

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11747

研究課題名（和文）疾患予防のための脂溶性ビタミン栄養パターンの探索と方策のための基盤研究

研究課題名（英文）Fundamental research for exploration and strategies for fat-soluble vitamin nutrient patterns for disease prevention

研究代表者

桑原 晶子（Kuwabara, Akiko）

大阪公立大学・大学院生活科学研究科 ・教授

研究者番号：00582602

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、日本人の脂溶性ビタミン栄養状態の実態と疾患との関係を検討した。その結果、横断研究にて、動脈硬化性疾患リスクに対して閉経後女性では血清ビタミンE濃度、健康男性では血清ビタミンD濃度が有意な負の寄与因子となる事を明らかにした。また、ビタミンE欠乏者を含む施設入居高齢者のコホート研究にて、血清ビタミンE濃度高値が上気道感染症罹患リスク有意に低下させる事が示唆された。一方、ビタミンE欠乏を伴わない地域在住高齢者では、血清ビタミンE濃度と認知機能との有意な関係は認められなかった。以上より、ビタミンD及びビタミンE欠乏・不足状態が種々の疾患リスクとな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

脂溶性ビタミンが種々の疾患リスクとなることが示唆されているが、日本人における脂溶性ビタミン栄養状態の実態並びにその疾患との関係についてのヒト対象研究が乏しい現状にある。そこで本研究ではビタミンD及びEを対象に、これら生体指標による栄養状態と疾患との関係を検討した。本研究成果の学術的意義は、ビタミンD及びビタミンEの双方を対象に成人期以降におけるこれら栄養状態の実態並びに循環器疾患の原因となる動脈硬化のリスク低減に脂溶性ビタミンが寄与する可能性が示唆された点である。また社会的意義として、この成果に基づき脂溶性ビタミンを通じた健康維持・増進への改善方策を提言できる可能性が挙げられる。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we examined the relationship between the nutritional status of fat-soluble vitamins and disease in Japanese subjects. In a cross-sectional study, serum levels of vitamin E and vitamin D were found to be significant negative contributors to the risk of atherosclerotic disease in postmenopausal women and healthy men, respectively. Additionally, a cohort study involving elderly institutionalized subjects with vitamin E deficiency indicated that higher serum levels of vitamin E significantly reduced the risk of upper respiratory tract infection. However, no significant relationship was observed between serum vitamin E concentration and cognitive function in community-dwelling elderly subjects without vitamin E deficiency. These findings suggest a potential association between vitamin D and vitamin E deficiency or insufficiency and the risk of various diseases.

研究分野：応用栄養学

キーワード：ビタミンD ビタミンE 動脈硬化性疾患リスク 上気道感染症 認知機能

1. 研究開始当初の背景

脂溶性ビタミン(ビタミンA、D、E、K)は、種々の疾患と関連することがこれまでの疫学研究にて報告されている。特にビタミンDについては、骨折のみならず、転倒、がん、心血管疾患、感染症、糖尿病、メタボリックシンドローム、死亡などと関係することが広く報告されている(Norman AW, et al. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2010)。また、ビタミンEが冠動脈性心疾患に関連することや(Knekt P, et al. *Am J Clin Nutr*, 2004)、ビタミンK摂取量が骨折リスクと負の関係を示すことなどについてのメタ・アナリシスもある(Hao G, et al. *Medicine (Baltimore)*, 2017)。しかし、生体内では単独の栄養素が働いているのではなく、相乗的または拮抗的に作用しあって生理的働きを示す。この点を受けて、フレイルをアウトカムとした4つのコホート研究のデータを用いて、複数の脂溶性ビタミン血中濃度組み合わせパターンのフレイルへの影響が報告されている。ここでは3つの血中パターンが検出され、高ビタミンE・レチノールかつ低カロテンのパターンの四分位の最低群で、フレイルの有病率が高かったことが示されている(Pilleron S, et al. *Eur J Nutr*, 2018)。また、ビタミンDとビタミンK栄養状態が、相乗的に大腿骨近位部骨折リスク低下に関係することや(Torbergesen AC, et al. *Clin Nutr* 2018)、冠動脈疾患リスク低下に関係する可能性も報告されている(van Ballegooijen AJ, et al. *Int J Endocrinol*, 2017)。介入研究では、ビタミンDとビタミンEの併用投与で、骨格筋量及び筋力が上昇するとの報告がある(Bo Y, et al. *Clin Nutr*, 2018)。国内では、4つの脂溶性ビタミン摂取と心不全による死亡リスクを検討した報告があり、ビタミンD、E、K摂取量が高いことがリスクを低減することが示されているが(Eshak ES, et al. *Nutrition*, 2018)、脂溶性ビタミン群の摂取パターンには言及されておらず、単独での関係を検討したのにとどまる。上述のような研究は、国内外共に限られているが、実際の生体内での栄養素の働きを明らかにできるものと考えられる。さらに、研究代表者はこれまで、単独の脂溶性ビタミン栄養状態の疾患等との関係を検討しており、また、ビタミンD、Kの栄養状態がエネルギー・たんぱく質といったいわゆる一般的栄養状態と独立していることも報告した(Kuwabara A, et al. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2010)。つまり、健康のためにビタミン栄養状態を別途考慮する必要性が大きいことが考えられた。そこで、本研究の学術的「問い」として、単独の脂溶性ビタミンの研究では十分に明らかにできなかった、より実際のヒトの健康と脂溶性ビタミン群栄養状態との関係を明らかにすることで、健康維持・増進への改善方策を提言することができるのではないかと、ということが考えられた。本研究の独創性にもつながるが、日本人を対象とした生体指標による脂溶性ビタミン栄養状態を対象とした臨床研究は乏しく、この実態を明らかにすることだけでも十分な資料的価値を供することができるものと考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、日本人を対象に、複数の脂溶性ビタミン血中濃度および摂取量を元に、血中または摂取における脂溶性ビタミン栄養パターンを解析し、脂溶性ビタミンの相乗的および拮抗的な作用も踏まえた脂溶性ビタミン栄養状態の疾患・健康との関係を明らかにすることである。また最終的には、望ましい脂溶性ビタミン栄養状態のパターンに関連する食品の摂取の仕方や喫煙、飲酒、運動といった生活習慣との関連を明らかにすることである。複数の脂溶性ビタミンを測定するにあたり、測定に供する検体量の少量化が求められるため、この点についても検討した。

