

令和元年6月17日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K07993

研究課題名(和文)ケモメトリックプロファイリングに基づく和漢薬複合成分の解析

研究課題名(英文) Analysis of multi-components of Wakan-yaku based on chemometric profiling

研究代表者

當銘 一文 (Toume, Kazufumi)

富山大学・和漢医薬学総合研究所・准教授

研究者番号：80563981

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では和漢薬の包括的な理解をめざし、従来から解析されていたHPLC法による成分プロファイリングを行うとともに、NMRによる成分プロファイリングを導入しより精度の高い和漢薬成分のプロファイリングを実現することを目指した。複数のロットの芍薬、甘草を入手し、それぞれの熱水抽出物を作成した。1H NMRデータを用い、主成分分析を行った。また、定量NMR法についても検討を行い、従来のHPLC法では定量分析が困難であった車前子のイリドイド成分の含量を見積もることに成功した。ポウフウ、コツサイホについては、成分プロファイリングを行うべくLC/MSによる指標成分の同定を行い、一部の化合物の単離精製を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

漢方薬などの和漢薬は西洋薬とは異なり多数の成分から構成されている。これら多数の成分が複合的に作用して薬理作用を発揮すると考えられているが、成分の全貌は必ずしも明らかになっていないものもある。本研究では、和漢薬成分を包括的に理解することを目的に、機器分析データを利用したケモメトリックプロファイリング技術により、精度の高い成分プロファイリング技術を開発することを目的とした。本研究成果を発展させることで、より精密な和漢薬成分のプロファイリングができるようになり、複合成分からなる和漢薬の成分を包括的に理解することにつながると期待される。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to establish an accurate profiling of Wakan-yaku (traditional Japanese and Chinese medicine), composed of multiple components, for comprehensive understanding of Wakan-yaku by introduction of profiling method by NMR in addition to the HPLC method.

Metabolome analysis and principal component analysis of hot water extracts of commercially available Paeony root (*Paeoniae Radix*) and Licorice root (*Glycyrrhizae Radix*) from different production areas were conducted by means of 1H NMR. For iridoid compound from *Plantago* seed, quantitative 1H NMR method were investigated. Although analysis of the content of iridoid were difficult, we successfully estimated it by means of quantitative NMR method. For chemical profiling of *Saposhnikovia* Root and Rhizome (*Saposhnikoviae Radix*) and *Drynariae* Rhizoma, marker compounds were identified by LC/MS analysis and several compounds were isolated and identified.

研究分野：生薬学

キーワード：和漢薬 生薬 LC/MS NMR

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

1. 研究開始当初の背景

和漢薬は、本邦で用いられている伝統薬を総称する名称であり、これには現在広く用いられている漢方薬も含まれる。一つの医薬品製剤に薬理成分が一つ含有されるいわゆる西洋薬とは異なり、和漢薬には薬理作用をもつ複数の成分が含まれ、それら成分が複合的に作用して治療効果を示す。和漢薬は臨床で広く用いられており、その有効性については高い評価を得ている。しかしながら、薬理活性成分をもつ成分が必ずしも単一ではなく、製剤中に複数の成分を含む複雑系であることもあいて、その作用機構については未解明な部分も多い。

近年和漢薬の複合成分を包括的、すなわち複雑系で理解することを目的として、機器分析による網羅的な成分の定量データ取得するケモメトリックプロファイル技術が広がりつつある。

2. 研究の目的

本研究課題では、従来から行われている和漢薬の HPLC 法での成分プロファイリングに加え、核磁気共鳴 (NMR) 法を用いた成分プロファイル技術を新たに導入し、より精度の高い和漢薬成分のプロファイリングを実現することを目指した。

3. 研究の方法

生薬成分の NMR 法による定量分析

作成した生薬抽出物もしくは、生薬抽出物から分画した試料を乾燥後、精密マイクロ電子天秤にて正確に秤量した。定量 NMR 用の DSS [Sodium 3-(Trimethylsilyl)-1-propane-1,1,2,2,3,3-*d*₆-sulfonate] を NMR 用重水 (D₂O) に溶解させた内標準液を調製し、秤量した試料を 1 mL の内標準液に溶解させ、NMR 用試料とした。このうち 0.7 mL を NMR 測定管に分注し、定量 ¹H NMR 用のパルスシーケンス [フリップ角: 90°, パルス繰り返し時間: 64 秒 (データ取り込み時間 4 秒), デジタル分解能: 0.25 Hz, サンプル回転: 無し, ¹³C デカップリング: 有り, 積算回数: 8 回, 測定温度: 25°C] で測定を行った。

