

令和元年6月10日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11778

研究課題名(和文)セロトニン受容体障害を介した小児睡眠時無呼吸症候群における上気道閉塞機構の解明

研究課題名(英文) Study on the pathogenesis of upper airway obstruction through neuronal receptor impairment in pediatric obstructive sleep apnea

研究代表者

細道 純 (Hosomichi, Jun)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：00420258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSA)の発達期患者において、顎顔面領域の劣成長とともに、慢性炎症を伴う上部気道の狭窄、就寝時における気道拡張筋の筋緊張の低下が認められ、慢性的な間欠性低酸素(Intermittent hypoxia; IH)血症が生じている。小児OSAにおける上部気道狭窄の進行に関わる、発達段階におけるIH曝露による顎顔面領域の成長、炎症および機能変調の病態形成機構の解明を目的に、発達期のIH曝露モデル動物を対象に解析を行い、発達段階の違いに依存する顎顔面領域の病態形成、およびIH曝露による顎顔面領域の病態形成における交感神経 $\beta$ 2受容体の機能亢進の関与を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで小児OSA患者を対象とした成長障害、上部気道炎症および気道拡張筋の機能変調に関する臨床調査および小児OSAの病態を再現した実験モデル動物を用いた研究は、国内外を問わず少なく、本疾患における気道狭窄の増悪に貢献する、上記の顎顔面領域の病態形成機構の詳細は、未だに解明されていない。本研究は、小児OSA患者の睡眠呼吸障害を再現した動物モデルを用いて、睡眠呼吸障害における顎顔面領域の病態形成が発達段階の違いに依存すること、睡眠呼吸障害における顎顔面領域の病態形成への交感神経 $\beta$ 2受容体の機能亢進の関与を、初めて明らかにするとともに、小児歯科医療の睡眠呼吸障害への関与の重要性を示す基盤となる。

研究成果の概要(英文)：Impaired craniofacial growth, upper airway inflammation and abnormal upper airway neuromotor tone have been implicated in the development of obstructive sleep apnea (OSA) in children. Intermittent hypoxia (IH) is a main characteristic of pediatric OSA. However, there are no studies to clarify the mechanism of craniofacial pathology caused by IH in the growth periods, including bone and cartilage metabolic changes, upper airway inflammation and impaired muscle functions. In this study using growing animal model to exposed to IH, we firstly showed the growth stage-dependent craniofacial pathogenesis in animal models to exposed to IH. Finally, we suggest the role of beta2 adrenergic receptors in craniofacial pathology caused by IH during growth.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸症候群 間欠的低酸素曝露 成長期 ラットモデル 交感神経受容体

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

## 1. 研究開始当初の背景

小児期の閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive sleep apnea ; OSA) の患者において、小顎症や歯列狭窄などの顎顔面領域の劣成長とともに、慢性炎症を伴う上部気道の狭窄が認められ、就寝時における気道拡張筋の筋緊張の低下による舌根沈下により、慢性的な間欠性低酸素血症が生じている。これまで研究代表者と研究分担者は、就寝中の間欠的低酸素 (Intermittent hypoxia ; IH) 状態を再現した睡眠呼吸障害の動物モデルを確立し、成長期の IH 曝露による顎顔面骨 (下顎骨および鼻骨) の成長障害、鼻粘膜の炎症性肥厚について、報告してきた。しかしながら、これまで小児 OSA 患者を対象とした上部気道の炎症および気道拡張筋の機能変調に関する臨床調査および小児 OSA の病態を再現した実験モデル動物を用いた研究は、いずれも国内外を問わず少なく、本疾患における上部気道狭窄の増悪進行に貢献する、上部気道の成長や炎症、機能変調に関する分子病態機構の詳細は、未だに解明されていない。

## 2. 研究の目的

本研究は、OSA における上部気道狭窄の進行に関わる、発達段階における IH 曝露による顎顔面領域の成長、炎症および機能変調の病態形成機構の解明を大きな目的とし、具体的には、OSA の病態を再現した実験モデル動物 (IH 曝露モデル動物) を対象に、以下の点について、段階的に明らかにする。

