

令和元年5月29日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04432

研究課題名(和文) Wntシグナルと骨・血管連関の生理的多型性

研究課題名(英文) Physiological polymorphism on Wnt signal and bone-vessel association

研究代表者

青柳 潔 (AOYAGI, Kiyoshi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：80295071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はWntシグナルを調整するスクレロスチンの骨・血管連関への影響を明らかにするために、地域在住の中老年男女を対象に、骨量や動脈硬化指標などを調査した。研究期間中に、1135名(男性446名、女性689名)が研究に参加した。解析の結果、交絡要因を調整後、男女ともにスクレロスチンと骨量に正の関連があること、男性において骨量と動脈硬化指標が正の関連することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

男女ともにスクレロスチンと骨量は正の関連を示したが、その関連は男性のほうがやや強い関連を示した。一方で、先行研究とは異なり、スクレロスチンと動脈硬化指数に有意な関連はなかった。本研究は、骨・血管連関の生理的多型性をWntシグナルのメカニズムを通して解明を試みたものであり、人類学的に意義がある。

研究成果の概要(英文)：We aimed to clear the effect of sclerostin adjusting Wnt signal to the association between bone and blood vessel. The subjects were community-dwelling men (n=446) and women (n=689), and their bone mass and index of arteriosclerosis were measured. In results, after adjusting confounding factors, a higher level of sclerostin was significantly correlated with a higher bone mass in both sexes, and a higher bone mass was significantly correlated with a higher index of arteriosclerosis.

研究分野：生理人類学

キーワード：生理的多型性 骨粗鬆症 動脈硬化 骨・血管連関

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

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症は低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し骨折の危険性が増大する疾患である。一方、動脈硬化症は、動脈が肥厚し硬化した状態(動脈硬化)によって引き起こされる種々の病態である。骨粗鬆症と動脈硬化症は共に多因子性の変性疾患であり、加齢に従い進展する。従来これらは独立疾患で関連がないと考えられていたが、近年骨量減少と動脈硬化の進展との関連が報告されるようになり、骨・血管連関という概念が提唱されるに至った。

Schulzらは、健康な閉経後女性を対象として大動脈の石灰化と低骨量・脆弱性骨折との有意な関連を報告した[1]。Hyderらは、中高年男女を対象に冠動脈・大動脈石灰化と骨密度との関連を検討したところ、年齢、民族、BMI、高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙、飲酒、身体活動等の交絡因子とは独立に動脈硬化は低骨量と有意に関連していた[2]。

Wnt(ウイント)は、初期発生や形態形成、細胞の増殖・分化を制御する分泌性糖タンパク質である。Wntシグナルは多彩な作用の発現に関与しており、骨・血管への関与も報告されている[3, 4]。スクレロスチンは骨細胞から産生され、Wnt/ β -カテニンシグナルを阻害することで骨形成を抑制する。スクレロスチンが高いことは骨形成を抑制し骨量の低下に繋がることが想定されるが、閉経後女性を対象とした欧米での結果では、逆に、血中スクレロスチンが高いほど骨量は高かった[5, 6]。この理由としてスクレロスチンを分泌する骨細胞数が多いことを反映している可能性などが指摘されているが、結論は得られていない。

近年 Hampsonらは、閉経後女性において、血中スクレロスチンと骨量・動脈硬化との関連について、血中スクレロスチンは大腿骨骨密度と正の相関を示し、大動脈石灰化と動脈硬化の進展(脈波伝播速度 pulse wave velocity (PWV))とも正に関連していたと報告した[7]。すなわちスクレロスチンは骨には健康的に作用するが、血管には病的に作用する可能性がある。

このように血中スクレロスチン濃度(Wntシグナル)と骨量や動脈硬化との関連については、十分に明らかではない。さらに性別、民族、体格、生活習慣などで異なる可能性が示唆されているが、日本人でのエビデンスはほとんどなく、検討する必要がある。

