

令和元年6月14日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10381

研究課題名(和文)急性期脳主幹動脈閉塞に対する血行再建療法の適応基準策定に関する研究

研究課題名(英文)Formulation of clinical standards regarding patient and device selection for acute stroke thrombectomy

研究代表者

早川 幹人(Hayakawa, Mikito)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：80450229

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：急性期脳主幹動脈閉塞に対する血管内治療の有効性が近年確立したが、症例選択や手技・デバイス選択については不明な点が多い。

本研究では、頭部MRI拡散強調画像高信号内のFLAIR高信号域の存在あるいは信号強度が術後頭蓋内出血を予測すること、ステント型血栓回収機器使用例では標的血管の分岐角度が急峻なことが術後くも膜下出血と関連すること、回収された血栓病理所見と再開通が関連すること、転院搬送例は直接来院例に比し血栓回収療法後の転帰が不良なこと、等を明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から得られた、急性期脳主幹動脈閉塞に対する血管内治療の有効性・安全性に関する各成果は、血管内治療の適応判定(症例選択・デバイス/手技選択)基準の策定に貢献するものであり、当該治療の成績向上を通して、わが国の急性期脳主幹動脈閉塞例全体の転帰改善に寄与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In recent years, the efficacy of stroke thrombectomy has been established to improve functional outcome. There are, however, several unclear points regarding patient or device selection for acute stroke thrombectomy.

We showed new insights regarding stroke thrombectomy from this study. Firstly, the intrainfarct FLAIR hyperintensity itself and its relative signal intensity might predict post-thrombectomy intracranial hemorrhage. Secondly, the sum of angles of the stent-retriever passing vessels were associated with the occurrence of post-thrombectomy subarachnoid hemorrhage. Thirdly, successful reperfusion after stroke thrombectomy could be associated with the histopathology of retrieved thrombi. Lastly, interhospital transfer to endovascular-capable center was associated with lower chance of favorable clinical outcome compared with direct admission. These insights can contribute to develop the standards of patient or device selection for acute stroke thrombectomy.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：急性期脳梗塞 血管内治療 血栓回収療法 脳主幹動脈閉塞

## 1. 研究開始当初の背景

急性期脳主幹動脈閉塞による脳梗塞は、アルテプラーゼ静注療法 (intravenous recombinant tissue plasminogen activator: IV rt-PA) を含む内科治療では一般に転帰不良なため、血管内治療 (血栓回収療法) により積極的に再開通を図るべき疾患である。本研究を提案した 2014 年は、わが国で新規血栓回収デバイスであるステント型血栓回収機器 (stent retriever) および大径血栓吸引カテーテルが上市され、血栓回収療法の再開通性能が向上した時期にあたる。その後、2015 年には血栓回収療法の内科治療に優る転帰改善効果を証明した複数のランダム化比較試験が公表され (Berkhemer OA, et al. N Engl J Med. 2015; 372: 11-20, Goyal M, et al. N Engl J Med. 2015; 372:1019-1030, Campbell BC, et al. N Engl J Med. 2015; 372:1009-1018, Saver JL, et al. N Engl J Med. 2015; 372: 2285-2295, Jovin TG, et al. N Engl J Med. 2015; 372: 2296-2306)、発症 6 時間以内の内頸動脈・中大脳動脈水平部閉塞で梗塞範囲が限定的な症例に対する stent retriever を用いた血栓回収療法は、標準治療の地位を確立するに至った (Powers WJ, et al. Stroke. 2015; 46: 3020-3035)。一方で、血管内治療の安全性・有効性が不明確な症例 (広範梗塞例や末梢血管閉塞例など) における適応判定、あるいは有効性・安全性がより高いデバイス・手技の選択基準については、明らかではなかった。