- (1) 発達段階の違いによる IH 曝露の顎顔面領域への影響の差異
- (2) 交感神経受容体の上部気道炎症への関与
- (3) 交感神経受容体の顎顔面骨の成長障害への関与

## 3. 研究の方法

### (1) 発達期 OSA モデル動物の確立

OSA モデル動物の確立は、東京医科大学動物委員会の承認のもとにて実施し、午前 9 時から午後 5 時までの 8 時間、20 回/時間のサイクルで、内部の酸素濃度を 4%ないし 21%の間で反復的に変動することができる低酸素チャンパーを用いて IH 環境を再現し、発達期の OSA モデル動物を確立した。対照群は、低酸素ガスの代わりに、通常の大気を供給するチャンパー内で、同じ期間に飼育し、実験群および対照群の飼育チャンパーは隣接した場所に置き、酸素環境以外の条件は全て同じとなるようにした。

### (2) 発達段階の違いによる IH 曝露の顎顔面領域への影響の差異

発達段階の違いによる IH 曝露の顎顔面領域への影響の差異を検討するため、以下の Sprague Dawley (SD) 系ラットのモデルを作製した

#### 妊娠期モデル (妊娠ラット)

SD 系妊娠ラットを、妊娠 7~20 日の期間、低酸素チャンパー内にて飼育し、妊娠 21 日以降、通常大気下にて飼育し、自然分娩を行わせた。その後、母ラットとともに、仔ラットを、通常大気下にて飼育し、生後 5 週齢の時点で、飼育終了し、安楽死させ、頭頸部組織の採取を行った。

#### 新生児期モデル (1 週齢ラット)

SD 系雄性ラットを、生後 1 週齢~2 週齢の期間、低酸素チャンパー内にて、母ラットとともに飼育し、その後、安楽死させ、頭頸部組織の採取を行った。

#### 離乳期モデル (3 週齢ラット)

SD 系雄性ラットを、生後 3 週齢~6 週齢の期間、低酸素チャンパー内にて飼育し、その後、安楽死させ、頭頸部組織の採取を行った。

#### 思春期モデル (7 週齢ラット)

SD 系雄性ラットを、生後 7 週齢~10 週齢の期間、低酸素チャンパー内にて飼育し、その後、安楽死させ、頭頸部組織の採取を行った。

### (3) 交感神経 2 受容体の薬理的遮断

7 週齢 SD 系雄性ラットを無作為に 4 群に分け、IH 曝露群 (IH 環境下にて飼育) および対照群 (通常大気下にて飼育) の 2 群に対して、各々、浸透圧ポンプを用いて、交感神経 2 受容体の選択的遮断薬プトキサミンの腹腔内持続投与を行った。さらに、選択的遮断薬プトキサミン投与の群との比較のため、生理食塩水の腹腔内持続投与のモデルも作製した。3 週間の飼育後に、安楽死させ、組織採取を行った。

### (4) 交感神経 2 受容体の上部気道炎症および顎顔面骨成長障害への関与の検証

(3) の動物実験後、交感神経 2 受容体の上部気道粘膜炎症への関与の検証のために、鼻腔前頭断のパラフィン切片を作成し、HE 染色および免疫染色を用いた組織学的評価を行った。

さらに、鼻腔粘膜を採取し、炎症性マーカーおよび線維化マーカーである mRNA 発現レベルを、定量 PCR 法により比較評価した。

一方、交感神経 2 受容体の顎顔面骨成長障害への関与の検証のため、顎骨および脛骨を採取し、X 線解析による骨携帯評価、CT 解析による骨密度評価、組織学的解析および定量 PCR 法 (RANKL、SOST、OPG、OPN および DKK-1) による生化学解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 発達段階の違いによる IH 曝露の顎顔面領域への影響の差異

###### 妊娠期モデル

妊娠期に IH 曝露を受けた母ラットからの出生仔と通常飼育の妊娠ラットからの出生仔との間で、出生後の体重変化に、有意差は認められなかった。また、筋組織の Hematoxylin 染色および Gomori Trichrome 染色により、筋繊維の形態変化への出生前 IH 曝露の影響は観察されなかった。しかし、定量 PCR 解析において、出生前 IH 曝露モデルの骨格筋内の、Myh7 および Mstn 遺伝子の発現変動が認められ、胎児期 IH 曝露と出生後の骨格筋成長との関連が示唆された。