2. 研究の目的

骨は加齢に従い生理的に減少し、骨折リスクは高まる。脆弱性骨折(骨粗鬆症関連骨折)は、痛み、精神的不安、日常生活動作(ADL)制限等を来し、生活の質(QOL)を低下させ、死亡率の増加も指摘されている。一方、糖尿病・脂質異常症・高血圧と言った生活習慣病を基盤とした動脈硬化は心血管イベントを起こすと生命予後を脅かす。糖尿病・動脈硬化では骨の脆弱性が高まり、骨密度が保たれていても骨折リスクが上昇することが報告されている[8, 9]。また、Wntシグナル減弱、血中オステオカルシン低下により、脂質異常、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症の悪化することが報告されている[10]。

以上から、本研究では、一般日本人中高年男女において、骨量(超音波法)と動脈硬化との骨・血管連関をWntシグナルや骨代謝マーカー、体格、高血圧・高脂血症・糖尿病、さらにライフスタイルといった環境的要因を含め検討することを目的とした。

3. 研究の方法

長崎県五島市で実施されている住民健診受診者に本研究の参加を募り、40歳以上住民700名を本申請の全体対象目標とした。平成27年度に227名(男性:89名、女性138名)、平成28年度に235名(男性:96名、女性139名)、平成29年度に353名(男性136名、女性217名)、平成30年度に320名(男性:125名、女性195名)が研究に参加した。研究開始当初の目標を十分に達成し、計1135名(男性446名、女性689名)のデータを取得した。

超音波法(A-1000 Insight, GE, USA)にて踵骨の超音波骨量指数「スティフネス値」を測定した。動脈硬化指標として、超音波検査によって頸動脈内膜中膜複合体厚(CIMT)を測定した(1mm以上で動脈硬化有りと判定)。さらに血圧脈波装置によって心臓足首血管指数(CAVI)と血圧を測定した。

血液を採取し、血中スクレロスチン(SOST)(Wntシグナル)とオステオカルシン(骨代謝マーカー)をマルチサスペンションアレイ(Bio-Plex™ Assay Kits, BIO-RAD)で測定した。さらに、ライフスタイル(飲酒・喫煙・運動習慣)・健康状態(既往歴・自覚症状の有無・身体機能)に関する質問紙調査と身体測定(身長・体重・握力)を行った。

以上のように取得したデータについて、統計学的解析を実施した。

4. 研究成果

対象集団の属性を表1に示す。男女間において、年齢に有意な差はなかった。身長、体重、BMI、握力は男性において有意に高かった。骨量の指標であるスティフネス値は男性において高く、動脈硬化の指標であるCIMTとCAVIも男性において有意に高かった。スクレロスチンについても、男性において有意に高かったが、オステオカルシンに有意な差はなかった。また喫煙習慣と飲酒習慣を有する者が男性で有意に多く、運動習慣に差は見られなかった。

	平均(標準偏差)		p 値
	男性 (n = 446)	女性 (n = 689)	
年齢(歳)	69.2 (10.6)	69.2 (9.1)	0.988
身長(cm)	163.3 (6.3)	150.5 (5.9)	< 0.001
体重(kg)	63.6 (9.8)	51.9 (8.6)	< 0.001
BMI (kg/m ²)	23.8 (3.1)	22.9 (3.5)	< 0.001
握力(kg)	34.6 (8.4)	20.8 (5.2)	< 0.001
スティフネス値	85.2 (17.1)	67.0 (14.0)	< 0.001
CIMT (mm)	1.0 (0.2)	0.9 (0.2)	< 0.001
CAVI	9.0 (1.5)	8.3 (1.1)	< 0.001
スクレロスチン (pg/ml)	4869.5 (2409.6)	3195.4 (1448.1)	< 0.001
オステオカルシン (ng/mL)	18.7 (15.5)	15.2 (16.5)	0.631
	n (%)		
喫煙習慣(有り)	78 (17.5)	12 (1.7)	< 0.001
飲酒習慣(有り)	233 (52.2)	79 (11.5)	< 0.001
運動習慣(有り)	225 (50.5)	330 (47.9)	0.401