血管内治療では、梗塞巣 (不可逆的虚血域) が広範な場合、頭蓋内出血 (intracranial hemorrhage: ICH) 等の再灌流障害により転帰悪化を来し得るため、適応から除外されてしまうことが多い。一般に、頭部 MRI 拡散強調画像 (diffusion-weighted image: DWI) 高信号域は不可逆的虚血域と捉えられるが、部分的に可逆的な場合 (治療後の DWI 高信号域の縮小 = DWI lesion volume reduction: DVR) も時に経験される。急性期脳主幹動脈閉塞連続 1442 例を集積した多施設前向き観察研究 RESCUE-Japan (Yoshimura S, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014; 23: 1183-1190) の事後解析では DVR は独立して 90 日後 modified Rankin Scale (mRS) スコア 0-2 (日常生活自立) に関連 (OR 4.1, 95%CI 1.7-10.0) した (Hayakawa M, et al. International Stroke Conference 2014. 2014.2.12-14, San Diego, USA, 国際学会、査読あり)。DVR 領域が予測できれば、DWI 高信号域が広範でも血管内治療の恩恵を享受できる症例が増加することになる。頭部 CT で急性期に生じる早期虚血サインはほぼ確実な不可逆的虚血域であるため、当該領域と DWI 高信号域の乖離 (CT-DWI mismatch) は簡便な DVR の予測指標になると考えられた。前述の研究代表者らが行った RESCUE-Japan 事後解析では、CT-DWI mismatch は多変量解析で有効再開通とともに DVR の正の予測因子 (OR 5.1, 95%CI 2.1-12.9) であり、CT-DWI mismatch の検出が広範な DWI 高信号域を有する症例の治療適応判定に有用な可能性が想起された。

また、血栓回収療法を行うようになると、IV rt-PA 後には通常認められないくも膜下出血 (subarachnoid hemorrhage: SAH) が時に経験され、血管に対する機械的侵襲に伴う合併症と考えられるようになった。旧来デバイスである Merci リトリーバーでは SAH に関連する報告が散見されていたが (Yoon W, et al. Stroke 2013; 44: 414-419) 新規デバイスにおいては、その予測因子や使用法との関連、閉塞血管の解剖学的性状 (屈曲、細径、末梢部位等) との関連についての情報は不足していた。

さらに、回収血栓は、フィブリン・血小板・好中球・赤血球等が様々な割合で混在し、器質化の程度や粥腫成分の有無なども含め、その性状は多岐に渡ると報告されていたもの (Marder VJ, et al. Stroke 2006; 37: 2086-2093)。回収血栓の病理組織性状と使用した血栓回収デバイスとの関連、再開通や転帰との関連は、まったく明らかとなっていない状況であった。

広範な DWI 高信号域を有する症例に限らず、血管内治療自体あるいは血管内治療の各手技の安全性・有効性に懸念がある症例における治療適応の見極めやデバイス・手技選択については不明な点が多かったことから、急性期脳主幹動脈閉塞例に対する血管内治療の適応判定 (症例選択・デバイス/手技選択) 基準の策定に資することを目的に、本研究を計画した。

## 2. 研究の目的

2015 年初頭に、血栓回収療法の臨床転帰改善効果に関する科学的根拠の確立を受け、付随する知見より治療開始までの時間短縮が強く推奨されるに至った (Powers WJ, et al. Stroke. 2015; 46: 3020-3035)。そのため、特に発症早期例における頭部 CT/MRI 双方施行例の集積が困難となり、DVR と CT-DWI mismatch の臨床的意義に関する検討は充足できなかったが、「急性期脳主幹動脈閉塞に対する血行再建療法の適応基準策定」に資する、以下の 4 点を主たる目的とした研究を行った。

(1) DWI 高信号域内の FLAIR 高信号域 (intrainfarct FLAIR hyperintensity) は、IV rt-PA 後 ICH に関連するとの報告がある (Kufner A, et al. Eur J Neurol. 2013; 20: 281-285) ことから、急性期脳主幹動脈閉塞に対する血管内治療後 ICH と intrainfarct FLAIR hyperintensity の関連、加えて、当該領域の FLAIR 信号強度対側比 (relative signal intensity: rSI) との関連を明らかにし、安全性の高い症例選択基準策定を目指す。

(2) Stent retriever 使用後の SAH 発症に関わる因子を明らかにし、安全性の高い治療手技の開発につなげることを目的として、stent retriever 通過血管の屈曲度合や通過回数と SAH の関連について検討を行う。

(3) 血管内治療により回収された血栓の病理組織学的診断から血栓性状（赤血球/血小板/フィブリンの割合、粥腫成分の存在等）を抽出し、背景因子、画像所見、使用デバイス、再開通および転帰の関連を後方視的・網羅的に解析し、高い治療効果を得られるデバイス/手技選択基準を確立する。

(4) 急性期脳主幹動脈閉塞に対する血管内治療後の転帰は、血管内治療施行可能施設への直接搬送例と転院搬送例で異なることが報告されるようになったが（Froehler MT, et al. *Circulation*. 2017; 136: 2311-2321）わが国における実態は明らかではなかった。そのため、多施設観察研究である Registry of Ibaraki endovascular Consortium for acute major Vessel occlusion and Reperfusion therapy (RICOVERY) study において、搬送様式と転帰の関連を検討した。