各成分の定量値は、以下の計算式を用いて算出した。

$$\text{定量値 (\%)} = \frac{S_s}{S_{DSS}} \times \frac{N_{DSS}}{N_s} \times \frac{M_s}{M_{DSS}} \times \frac{C_{DSS}}{C_s} \times P_{DSS} \times 100$$

- S_s および S_{DSS} : 試料および DSS-*d*₆ の定量に用いたシグナルの積分値
 N_s および N_{DSS} : 試料および DSS-*d*₆ の定量に用いたシグナルのプロトンの数
 M_s および M_{DSS} : 試料および DSS-*d*₆ の分子量
 C_s および C_{DSS} : 試料および DSS-*d*₆ の試料溶液の濃度 (mg/mL)
 P_{DSS} : DSS-*d*₆ 試薬の純度 (%)

試料は 3 回調製し、それぞれの試料について測定を 1 回行った。3 回の測定値の平均を定量値とした。

LC/MS 分析

LCMS システムは、島津製作所製 Prominence HPLC システム及び LCMS-IT-TOF を用いた。分析条件は以下のとおり。Column: Atlantis T3 (3 μm, 2.1×150 mm), flow rate: 0.2 mL/min., Solvent system: A; water with 0.1% formic acid, B; MeCN with 0.1% formic acid, 試料に応じて最適化したグラジエント溶出, Sample injection: 5 μL。

LC/MS データを Profiling Solution (島津製作所) にて処理し、得られたデータを SIMCA 14.0 (Umetrics) にて主成分分析を行った。

NMR によるメタボローム解析

市場品生薬 (芍薬, 甘草) 30 g を 300mL の熱水で 60 分間煎じ、ろ液を凍結乾燥し、熱水抽出物を得た。これを正確に精密マイクロ電子天秤で秤量し、定量 NMR 用の DSS [Sodium 3-(Trimethylsilyl)-1-propane-1,1,2,2,3,3-*d*₆-sulfonate] を DMSO-*d*₆ に溶解させた内標準液 1 mL に溶解させ、0.7 mL を NMR 測定管に分注し、定量 ¹H NMR 用のパルスシーケンスで ¹H NMR 測定を行った。得られたデータについて、Alice 2 for Metabolome を用い多変量解析を行った。

4. 研究成果

生薬成分の NMR 法による定量分析

我々はこれまでの研究において、牛車腎気丸の構成生薬である車前子の熱水抽出物がマウスモデルにおいてパクリタキセル誘発性のアロディニアを改善することを明らかにしており、車前子のイリドイド成分である aucubin が活性成分の一つであることを見出していた。車前子熱水抽出物に含まれる aucubin の NMR 法による定量をめざし、検討を行った。結果として、車前子中のアウクピン含量が低いため、定量に十分なシグナルを検出することが難しく、抽出物について直接 NMR 法でアウクピンを定量することはできなかった。しかし、aucubin 標準品の純度を qNMR で定量した後、これを用いた検量線法で LCMS 分析を行うことで aucubin を精密に定量することが可能となった。また、車前子からの抗アロディニア作用をもつ生物活性天然物の探索研究の過程で、pedicularis-lactone を主要に含む画分に抗アロディニア作用を見出した。

この画分の NMR 法による pedicularis-lactone の定量を試みた。その結果、¹H NMR スペクトルにおいては、本化合物のシグナルが主要であるとわかったが、定量 NMR 法による定量の結果、本化合物の活性画分における含量は約 13% であり、予想より低い含量であった。本化合物は UV 吸収がほとんどなく、LC/MS においてもシグナルが弱いいため HPLC/LC/MS 法での定量は難しいが、定量 NMR 法においては十分に定量を行うことが可能であることがわかった。

