

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：猿渡 淳二

ローマ字氏名：(SARUWATARI, junji)

研究協力者氏名：陣内 秀昭

ローマ字氏名：(JINNOUCHI, hideaki)

研究協力者氏名：辻田 賢一

ローマ字氏名：(TSUJITA, kenichi)

研究協力者氏名：緒方 康博

ローマ字氏名：(OGATA, yasuihiro)

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、研究者個人に帰属されます。