BMI: Body mass index

10歳ごとの年齢階級別のスティフネス値は、一元配置分散分析の結果、男女ともに高年齢で骨量が有意に低下するが、特に女性では閉経前後で急激に骨量が減少することがわかる。同様に、10歳ごとの年齢階級別のスクレロスチンは、男女ともに高年齢で有意に高かったが、その上昇は男性において顕著であった。これらの結果は概ね先行研究と一致するが、本研究からは加齢によるスクレロスチンの上昇には性差が存在する可能性が示唆された。

次に主な測定項目間の関連を見るために、男女別に単相関解析を行った。その結果を表 2、表 3 に示す。

	年齢	BMI	SI	CIMT	CAVI	SOST	OC
年齢	r 1.000	-0.116	-0.384	0.377	0.423	0.250	0.053
	p -	0.014	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.262
BMI	r -0.116	1.000	0.180	0.000	-0.085	0.069	-0.046
	p 0.014	-	0.000	0.996	0.074	0.143	0.331
SI	r -0.384	0.180	1.000	-0.057	-0.234	0.027	0.025
	p <0.001	0.000	-	0.233	<0.001	0.567	0.600
CIMT	r 0.377	0.000	-0.057	1.000	0.173	0.116	0.007
	p <0.001	0.996	0.233	-	0.000	0.014	0.878
CAVI	r 0.423	-0.085	-0.234	0.173	1.000	0.031	-0.031
	p <0.001	0.074	<0.001	0.000	-	0.515	0.520
SOST	r 0.250	0.069	0.027	0.116	0.031	1.000	-0.051
	p <0.001	0.143	0.567	0.014	0.515	-	0.280
OC	r 0.053	-0.046	0.025	0.007	-0.031	-0.051	1.000
	p 0.262	0.331	0.600	0.878	0.520	0.280	-

SI:スティフネス値
SOST:スクレロスチン
OC:オステオカルシン

	年齢	BMI	SI	CIMT	CAVI	SOST	OC
年齢	r 1.000	0.033	-0.525	0.412	0.514	0.002	-0.017
	p -	0.385	<0.001	<0.001	<0.001	0.955	0.659
BMI	r 0.033	1.000	0.075	0.087	-0.027	0.130	-0.045
	p 0.385	-	0.049	0.023	0.477	0.001	0.236
SI	r -0.525	0.075	1.000	-0.177	-0.264	0.091	-0.021
	p <0.001	0.049	-	<0.001	<0.001	0.017	0.582
CIMT	r 0.412	0.087	-0.177	1.000	0.270	-0.036	-0.044
	p <0.001	0.023	<0.001	-	<0.001	0.349	0.252
CAVI	r 0.514	-0.027	-0.264	0.270	1.000	0.039	0.044
	p <0.001	0.477	<0.001	<0.001	-	0.309	0.253
SOST	r 0.002	0.130	0.091	-0.036	0.039	1.000	-0.071
	p 0.955	0.001	0.017	0.349	0.309	-	0.062
OC	r -0.017	-0.045	-0.021	-0.044	0.044	-0.071	1.000
	p 0.659	0.236	0.582	0.252	0.253	0.062	-

SI:スティフネス値
SOST:スクレロスチン
OC:オステオカルシン

男性においては、加齢と共に骨量が低下し、CIMT、CAVI が高くなり、スクレロスチンも高くなった。また、スクレロスチンは骨量と CIMT と正の関連を示したが、オステオカルシンと有意に関連する項目はなかった。女性においては、加齢と共に骨量が低下し、CIMT、CAVI が高くなるが、年齢とスクレロスチンに関連は見られなかった。スクレロスチンは骨量と正の関連を示したが、男性とは異なり、動脈硬化指標とは関連を示さなかった。また男性と同様、オステオカルシンと有意に関連する項目はなかった。これらの結果は骨量低下や動脈硬化が年齢とともに進行することを示唆した。