3. 研究の方法

(1) 血清ビタミンE濃度測定に供する検体量の少量化

Ghodbane Sらの方法(Ghodbane S, et al. *Ann Toxicol Anal* 2013)を基に、逆相液体高速クロマトグラフィ(HPLC)を用い、血清200 μ Lを使用した測定系を以前に立ち上げていた。本研究では、血清100 μ Lを用いることとした。血清100 μ Lにメタノール100 μ L、リン酸緩衝液(EDTA-2Na-0.27 mmol/L)100 μ L、6%ピロガロール・エタノール溶液200 μ L、内部標準物質5 μ g/ml トコロール・エタノール溶液200 μ Lを加え攪拌した。ヘキサン1000 μ Lを加えて、5分間攪拌し、4000 rpmで10分、5分間遠心分離した。ヘキサン層800 μ Lを採取し、溶媒は窒素ガス下で乾固させた。残渣物をメタノール100 μ Lで溶解し、30秒間攪拌した後褐色バイアルに移した。メタノール抽出物(5 μ L)をShimadzu LabSolutions LC/GCシステムで測定した。分離カラムにはCOSMOSIL(R) 5C18-PAQ Packed Column (2.0 mm i.d. \times 150 mm, 5 μ m)を用いた。移動相はメタノールを使用し、流速0.2 mL/minで送液した。検出には、蛍光検出器(RF-20A; Shimadzu Co. Ltd.)を使用し、励起波長と蛍光波長はそれぞれ298 nm, 325 nmとした。血中TおよびT濃度の算出は、血中T/Tコロール濃度およびT/Tコロール濃度を基準とした検量線との比較にて行った。

(2) 循環器疾患、閉経後女性における脂溶性ビタミン栄養状態の実態

対象と研究デザイン：循環器疾患：(症例群(心不全群)、対照群 各群約50名)、閉経後女性約170名の症例対照研究

調査項目：液体クロマトグラフィ(HPLC)による血清ビタミンE濃度、酸化ストレスマーカー、ハプトグロビンの測定(採血は通常診療に合わせて実施)、基本特性、BMI、アンケートによる生活習慣、簡易食事歴法(BDHQ)、食の多様性(FDSK-11:11-item Food diversity score, Kyoto

(Kimura Y, et al. J Am Geriatr Soc, 2009))のデータを採取した。

(3) 脂溶性ビタミン栄養状態の実態と疾患との関係

対象と研究デザイン：健常成人ボランティア 約 1,200 名の横断調査
調査項目：LC-MS/MS 法による血清ビタミン D(25-水酸化ビタミン D[25(OH)D]濃度測定、HPLC によるビタミン E 濃度の測定を行った。基本特性、BMI、アンケートによる生活習慣、現病歴、服薬歴、一般生化学検査、酸化ストレス指標測定値、FDSK-11、カルシウム摂取量のデータを入手した。