ポウフウおよびコツサイホの成分プロファイリング

ポウフウについては、中国およびモンゴル産の試料について含水メタノール溶媒で抽出を行い、LC/MS 分析条件の検討を行った。複数の抽出物のクロマトグラムにおいて、良好なピーク分離が得られる溶媒グラジエント条件を設定し以後の分析に用い、ポウフウの成分として 17 種のクロモン類および 13 種のクマリン類の計 30 成分を同定・推定した。このうち 16 成分について、HPLC 法による定量分析の標準品とするため、市場品のポウフウ抽出物より単離精製を行い、NMR、LC/MS/MS のスペクトルに基づき同定し、十分な量が確保できたものについては、定量 ¹H NMR によりその純度を決定した。

市場品コツサイホの熱水抽出物について HPLC、LC/MS にて分析条件を確立した。LC/MS にて成分プロファイルを行い、5 種のフラボノイド類を同定し、2 種のフラボノイドを推定した。定量分析を行う際の標品として用いるため、試薬として市販されている 2 種を除く、5 成分の単離精製を行った。

芍薬および甘草の NMR によるメタボローム解析

産地の異なる市場品芍薬（芍薬 9 ロット、真芍 2 ロット、赤芍 2 ロット）、甘草（6 ロット）を入手し、熱水抽出物を作成した。それぞれの抽出物について、¹H NMR を測定し、得られたデータを用いて多変量解析を行った。今回解析では、サンプル数が少ないため、多変量解析において明確にグループに分かれることはなかった。また、芍薬、甘草の主要成分である paeoniflorin, albiflorin, glycyrrhizin については、今回解析したサンプルの中では、ロットごとに大きな違いがないことがわかった。本研究では溶媒として DMSO-*d*₆ を用いたが、広範囲の成分を溶解可能である。また、他の溶媒と比較して沸点が低く、揮発性が低いため、今後計画している定量 NMR 法との組み合わせる場合においても、溶媒揮発による内標準液の濃度変化のリスクが小さいことから利点があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件) すべて査読あり

1. Toume K., Hou Z. Y., Yu H. H., Kato M., Maesaka M., Bai Y. J., Hanazawa S., Ge Y. W., Andoh T., Komatsu K. Search of anti-allodynic compounds from Plantaginis Semen, a crude drug ingredient of Kampo formula “Goshajinkigan”. *J. Nat. Med., in press*, 2019. doi: 10.1007/s11418-019-01327-2
2. Tatsimo J. S. N., Toume K., Nagata T., Havyarimana L., Fujii T., Komatsu K.: Monoglycerol ester, galloylglucoside and phenolic derivatives from *Gymnosporia senegalensis* leaves. *Biochem. Syst. Ecol.*, 83: 33-38, 2019. doi: 10.1016/j.bse.2018.12.014.
3. Hiraki Y., Araki R., Fujiwara H., Ago Y., Tanaka T., Toume K., Matsumoto K., Yabe T.: Kamiuntanto increases prefrontal extracellular serotonin levels and ameliorates depression-like behaviors in mice. *J. Pharmacol. Sci.*, 139: 72-76, 2019. doi: 10.1016/j.jphs.2018.11.008.
4. Araki R., Fujiwara H., Matsumoto K., Toume K., Yabe T.: Polygalae Radix extract ameliorates behavioral and neuromorphological abnormalities in mice treated chronically with corticosterone. *Tradit. Kampo Med.*, 5: 89-97, 2018. doi: 10.1002/tkm2.1198.
5. Guo Q. Y., Ebihara K., Shimodaira T., Fujiwara H., Toume K., Dibwe D. F., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Kami-shoyo-san improves ASD-like behaviors caused by decreasing allopregnanolone biosynthesis in an SKF mouse model of autism. *PLOS ONE*, 14: e0211266, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0211266.
6. Hara Y., Arai M. A., Toume K., Masu H., Sato T., Komatsu K., Yaguchi T., Ishibashi M.: Coculture of a pathogenic actinomycete and animal cells to produce nocarjamide, a cyclic nonapeptide with Wnt signal-activating effect. *Org. Lett.*, 20: 5831-5834, 2018. doi: 10.1021/acs.orglett.8b02522.
7. Andoh T., Uta D., Kato M., Toume K., Komatsu K., Kuraishi Y.: Prophylactic administration of aucubin inhibits paclitaxel-induced mechanical allodynia via the inhibition of endoplasmic reticulum stress in peripheral Schwann cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 40: 473-478, 2017. doi: 10.1248/bpb.b16-00899.
8. Nagata T., Fujino Y., Toume K., Long L. X., Yamaguchi T., Okumura T., Komatsu K., Shimada Y.: Anti-cancer effect in volatile components of hiba essential oil (*Thujaopsis dolabrata*). *Clin Exp Pharmacol.*, 6: 214, 2016. doi: 10.4172/2161-1459.1000214.
9. Andoh T., Kato M., Kitamura R., Mizoguchi S., Uta D., Toume K., Komatsu K., Kuraishi Y.:

- Prophylactic administration of an extract from *Plantaginis Semen* and its major component aucubin inhibits mechanical allodynia caused by paclitaxel in mice. *J. Tradit. Complement. Med.*, 6: 305-308, 2016. doi: 10.1016/j.jtcme.2015.12.00.
10. Nagata T., Toume K., Long L. X., Hirano K., Watanabe T., Sekine S., Okumura T., Komatsu K., Tsukada K.: Anticancer effect of a Kampo preparation Daikenchuto. *J. Nat. Med.*, 70: 627-633, 2016. doi: 10.1007/s11418-016-0989-x.
 11. Shono T., Ishikawa N., Toume K., Arai M. A., Masu H., Koyano T., Kowithayakorn T., Ishibashi M.: Cerasoidine, a bis-aporphine alkaloid isolated from *Polyalthia cerasoides* during screening for Wnt signal inhibitors. *J. Nat. Prod.* 79: 2083-2088, 2016. doi: 10.1021/acs.jnatprod.6b00409
 12. Shi Y. H., Zhu S., Ge Y. W., Toume K., Wang Z., Batkhuu J., Komatsu K.: Characterization and quantification of monoterpenoids in different types of peony root and the related *Paeonia* species by liquid chromatography coupled with ion trap and time-of-flight mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 129: 581-592, 2016. doi: 10.1016/j.jpba.2016.07.031.

[学会発表](計 27 件)