スクレロスチンは男女ともに骨量とは関連するが、女性では動脈硬化指標とは関連しないと考えられ、骨・血管連関に性差が存在することを意味するかもしれない。ただし、これらは単相関解析であり、交絡している可能性がある。

そこで交絡要因を調整するために偏相関解析を行い、年齢、BMI、握力、高血圧・糖尿病・高脂血症治療、喫煙・飲酒・運動習慣で調整したスティフネス値、CIMT、CAVI、スクレロスチン、オステオカルシンの関連を検討した。結果を表 4、5 に示す。

	SI	CIMT	CAVI	SOST	OC
SI	r 1.000	0.113	-0.078	0.137	0.057
	p -	0.018	0.104	0.004	0.231
CIMT	r 0.113	1.000	0.006	0.013	-0.011
	p 0.018	-	0.908	0.790	0.823
CAVI	r -0.078	0.006	1.000	-0.087	-0.054
	p 0.104	0.908	-	0.071	0.257
SOST	r 0.137	0.013	-0.087	1.000	-0.067
	p 0.004	0.790	0.071	-	0.161
OC	r 0.057	-0.011	-0.054	-0.067	1.000
	p 0.231	0.823	0.257	0.161	-

SI:スティフネス値
SOST:スクレロスチン
OC:オステオカルシン

	SI	CIMT	CAVI	SOST	OC
SI	r 1.000	0.047	0.006	0.093	-0.039
	p -	0.219	0.882	0.016	0.316
CIMT	r 0.047	1.000	0.080	-0.050	-0.031
	p 0.219	-	0.036	0.196	0.415
CAVI	r 0.006	0.080	1.000	0.045	0.062
	p 0.882	0.036	-	0.244	0.105
SOST	r 0.093	-0.050	0.045	1.000	-0.068
	p 0.016	0.196	0.244	-	0.077
OC	r -0.039	-0.031	0.062	-0.068	1.000
	p 0.316	0.415	0.105	0.077	-

SI:スティフネス値
SOST:スクレロスチン
OC:オステオカルシン

調整後も男女ともにスクレロスチンと骨量は正の関連を示したが、その関連は男性のほうがやや強い関連を示した。スクレロスチンの生理的機能は Wnt シグナルの阻害による骨形成作用の抑制であり、スクレロスチンが高ければ、骨量が低いことが予想されたが、単相関解析、偏

相関解析の結果ともにスクレロスチンは骨と正の関連を示し、予想とは逆の結果が得られた。スクレロスチンの分泌を抑制する骨粗鬆症治療薬は骨量を増加させるため、この結果は、スクレロスチンの骨に対する生理的機序を考えれば矛盾するが、先行研究においても同様の報告があるため[5, 6]、生体内におけるスクレロスチンの役割についてはさらに詳細な研究が必要である。

一方で、先行研究とは異なり[7]、スクレロスチンと動脈硬化指数に有意な関連はなかった。対象集団や動脈硬化評価方法の違いも考えられるが、あるいは民族差を反映した可能性も考えられる。スクレロスチンと動脈硬化の関連に注目したさらなる研究報告が待たれる。

骨代謝マーカーであるオステオカルシンは骨、動脈硬化指標ともに有意な関連を示さなかった。オステオカルシンは骨芽細胞から分泌される骨形成マーカーであり、骨形成作用を抑制するスクレロスチンとの関連が期待されたが有意な結果は得られなかった。ただし、偏相関係数は男女ともに負となっており、サンプルサイズが大きくなれば、有意な結果になるかもしれない。

女性では骨量と動脈硬化指標に関連はなかったが、男性においてのみ骨量とCIMTに正の関連が見られた。一般的に骨量減少と動脈硬化の進展は関連することから、矛盾した結果となった。今後の検討が必要と考える。

以上から、全体の結果を俯瞰すると、骨、血管、スクレロスチンの関連に性差があることが示唆される。その原因として、女性では閉経という骨代謝に大きな影響を与えるイベントが考えられる。すなわち、閉経前後で大きく変化するエストラジオールなどの性ホルモン分泌が、スクレロスチンと骨・血管連関に關与する可能性を検討しなければならない。