###### 新生児期モデル

新生児期モデルにおいて、1 週間の IH 曝露により、下肢骨 (脛骨) と比較して、下顎骨の劣成長が顕著に生じた。また、下顎頭の骨密度は、IH 曝露により有意に増加することが認められた。下顎頭関節の組織解析により、下顎頭軟骨層の幅が減少し、とりわけ増殖細胞層の減少が著しく認められた。一方、脛骨の成長板軟骨においては、そのような特定の細胞層への IH 曝露の影響は認められなかった。

下顎頭軟骨および脛骨成長板軟骨の定量 PCR 解析により、IH 曝露群の下顎頭軟骨において、TGF- $\beta$  および Sox9 遺伝子の発現低下が生じ、肥大軟骨細胞のマーカーである X 型コラーゲンの遺伝子発現が増加することが認められた。一方、脛骨軟骨においては、IH 曝露による上記の遺伝子群の発現変化が認められず、IH 曝露により下顎頭の関節軟骨の代謝異常が生じることが示唆された。

###### 離乳期モデルおよび思春期モデル

離乳期および思春期の動物モデルの顎骨成長を比較した結果、下顎骨後縁部の縮小をともなう下顎骨の劣成長は、離乳期のモデルにおいては認められず、思春期のモデルにおいてのみ、IH 曝露による成長障害が著しく生じることが判明した。また、鼻気道粘膜を対象とした炎症性サイトカインの定量 PCR により、哺乳期、離乳期においては、転写レベルの上昇が認められず、思春期前後のモデルにおいてのみ、TNF- $\alpha$ 、CTGF の mRNA レベルの発現上昇が有意に認められた。さらに、舌骨筋を対象とした PCR 解析においても、同様の結果が得られ、以上の結果から、IH 曝露による病態形成の効果は、成長段階に影響される可能性が示唆された。

##### (2) 交感神経 2 受容体の上部気道炎症および顎顔面骨成長障害への関与の検証

上記の結果 (1) を踏まえ、思春期ラットを用いて、交感神経 2 受容体の上部気道炎症および顎顔面骨成長障害への関与の検証を行った。

上部気道炎症に関して、IH 曝露群においては、対照群と比較して有意な鼻腔粘膜の炎症性肥厚が認められた。一方、プトキサミンの持続投与とされた IH 曝露群においては、気道粘膜の炎症性肥厚の組織変化は認められず、プトキサミンによる 2 受容体の選択的遮断の効果による上部気道炎症の消失が考えられた。

顎骨成長障害に関しては、思春期ラットの IH 曝露モデルにおいて、下顎骨長 (IH 曝露群  $27.46 \pm 0.36\text{mm}$ ; 対照群  $27.98 \pm 0.20\text{mm}$ ) および下顎骨後縁長 (IH 曝露群  $11.82 \pm 0.23\text{mm}$ ; 対照群  $12.65 \pm 0.40\text{mm}$ ) であった。プトキサミンの持続投与により、IH 曝露群の下顎骨長は  $27.50 \pm 0.35\text{mm}$ 、下顎骨後縁長は  $12.30 \pm 0.50\text{mm}$  となり、顎骨成長の回復効果が認められた。

また、下顎骨頭の骨密度 (Bone mineral density; BMD) は、IH 曝露により増加 (IH 曝露群  $663.85 \pm 40.88\text{mg}/\text{cm}^3$ ; 対照群  $618.24 \pm 35.61\text{mg}/\text{cm}^3$ ) したが、プトキサミンの持続投与により減少 ( $649.46 \pm 44.18\text{mg}/\text{cm}^3$ )、IH 曝露群と対照群との有意差は消失した。

さらに、IH 曝露モデルへのプトキサミン投与は、RANKL/OPG の mRNA 発現比を回復させ、以上の結果から、発達期の IH 曝露による顎顔面領域の病態形成における交感神経 2 受容体の機能亢進の関与の可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

##### [雑誌論文] (計 5 件)

Tang H, Yonemitsu I, Ikeda Y, Watakabe K, Shibata S, Hosomichi J, Ono T. Effects of unilateral nasal obstruction on the characteristics of jaw-closing muscles in growing rats. The Angle orthodontist, 査読有, Vol.89, No.1, 2019, 102-110.