1. Yu H. H., Hou Z. Y., Toume K., Kato M., Maesaka M., Anhdo T., Komatsu K. Discovery of anti-allodynic compounds from the seeds of *Plantago asiatica*, a ingredient of Kampo formula “Goshajinkigan”. 2018 Joint seminar between Institute of Natural medicine at University of Toyama and Natural product research Institute at Seoul Natinal University; 2018, 11, 5; Seoul, Korea.
2. 原康雅, 荒井緑, 原昇子, 小林菜摘, 當銘一文, 小松かつ子, 矢口貴志, 石橋正己. 病原性放線菌 *Nocardia* 属からの新規天然物の探索: 動物細胞との共培養法等. 第 60 回天然有機化合物討論会; 2018, 9, 27; 久留米.
3. BATSUKH Zolboo, 當銘一文, JAVZAN Batkhuu, 数馬恒平, 堀田健一郎, 蔡少青, 林茂樹, 川原信夫, 小松かつ子. Metabolomic profiling of *Saposhnikovia* Radix from Mongolia by LC-MS (2). 日本生薬学会第 65 回年会; 2018, 9, 16-17; 広島.
4. Toume K., Yu H. H., Hou Z. Y., Kato M., Maesaka M., Anhdo T., Komatsu K. Discovery of anti-allodynic compounds from the seeds of *Plantago asiatica*, a ingredient of Kampo formula “Goshajinkigan” The 3rd Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network Symposium; 2018, 9, 10-11; Toyama, Japan.
5. Guo Q., Ebihara K., Fujiwara H., Toume K., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K. KSS ameliorates ASD-like behavioral abnormalities caused by sex-dependent biosynthesis decline of neurosteroid allopregnanolone: Investigation using SKF105111-treated male mice and ovariectomized female mice. The 3rd Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network Symposium; 2018, 9, 10-12; Toyama, Japan.
6. Batsukh Z., Toume K., Javzan B., Kazuma K., Cai S. Q., Hayashi S., Kawahara N., Komatsu K. Metabolomic profiling of *Saposhnikovia* Radix from Mongolia by LC-MS. The 3rd Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network Symposium; 2018, 9, 10-12; Toyama, Japan.
7. 君島伸, 當銘一文, 張含培, 朱姝, 何毓敏, 蔡少青, 袴塚高志, 丸山卓郎, 小松かつ子. 骨碎補の品質標準化を指向した成分分析(2). 第 35 回和漢医薬学会学術大会; 2018, 9, 1-2; 岐阜.
8. Yu H. H., Hou Z. Y., Toume K., Kato M., Maesaka M., Anhdo T., Komatsu K. Discovery of anti-allodynic compounds from the seeds of *Plantago asiatica*, a ingredient of Kampo formula “Goshajinkigan” The 5th Toyama-Basel Joint symposium on Pharmaceutical research and drug development; 2018, 8, 23-24; Toyama, Japan.
9. Fujiwara H., Guo Q., Ebihara K., Toume K., Awale S., Dibwe D. F., Araki R., Yabe T., Matsumoto K. Kamisyoyosan, a Japanese traditional Kampo medicine, ameliorates ASD-like sociability deficits induced by the decline of the brain allopregnanolone content. The 5th Toyama-Basel Joint Symposium on Pharmaceutical Research and Drug Development; 2018, 8, 23-24, Toyama, Japan.
10. Simplicite Joel Tatsimo Ndendoung, Kazufumi Toume, Léopold Havyarimana, Katsuko Komatsu. Phytochemical investigation of a Cameroonian medicinal plant, *Maytenus senegalensis*. 日本薬学会第138年会; 2018, 3, 25-28; 金沢.
11. BATSUKH Zolboo, 當銘一文, JAVZAN Batkhuu, 数馬恒平, 堀田健一郎, 蔡少青, 林茂樹, 川原信夫, 小松かつ子. LC-MS法を用いたモンゴル産防風のみタボロミックプロファイリング. 日本薬学会第138年会; 2018, 3, 25-28; 金沢.
12. 君島伸, 當銘一文, 張含培, 朱姝, 何毓敏, 蔡少青, 袴塚高志, 丸山卓郎, 小松かつ子. 骨碎補の品質標準化を指向した成分分析. 日本薬学会第138年会; 2018, 3, 25-28; 金沢.
13. 荒井雄樹, 南園友紀, 和田梨沙, 田中翔斗, 藤原博典, 松本欣三, 當銘一文, 吾郷由希夫,