本研究の目的は、骨・血管連関をWntシグナルや骨代謝マーカーなどから明らかにすることであった。研究の結果、男女ともにスクレロスチンと骨量に正の関連があること、男性において骨と動脈硬化が関連することを示した。本研究は長崎県五島市を調査地としたコホート研究であり、今後も追跡調査を実施する。従って、参加者を追跡する縦断調査では骨・血管連関について、骨折や動脈硬化に起因する疾患（心筋梗塞や脳卒中等）の発生までを含めて検証し、本研究のさらなる発展に繋げていきたい。

<引用文献>

1. Schulz E, et al: Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab*, 89:4246-4253, 2004.
2. Hyder JA, et al: Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol*, 169:186-194, 2009.
3. Baron R, et al: Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology*, 148:2635-2643, 2007.
4. Tsaousi A, et al: The Wnt pathways in vascular disease: lessons from vascular development. *Curr Opin Lipidol*, 22:350-357, 2011.
5. Arasu A, et al: Serum sclerostin and risk of hip fracture in older Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab*, 97:2027-2032, 2012.
6. Garnero P, et al: Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study. *Osteoporos Int*, 24:489-494, 2013.
7. Hampson G, et al: The relationship between inhibitors of the Wnt signalling pathway (Dickkopf-1(DKK1) and sclerostin), bone mineral density, vascular calcification and arterial stiffness in post-menopausal women. *Bone*, 56:42-47, 2013.
8. Szulc P, et al: Calcifications in the abdominal aorta predict fractures in men: MINOS study. *J Bone Miner Res*, 23:95-102, 2008.
9. Vestergaard P, et al: Effects of treatment with fluoride on bone mineral density and fracture risk--a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 19:257-268, 2008.
10. Mani A, et al: LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science*, 315:1278-1282, 2007.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計8件)

Nishimura T, Arima K, Abe Y, Kanagae M, Mizukami S, Okabe T, Tomita Y, Goto H, Horiguchi I, Aoyagi K: Relationship between bone turnover markers and the heel stiffness index measured by quantitative ultrasound in middle-aged and elderly Japanese men. *Medicine (Baltimore)*, 97:e9962, 2018. DOI: 10.1097/MD.0000000000009962. 「査読有」

Tomita Y, Arima K, Tsujimoto R, Kawashiri SY, Nishimura T, Mizukami S, Okabe T, Tanaka N, Honda Y, Izutsu K, Yamamoto N, Ohmachi I, Kanagae M, Abe Y, Aoyagi K: Prevalence of fear of falling and associated factors among Japanese community-dwelling older adults. *Medicine (Baltimore)*, 97:e9721, 2018. DOI: 10.1097/MD.0000000000009721. 「査読有」

Arima K, Abe Y, Nishimura T, Okabe T, Tomita Y, Mizukami S, Kanagae M, Aoyagi K: Association of vertebral compression fractures with physical performance measures among community-dwelling Japanese women aged 40 years and older. *BMC Musculoskelet Disord*,