(4) 施設入居高齢者における血清ビタミン E 濃度と上気道感染症との関係

対象と研究デザイン：4 施設の施設入居高齢者 104 名の 1 年間の前向きコホート研究
調査項目：HPLC による血清ビタミン E 濃度測定、基礎データ（要介護度，既往歴，服薬状況），要介護度，既往歴・服薬状況），身体計測値はカルテから引用した。アウトカムの評価は、2010 年の採血日から 2012 年 3 月の間 に入院施設において医師にて診断された上気道感染症発症に関する情報をカルテから収集した。

(5) 平成 29 年国民健康・栄養調査の 2 次解析による脂溶性ビタミン摂取と疾患との関係性の検討

解析利用項目：基本特性、身体状況調査票、栄養摂取状況調査票、生活習慣調査票、疾患罹病に関する項目（ロコモティブシンドロームを含む）のデータを入手した。

(6) 認知機能と血清ビタミン E 濃度との関係

対象と研究デザイン：国立長寿医療研究センターバイオバンクに登録の地域在住高齢者 65～85 歳の認知症群、軽度認知障害群、対照群を対象とした各 97 名の症例対照研究
調査項目：HPLC による血清ビタミン E 濃度測定、性別、採取時年齢、血液検査データ、既往歴、現病歴、喫煙状況、飲酒状況の状況、認知症の有病有無、認知機能評価スコア (Mini Mental State Examination: MMSE)

4. 研究成果

3-(1)について、プール血清中の α -トコフェロール(α T)濃度の%相対標準偏差(%RSD)は 0.6%、 γ -トコフェロール(γ T)濃度の%RSD は 1.7%であり、比較的ばらつきが小さく測定可能であることが考えられた。血清 100 μ L でのビタミン E の比較的精度の高い測定が可能であることが示唆された。これまでに報告されている方法 では、血清を 200-500 μ L を用いているため、本研究での測定法は既報と比較して少量の血清で測定可能であることが明らかとなった。また、本研究ではセミマイクロ化 LC を用いているため、移動相の流量も我々の以前の測定系と比較して減少することができたため、実験コストについても望ましい効果が得られることが考えられた。以上より、血清量が十分確保できない対象者においても、ビタミン E 濃度の測定が可能となった。

3-(2)について、閉経後女性におけるビタミン E の動脈硬化性疾患リスク数との関連では、閉経後女性のうち冠動脈疾患、脳血管疾患、胆・肝疾患、喫煙習慣を有する者及びビタミン E サプリメントを服用していると考えられる者を除く 107 名(70.0 \pm 7.7 歳)が対象となった。動脈硬化性疾患リスク因子数は、血圧高値、高血糖、脂質異常の合計数により評価をした。対象者の血清 α T 濃度、 γ T 濃度の中央値は、24.32 μ mol/L、2.79 μ mol/L であり、ビタミン E 欠乏レベル (<12 μ mol/L)の該当者はいなかった。血清 α T および γ T 濃度の粗値では動脈硬化性疾患リスク数の違いによる有意差は認められなかったが、血清総コレステロール(TCh)濃度およびトリグリセリド(TG)値で補正を行った α T 濃度において、リスク数の増加に伴い、有意な低下が認められ、年齢、BMI、喫煙・飲酒の有無で調整した場合にもこの関係は維持された(表 1)。以上より、血清ビタミン E 濃度は動脈硬化性疾患リスク数に関係し、動脈硬化の抑制を介して生活習慣病の予防に寄与することが考えられた(Nakatsu Y, et al. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2020)。

循環器内科受診患者 85 名(74.0 \pm 10.0 歳)のを対象としたビタミン E の抗酸化性との関係の調査では、血清 α T 濃度、 γ T 濃度、脂質酸化指標(MDA-LDL)濃度を測定した。その結果、血清 α T 濃度及び MDA-LDL は、血清脂質指標と有意な正相関を示した。血清ビタミン E 濃度は血清脂質濃度の影響を受けるため、その補正が必須となるが、補正の計算方法が確立されていない現状にある。そこで、MDA-LDL 高値への反応性が高い脂質補正法を検討したところ、non-HDL コレステロールで除した場合に、最も高い判定能を示すことが明らかになった。

表 1. 動脈硬化疾患リスク数に対する寄与因子の検討

Variable	β coefficient	95% CI	P value
Age	0.027	0.001- 0.044	0.001
BMI	0.093	0.040- 0.146	0.001
Log transformed serum α T adjusted by serum TC and TG)	-0.661	-1.258- -0.065	0.030