DOI: 10.2319/021918-132.1.

Hosomichi J, Shibutani N, Yamaguchi H, Hatano K, Kuma Y, Suzuki T, Kaneko S, Ono T. Localization of leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5- and Ki67-positive periodontal cells expressing runt-related transcription factor 2 during tooth movement. *Orthodontic Waves*, 査読有, Vol.77, No.4, 2018, 197-208. <https://doi.org/10.1016/j.odw.2018.07.002>

Sato M, Asano T, Hosomichi J, Ono T, Nakata T. Optogenetic manipulation of intracellular calcium by BACCS promotes differentiation of MC3T3-E1 cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 査読有, Vol. 506, No.3, 2018, 716-722.

DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.10.107.

Hatano K, Ishida Y, Yamaguchi H, Hosomichi J, Suzuki J, Usumi-Fujita R, Shimizu Y, Shibutani N, Kaneko S, Ono T. The chemokine receptor type 4 antagonist, AMD3100, interrupts experimental tooth movement in rats. *Archives of Oral Biology*, 査読有, Vol.86, 2018, 35-39.

DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.11.003.

Hosomichi J, Maeda H, Kuma Y, Oishi S, Yoshida KI, Ono T. Differential effects of intermittent hypoxia on phenotypic and metabolic features of airway muscles in weaning- and adolescent-aged rats. *Sleep Medicine*, 査読有, 2017, 40 e135.

DOI: 10.1016/j.sleep.2017.11.394

〔学会発表〕(計 24 件)

木村綾, 細道純, 前田秀将, 洪海シン, 大石修史, 白見莉沙, 石田雄之, 金香佐和, 吉田謙一, 小野卓史. 成長期における間欠的低酸素曝露による上部気道粘膜病態に対する交感神経 2 受容体の関与. 第 78 回日本矯正歯科学会学術大会. 2019.

Wongkitikamjorn W, Hosomichi J, Wada E, Maeda H, Satrawaha S, Hong H, Hayashi Y, Yoshida K, Ono T. Effect of prenatal intermittent hypoxia on muscle development in offspring, 97th General Session and Exhibition of the International Association for Dental Research (IADR) and 48th Annual Meeting of the American Association for Dental Research (AADR). 2018.

Sato M, Asano T, Hosomichi J, Ono T, Nakata T. Optogenetic manipulation of intracellular calcium by BACCS promotes differentiation of MC3T3-E1 cells. 95th European orthodontic society congress. 2019.

佐藤萌, 浅野豪文, 細道純, 小野卓史, 中田隆夫. 光遺伝学ツール BACCS を用いた骨芽細胞分化メカニズムの制御. 第 124 回解剖学会総会学術大会. 2019.

佐藤萌, 浅野豪文, 細道純, 小野卓史, 中田隆夫. 遺伝学ツール BACCS を用いた骨芽細胞分化メカニズムの制御. 第 11 回 CBIR/ONSA/大学院セミナー共催若手インスパイア. 2019.

Hong H, Hosomichi J, Maeda H, Lekvijittada K, Oishi S, Kuma Y, Yamaguchi H, Ishida Y, Usumi-Fujita R, Shimizu Y, Kaneko S, Suzuki J, Yoshida K, Ono T. 2-adrenergic antagonist butoxamine reduces the mandibular growth retardation caused by intermittent hypoxia in adolescent rats. 第 6 回東京医科大学記念会館ポスター発表懇談会. 2019.

Hong H, Hosomichi J, Maeda H, Lekvijittada K, Oishi S, Kuma Y, Yamaguchi H, Ishida Y, Usumi-Fujita R, Shimizu Y, Kaneko S, Suzuki J, Yoshida K, Ono T. 2-adrenergic antagonist butoxamine reduces the mandibular growth retardation caused by intermittent hypoxia in adolescent rats. 第 77 回日本矯正歯科学会学術大会. 2018. 優秀学術発表賞受賞.