18:176, 2017. DOI: 10.1186/s12891-017-1531-3. 「査読有」
Nishimura T, Arima K, Okabe T, Mizukami S, Tomita Y, Kanagae M, Goto H, Horiguchi I, Abe Y, Aoyagi K: Usefulness of chair stand time as a surrogate of gait speed in diagnosing sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int*, 17:668-669, 2017. DOI: 10.1111/ggi.12766. 「査読有」
Okabe T, Abe Y, Tomita Y, Mizukami S, Kanagae M, Arima K, Nishimura T, Tsujimoto R, Tanaka N, Goto H, Horiguchi I, Aoyagi K: Age-specific risk factors for incident disability in activities of daily living among middle-aged and elderly community-dwelling Japanese women during an 8-9-year follow up: The Hizen-Oshima study. *Geriatr Gerontol Int*, 17:1096-1101, 2017. DOI:10.1111/ggi.12834. 「査読有」
Abe Y, Nishimura T, Arima K, Kanagae M, Mizukami S, Tomita Y, Okabe T, Goto H, Horiguchi I, Aoyagi K: Effect of self-reported walking difficulty on bone mass and bone resorption marker in Japanese people aged 40 years and over. *J Physiol Anthropol*, 35:25, 2016. DOI: 10.1186/s40101-016-0114-6 「査読有」
Tsujimoto R, Abe Y, Arima K, Nishimura T, Tomita M, Yonekura A, Miyamoto T, Matsubayashi S, Tanaka N, Aoyagi K, Osaki M: Prevalence of lumbar spondylosis and its association with low back pain among community-dwelling Japanese women. *BMC Musculoskelet Disord*, 17:493, 2016. DOI: 10.1186/s12891-016-1343-x. 「査読有」
Nishimura T, Arima K, Abe Y, Kanagae M, Mizukami S, Okabe T, Tomita Y, Goto H, Horiguchi I, Aoyagi K: Relationship Between Urinary Cross-Linked N-Telopeptide of Type-I Collagen and Heel Stiffness Index Measured by Quantitative Ultrasound in Middle-Aged and Elderly Men. *Medicine (Baltimore)*, 94:e1797, 2015. DOI: 10.1097/MD.0000000000001797. 「査読有」

〔学会発表〕(計 5 件)

有馬和彦, 富田義人, 西村貴孝, 岡部拓大, 水上諭, 金ヶ江光生, キット彩乃, 長谷川麻衣子, 宗陽子, 後藤尚, 安部恵代, 青柳潔: 地域在住住民における飲酒習慣と骨量の関連解析. 第 77 回日本公衆衛生学会総会 (福島), 2018.

田中奈津美, 有馬和彦, 西村貴孝, 富田義人, 安部恵代, 尾崎誠, 青柳潔: 地域在住中高年者における低カルボキシル化オステオカルシンと骨量との関連. 第 19 回日本骨粗鬆症学会 (大阪), 2017.

富田義人, 西村貴孝, 岡部拓大, 水上諭, 金ヶ江光生, 有馬和彦, 安部恵代, 後藤尚, 青柳潔: 地域在住高齢者における転倒恐怖感の関連要因, 第 75 回日本公衆衛生学会総会 (大阪), 2016.

西村貴孝, 有馬和彦, 安部恵代, 青柳潔: 地域在住中高年者における骨量と骨代謝マーカー及び生活習慣との関連. 日本生理人類学会第 72 回大会 (北海道), 2015.

西村貴孝, 安部恵代, 有馬和彦, 青柳潔: 地域在住中高年者における骨代謝マーカーと骨量との関連. 第 17 回日本骨粗鬆症学会 (広島), 2015.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等 <http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/public-h/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：有馬 和彦

ローマ字氏名：ARIMA, Kazuhiko

所属研究機関名：長崎大学

部局名：医歯薬学総合研究科（医学系）

職名：講師

研究者番号（8桁）：30423635

研究分担者氏名：前田 隆浩

ローマ字氏名：MAEDA, Takahiro

所属研究機関名：長崎大学

部局名：医歯薬学総合研究科（医学系）

職名：教授

研究者番号（8桁）：40284674

研究分担者氏名：西村 貴孝

ローマ字氏名：NISHIMURA, Takayuki

所属研究機関名：長崎大学

部局名：医歯薬学総合研究科（医学系）

職名：助教

研究者番号（8桁）：80713148

研究分担者氏名：安部 恵代

ローマ字氏名：ABE, Yasuyo

所属研究機関名：長崎大学

部局名：医歯薬学総合研究科（医学系）

職名：准教授

研究者番号（8桁）：90372771

研究分担者氏名：富田 義人

ローマ字氏名：TOMITA, Yoshihito

所属研究機関名：長崎大学

部局名：医歯薬学総合研究科（医学系）

職名：助教

研究者番号（8桁）：40779584

（平成30年度より研究分担者）

(2)研究協力者

研究協力者氏名：無

ローマ字氏名：

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。