Multiple regression model by stepwise method $r^2= 0.222, p<0.001$

Dependent variable: the number of the risk factors for arteriosclerosis (0, 1, ≥ 2)

Independent variable: age, BMI, ≥ 3 units per day of alcohol consumption(yes/no), log transformed serum α T adjusted by serum TC and TG)

3-(3)について、20歳以上65歳未満の健康な男女1179名を対象者とし、血清 β -T、 α -Tコフェロール(β -T、 α -T)濃度、酸化ストレス指標として、d-ROMs(酸化ストレス値)、BAP(抗酸化力値)の比から算出したOSI(酸化ストレス度)を評価した。動脈硬化性疾患リスクの判定は、高血圧、脂質異常、高血糖の有無を判断し、2個以上のリスクがある者を動脈硬化性疾患リスク有りとして判定した。その結果、血清 β -T、 α -T濃度のそれぞれで三分位にカテゴリー化した値、性別、年齢、BMI、喫煙、飲酒、ビタミンEサプリメントの使用、血清non-HDLコレステロール濃度を共変量因子とした動脈硬化性疾患リスク有無に対するロジスティック回帰分析にて、 β -T濃度低群を基準とした場合に高群でリスク有病率が高くなる傾向がみられ($p=0.068$)、血清 α -T濃度が高いほど疾患リスクを低減するのではなく適正範囲があることが考えられた。

さらに、血清25(OH)D濃度と動脈硬化性疾患リスクとの関係を検討した結果、図1に示すように、男性のみ、リスク有り群で血清ビタミンD濃度が有意に低値を示し、種々の因子で調整したロジスティック回帰分析でも、動脈硬化性疾患リスクに対して血清25(OH)D濃度は有意な負の関係を示した(Yasuoka A, et al. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) in press)。

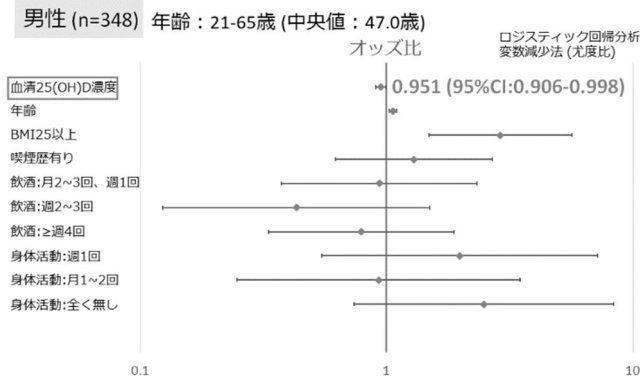


図1. 男性における動脈硬化性疾患リスクに対する寄与因子の検討

3-(4)について、施設入居高齢者における血中ビタミンE濃度と上気道感染症発症との関係を検討した結果、対象者の39.4%でビタミンEは欠乏レベルにあり、血清ビタミンE濃度の三分位間で上気道感染所の発症リスクが異なる傾向がみられた。さらに、種々の因子で調整したCox回帰分析において、ビタミンE濃度最低群を基準とした際の最高群のハザード比は0.24(95%CI: 0.07-0.80)と有意に低かった。

3-(5)について、平成29年国民健康・栄養調査データを用いた現在の日本人の栄養素では、カットポイント法による栄養素摂取不足の判定を行った結果、不足栄養素の数が多い者の割合は、男性より女性、高齢者よりも成人で高かった。また不足栄養数の中央値で2群に分けて背景因子を比較すると、不足栄養素の多い群では欠食者の割合が有意に高かった。

3-(6)について、バーセルインデックス80点以上の者のうち、ビタミン製剤非服用の258名を解析に用いた。スコアにより対象者を認知症(DM)群、軽度認知障害(MCI)群、対照(CN)群の3群に分類し、血清 β -T、 α -Tコフェロール(β -T、 α -T)濃度はHPLCで測定した。その結果、ビタミンE欠乏者(β -T濃度 $12\mu\text{mol/L}$ 未満)は全体で2名(0.8%)とビタミンEレベルの保たれた集団であり、血清 β -T、 α -T濃度の粗値、Tchで調整した値共に3群間で有意差は見られなかった。MMSEに対する重回帰分析、DMに対するロジスティック回帰分析でも血清 β -T/Tch、 α -T/Tchのいずれも有意な寄与はなかった。ただし、MCIに対するロジスティック回帰分析にて、 β -T/Tch三分位の最低群と比較し、中群でオッズ比が有意に高く、本研究対象者のビタミンE栄養状態が高いことが、認知機能との有意な結果を明らかにできなかった要因であることが推察された。