- 荒木良太 矢部武士 加味温胆湯は抗うつ様作用と細胞外セロトニン量増加作用を有する . 日本薬学会第138年会 ; 2018, 3, 25-28 ; 金沢 .
14. Hou Z. Y., Toume K., Andoh T., Komatsu K. Search on anti-allodynic compounds from Plantaginis Semen that suppress paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain. International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine; 2017, 11, 10; Toyama.
 15. 侯 志艶 當銘一文 安東嗣修 小松かつ子 Search on anti-allodynic compounds from Plantaginis Semen that suppress paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain . 日本生薬学会第64回年会 ; 2017, 9, 9-10 ; 千葉 .
 16. 當銘一文, 侯 志艶, 加藤 充, 葛 躍偉, 安東嗣修, 小松かつ子 . 車前子由来バクリタキセル誘発末梢神経障害性疼痛を抑制する成分の探索研究 . 第 34 回和漢医薬学会学術大会 ; 2017, 8, 26-27 ; 福岡 .
 17. 水上修作, アウトアレム テクレミカエル, 當銘一文, ファルハナモサデック, チェリフ マハムドサマ, グエンティエンフイ, 小松かつ子, 平山謙二 . 和漢薬ライブラリーを用いた新規抗マラリア薬の探索 . 第 34 回和漢医薬学会学術大会 ; 2017, 8, 26-27 ; 福岡 .
 18. 堀田健一郎, 葛 躍偉, 浅沼 舞, 村上守一, 田村隆幸, 當銘一文, 朱 姝, 児玉 容, 清水秀樹, 菱田敦之, 吉松嘉代, 小松かつ子 . ダイオウの栽培研究 (2) 一系統選抜と栽培年数について . 日本生薬学会第63回年会 ; 2016, 9, 24-25 ; 富山 .
 19. Toume K. Exploration of bioactive constituents from crude drug and medicinal resources. The 4th Toyama-Basel joint Symposium; 2016, 8, 25-26; Basel. (invited)
 20. Toume K. Search of bioactive natural products from medicinal resources. The 1st Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network Symposium; 2016, 9, 12-13; Toyama.
 21. Zhu S., Shi Y. H., Ge Y. W., Toume K., Wang Z. T., Batkhuu J., Komatsu K.: Monoterpenoids profiling of different types of peony root and the related Paeonia species by LC-IT-TOF-MS. The 1st Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network Symposium; 2016, 9, 12-13; Toyama.
 22. Kato M., Uta D., Toume K., Komatsu K., Andoh, T.: Aucubin contributes to the inhibitory action of goshajinkigan on mechanical allodynia induced by paclitaxel in mice. The 1st Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network Symposium; 2016, 9, 12-13; Toyama.
 23. Shi Y. H., Zhu S., Ge Y. W., Toume K., Wang Z. T., Batkhuu J., Komatsu K.: Characterization and quantification of monoterpenoids in different types of peony root and the related Paeonia species by LC-ESI-IT-TOF-MS. The 9th CSP-KSP-JSP Joint Symposium on Pharmacognosy and 2016 Symposium of Chinese Society of Pharmacognosy; 2016, 5, 29-30; Shanghai.
 24. 朱 姝, 石 燕紅, 葛 躍偉, 當銘一文, Wang Z, Batkhuu J, 小松かつ子 . Characterization and quantification of monoterpenoids in different types of peony root and the related Paeonia species by LC-IT-TOF-MS . 日本生薬学会第63回年会 ; 2016, 9, 24-25 ; 富山 .
 25. 當銘一文, 加藤 充, 侯 志艶, 北村 亮, 葛 躍偉, 倉石 泰, 安東嗣修, 小松かつ子 . 車前子のバクリタキセル誘発末梢神経障害性疼痛抑制作用成分の探索 . 日本生薬学会第63回年会 ; 2016, 9, 24-25 ; 富山 .
 26. 安東嗣修, 加藤 充, 歌 大介, 北村 亮, 當銘一文, 小松かつ子, 倉石 泰 . マウスにおけるバクリタキセル誘発末梢神経障害性疼痛への車前子成分アウクピンの効果 . 日本生薬学会第63回年会 ; 2016, 9, 24-25 ; 富山 .
 27. 當銘一文, 安東嗣修, 加藤充, 北村亮, 葛躍偉, 白焱晶, 倉石泰, 小松かつ子 : 車前子のバクリタキセル誘発末梢神経障害性疼痛抑制作用成分 . 日本生薬学会第62回年会 , 2015, 9, 11-12, 岐阜 .

〔図書〕(計 0 件)

該当なし

〔産業財産権〕

該当なし

〔その他〕

アウトリーチ活動

Kazufumi Toume . Challenge by Kampo medicine (Japanese traditional medicine) for overcoming difficulties in modern medicine: Search for anti-allodynic components from Plantaginis Semen that inhibit paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain . 2018 Symposium on traditional medicine and primary healthcare in Toyama and Myanmar ; 2018, 6, 25 ; Toyama.

ホームページ情報

所属研究室 HP (富山大学 和漢医薬学総合研究所 生薬資源科学分野)

<http://www.inm.u-toyama.ac.jp/pharmacognosy/index-j.html>

所属研究所 HP (富山大学 和漢医薬学総合研究所)
<http://www.inm.u-toyama.ac.jp/index-j.html>

6 . 研究組織

連携研究者

連携研究者氏名：小松かつ子

ローマ字氏名：Komatsu Katsuko

連携研究者氏名：大槻 崇

ローマ字氏名：Ohtsuki Takashi

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。