佐藤萌, 浅野豪文, 細道純, 石田雄之, 白見莉沙, 清水康広, 金香佐和, 中田隆夫, 小野卓史. 光遺伝学を用いた骨芽細胞分化メカニズムの制御. 第 77 回日本矯正歯科学会学術大会. 2018. 優秀学術発表賞受賞.

Hong H, Hosomichi J, Maeda M, Lekvijittada K, Oishi S, Kuma Y, Yamaguchi H, Ishida Y, Usumi-Fujita R, Shimizu Y, Kaneko S, Suzuki J, Yoshida KI, Ono T. Different effects of intermittent hypoxia on mandibular growth in the juvenile and adolescent rats. Wuhan University PhD seminar. 2018.

笠原由紀, 穂山雅子, 細道純, 小野卓史, 中浜健一. Dscr1.v2 の発現は骨芽細胞の石灰化を抑制する. 第 4 回日本骨免疫学会. 2018.

Lekvijittada K, Hosomichi J, Maeda H, Hong H, Changsiripun C, Kuma Y, Oishi S, Suzuki J, Yoshida K, Ono T. Influence of intermittent hypoxia on condylar growth: A study in infant rats. The 11th Asian Pacific Orthodontic Conference. 2018.

Hong H, Hosomichi J, Maeda H, Kochakorn L, Oishi S, Kuma Y, Yamaguchi H, Ishida Y, Suzuki J, Yoshida K, Ono T. The impact of a  $\beta$ 2-adrenergic antagonist, butoxamine

on mandibular growth retardation caused by intermittent hypoxia in growing rats. The 11th Asian Pacific Orthodontic Conference. 2018.

Lekvijittada K, Hosomichi J, Maeda H, Hong H, Changsiripun C, Kuma Y, Oishi S, Yamaguchi H, Ishida Y, Usumi-Fujita R, Shimizu Y, Kaneko S, Suzuki JI, Yoshida KI, Ono T. Influences of intermittent hypoxia on condylar growth: A study in infant rats. 第5回東京医科大学記念会館ポスター発表懇談会. 2018.

Hosomichi J, Maeda H, Kuma Y, Oishi S, Yoshida KI, Ono T. Differential effects of intermittent hypoxia on phenotypic and metabolic features of airway muscles in weaning- and adolescent-aged rats. 第5回東京医科大学記念会館ポスター発表懇談会. 2018.

Hong H, Hosomichi J, Maeda H, Lekvijittada K, Oishi S, Kuma Y, Yamaguchi H, Ishida Y, Suzuki J, Yoshida K, Ono T. The impact of a  $\beta$ 2-adrenergic antagonist, butoxamine on mandibular growth retardation caused by intermittent hypoxia in growing rats. 第5回東京医科大学記念会館ポスター発表懇談会. 2018.

細道純, 鈴木拓海, 渋谷直樹, 畑野香澄, 山口博之, 隈陽一郎, 金香佐和, 笠原由紀, 大石修史, 白見莉沙, 清水康広, 小野卓史. 矯正の歯の移動時における Ki67 および LGR5 陽性歯根膜細胞の局在変化. 第76回日本矯正歯科学会大会. 2017.

Hosomichi J, Maeda H, Yoichiro Kuma, Oishi S, Yoshida KI, Ono T. Differential effects of intermittent hypoxia on phenotypic and metabolic features of airway muscles in weaning- and adolescent-aged rats. World Sleep 2017. 2017.

Hosomichi J, Suzuki T, Shibusaki N, Hatano K, Yamaguchi H, Kuma K, Kaneko S, Ono T. Distribution of Ki67 and LGR5-positive Periodontal Cells During Tooth Movement. 95th General Session and Exhibition of the International Association for Dental Research (IADR) and 46th Annual Meeting of the American Association for Dental Research (AADR).

細道純. 成長期における間欠的低酸素曝露は、顎顔面領域の骨成長障害とともに関節頭海綿骨の骨密度増生をもたらす. 第4回東京医科大学記念会館ポスター発表懇談会. 2017.