以上より、本研究では成人期以降における日本人の血中ビタミンD及びE濃度の実態を明らかにし、わが国の死因上位となる循環器疾患の原因である動脈硬化リスクへの寄与を示唆した。また、ビタミンEについては、著しく血中濃度が低下している場合には臨床アウトカムとの関係が見られやすいものの、血中脂質濃度の影響を受ける特性を鑑みて、不足レベルにおける血中ビタミンE濃度の解釈に留意が必要であることも推察された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kuwabara A, Tsugawa N, Ao M, Ohta J, Tanaka K.	4. 巻 40
2. 論文標題 Vitamin D deficiency as the risk of respiratory tract infections in the institutionalized elderly: A prospective 1-year cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Nutr ESPEN	6. 最初と最後の頁 309-313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clnesp.2020.08.012.	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 Tsugawa N, Nishino M, Kuwabara A, Ogasawara H, Kamao M, Kobayashi S, Yamamura, J, Higurashi S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Comparison of Vitamin D and 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Human Breast Milk between 1989 and 2016-2017	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13020573.	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 Nakatsu Y, Niida S, Tanaka K, Takenaka S, Kuwabara A.	4. 巻 66
2. 論文標題 The relationship between serum vitamin E level and risk factors for arteriosclerosis in Japanese postmenopausal women	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yasuoka A, Tsugawa N, Ura C, Ogasawara H, Tanaka K, Mizuno K, Watanabe Y, Kuwabara A	4. 巻 69
2. 論文標題 The association between Atherosclerotic Disease Risk Factors and Serum 25-hydroxyvitamin D Concentration in Japanese Subjects	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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18件（うち招待講演 14件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 栴原晶子
2. 発表標題 ビタミンD栄養状態への摂取と日照の影響
3. 学会等名 第6回Neo Vitamin D Workshop 学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栴原晶子
2. 発表標題 ビタミンDの疾患予防における意義の検討及びビタミンD欠乏リスク判定表開発による社会への応用
3. 学会等名 日本学術振興会 R021食と未病マーカー産学協力委員会 第6回研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栴原晶子
2. 発表標題 慢性疾患予防に必要な脂溶性ビタミン栄養状態
3. 学会等名 日本ビタミン学会 第72回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栴原晶子
2. 発表標題 適切な脂溶性ビタミン栄養状態を検討するための臨床的研究
3. 学会等名 第362回脂溶性ビタミン総合研究委員会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗原晶子
2. 発表標題 脂溶性ビタミン栄養状態と健康 欠乏から不足の時代へ
3. 学会等名 第66回日本栄養改善学会学術総会 シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗原晶子
2. 発表標題 「日本人の食事摂取基準(2020年版)」 脂溶性ビタミンについて
3. 学会等名 第27回植物油栄養懇話会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗原晶子
2. 発表標題 疾患予防のための脂溶性ビタミン栄養状態を考える
3. 学会等名 第10回「栄養学を志す若手のためのフォーラム」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗原晶子
2. 発表標題 ビタミンDと健康 - ビタミンD栄養状態を高めるには? -
3. 学会等名 ビタミンバイオフィクター協会2019年度 市民公開講演会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗原晶子
2. 発表標題 活力ある持続可能な社会の実現に向けた人間栄養学研究
3. 学会等名 第69回日本栄養改善学会学術総会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栗原晶子
2. 発表標題 脂溶性ビタミンの臨床的意義およびその適正量に関する研究
3. 学会等名 日本ビタミン学会第74回大会 奨励賞受賞講演（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栗原晶子
2. 発表標題 健康増進・疾患リスクにおける適切な脂溶性ビタミン栄養状態の探索研究
3. 学会等名 第69回日本栄養改善学会学術総会 奨励賞受賞講演（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栗原晶子
2. 発表標題 光と太陽とどう付き合うべきか～VDと遮光（サンスクリーン）を再考する～
3. 学会等名 第5回フォトダーマトロジー学会・学術大会 光老化啓発プロジェクト委員会 共催（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栞原晶子
2. 発表標題 ビタミンの食事摂取基準をどこまで遵守するのか～食品，ヒトの側面からの検討～
3. 学会等名 第17回日本給食経営管理学会学術總會（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栞原晶子、大塚礼、杉本大貴、青未空、田中清、叶内宏明、竹中重雄、櫻井孝、新飯田俊平
2. 発表標題 日本人高齢者の血清ビタミンE濃度と認知機能の関係
3. 学会等名 日本ビタミン学会第75回大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	津川 尚子 (Tsugawa Naoko) (30207352)	大阪樟蔭女子大学・健康栄養学部・教授 (34409)	

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
---------	---------