畑野香澄, 石田雄之, 山口博之, 細道純, 鈴木淳一, 笠原由紀, 大石修史, 隈陽一郎, 沖藤明日香, 白見莉沙, 清水康広, 渋谷直樹, 金香佐和, 小野卓史. SDF-1/CXCR4 シグナル阻害はラット臼歯の矯正の移動を遅延する. 第75回日本矯正歯科学会大会. 2016.

⑲ 隈陽一郎, 白見莉沙, 細道純, 大石修史, 山口博之, 沖藤明日香, 清水康広, 渋谷直樹, 石田雄之, 金香佐和, 鈴木淳一, 吉田謙一, 小野卓史. 成長期における間欠的低酸素曝露がラット鼻腔気道の炎症亢進と形態変化をもたらす. 第75回日本矯正歯科学会大会. 2016.

⑳ 笠原由紀, 白見莉沙, 隈陽一郎, 大石修史, 沖藤明日香, 清水康広, 渋谷直樹, 石田雄之, 金香佐和, 細道純, 小野卓史. LIPUS 照射は咬合刺激低下歯の歯周組織を回復する. 第75回日本矯正歯科学会大会. 2016.

㉑ Oishi S, Shimizu Y, Hosomichi J, Kuma Y, Usumi-Fujita R, Maeda H, Nagai H, Kaneko S, Shibusaki N, Suzuki J, Yoshida K, Ono T. Intermittent hypoxia influences bone microstructure via hypoxia inducible factor and VEGF in growing rats. The 10th Asia Pacific Orthodontic Conference. 2016.

㉒ 沖藤明日香, 穠山雅子, 細道純, 小野卓史, 中浜健一. 骨芽細胞におけるオステオポンチンの転写制御機構. 第2回日本骨免疫学会. 2016.

〔図書〕(計 2 件)

飯田順一郎 編集代表 / 葛西一貴・後藤滋巳・末石研二・槇宏太郎・山城隆 編著. 分担執筆. 医歯薬出版. 歯科矯正学 第6版. 2019年 頁 (ISBN : 978-4-263-45832-7)

監修 小野卓史, 小海暁 / 執筆 細道純, 石田雄之, 白見莉沙, 沖原秀政, 上杉俊輔, 池田侑平, 今村俊博. クインテッセンス出版. 矯正歯科のための重要 16 キーワード ベスト 320 論文 (トムソン・ロイターシリーズ). 2017年. 頁 (ISBN : 978-4-7812-0579-3)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：小野 卓史  
ローマ字氏名：(ONO, Takashi)  
所属研究機関名：東京医科歯科大学  
部局名：大学院医歯学総合研究科  
職名：教授  
研究者番号(8桁)：30221857

研究分担者氏名：吉田 謙一  
ローマ字氏名：(YOSHIDA, Ken-ichi)  
所属研究機関名：東京医科大学  
部局名：医学部  
職名：主任教授  
研究者番号(8桁)：40166947

研究分担者氏名：前田 秀将  
ローマ字氏名：(MAEDA, Hideyuki)  
所属研究機関名：東京医科大学  
部局名：医学部  
職名：講師  
研究者番号(8桁)：60407963

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：大石 修史  
ローマ字氏名：(OISHI, Shuji)

研究協力者氏名：隈 陽一郎  
ローマ字氏名：(KUMA, Yoichiro)

研究協力者氏名：佐藤 萌  
ローマ字氏名：(SATO, Moe)

研究協力者氏名：畑野 香澄  
ローマ字氏名：(HATANO, Kasumi)

研究協力者氏名：洪 海シン  
ローマ字氏名：(HONG, Haixin)

研究協力者氏名：Lekvijittada Kochakorn  
ローマ字氏名：(LEKVIJITTADA, Kochakorn)

研究協力者氏名：木村 綾  
ローマ字氏名：(KIMURA, Ryo)

研究協力者氏名：Wongkitikamjorn Wirongrong  
ローマ字氏名：(WONGKITIKAMJORN, Wirongrong)

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。