### 3. 研究の方法

(1) 2012年10月から2015年8月の期間に、自施設で血管内治療を受けた脳主幹動脈閉塞117例のうち、発症24時間以内に入院し術前後に頭部MRIが施行された前方循環閉塞例を対象に、intrainfarct FLAIR hyperintensityと36時間後のICHおよび症候性ICH（symptomatic ICH: sICH）の関連を、多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。また、対象期間を2016年8月まで広げ、intrainfarct FLAIR hyperintensity内に設定した関心領域のrSIを計測し、ICH、sICHを予測するrSIの閾値をROC曲線解析で求めると共に、rSIとICH、sICHの関連について多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

(2) 2013年11月から2016年5月の期間に、自施設に入院しstent retrieverで血栓回収療法を施行された前方循環主幹動脈閉塞例で、stent retrieverが中大脳動脈（middle cerebral artery: MCA）を通過した症例を対象に、通過血管の確度の総和（内頸動脈[internal carotid artery: ICA]C2部[血栓吸引カテーテルを中間カテーテルとして使用した場合は同先端]からstent retriever到達部までの屈曲部の角度の総和）、stent retrieverのMCA通過回数、部位別（M1部のみ/M2部以遠）の通過回数と術後SAHの関連を、多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

(3) 2010年12月から2015年6月までの期間に、自施設で血管内治療を受け、回収された血栓の病理組織学的検査が施行された症例を対象に、回収血栓内の粥腫成分、赤血球割合、フィブリン/血小板割合と有効再開通の関係を、多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。また、2013年11月から2016年6月の期間に、新規デバイス（stent retriever、大径のPenumbra血栓吸引カテーテル）を用いて血管内治療が行われた症例を対象として、血管壁に対する侵襲のsurrogate markerとなる血管内皮成分の血栓内の混入に関わる因子を網羅的に検討した。

(4) 16施設が参加し、2015年1月から2017年12月の期間に、発症24時間以内に血管内治療を受けた575例が登録されたRICOVERY studyにおいて、院外で発症し医療施設に救急搬送された症例を対象として、直接搬送例と病院間転送例の転帰良好（退院時mRS 0-2）獲得率の相違、および転帰良好に関連する因子を、ロジスティック回帰分析を用いて検討した。また、発症6時間以内に治療された病前自立例に限って同様の解析を行った。

### 4. 研究成果

(1) Intrainfarct FLAIR hyperintensityの有無とICHの関連についての検討では、90例が対象となった。Intrainfarct FLAIR hyperintensity陽性例は59例（67%）で、ICHおよびsICH発症率は陽性例で有意に高率（ICH: 64% vs 26%,  $p<0.01$ 、sICH: 29% vs 10%,  $p=0.04$ ）であった。多変量解析では、intrainfarct FLAIR hyperintensityはsICHとは有意に関連しなかったが、ICHとはOR 8.21（95%CI 2.37-34.0）で独立して関連した。FLAIR rSIの検討では、156例が対象となり、ICH、sICHを予測する閾値は各1.21（AUC 0.74,  $p<0.001$ ）1.23（AUC 0.74,  $p<0.001$ ）であった。多変量解析ではrSIとsICHの関連は有意とならなかったが、ICHに関してはrSI 0.1上昇毎のOR 1.83（95%CI 1.38-2.59）と、有意な関連が見出された。

(2) 55例が対象となり、SAHは13例（24%）に生じた。SAH群では角度の総和が大きく、MCA通過回数が多く（角度の総和中央値263度 vs 165.5度,  $p<0.001$ 、通過回数中央値2回 vs 1回,  $p=0.013$ ）多変量解析で共にSAHと有意に関連した（角度の総和:10度増加のOR 1.23, 95%CI 1.05-1.44、通過回数: OR 3.88, 95%CI 1.04-14.39）。部位別通過回数の検討では、Penumbra非併用またはPenumbraがM1に達さない状態でのM2以遠の通過回数がSAHと有意に関連（OR 5.30, 95%CI 1.28-21.96）し、末梢血管閉塞に対するstent retriever使用の安全性を高める上で、Penumbra先端を可及的遠位に到達させた上での併用の有効性が示唆された。

(3) 有効再開通と血栓病理所見との関連の検討では、83例が対象となり、58例（70%）が有効再開通に至った。有効再開通例で粥腫成分の検出率は低く（3% vs 20%,  $p=0.024$ ）赤血球割合

が高く (57 ± 23% vs 47 ± 24%, p=0.042) 多変量解析では、有効再開通に粥腫成分は負に (OR 0.062, 95%CI 0.002-0.864) 赤血球主体 (>64%) の血栓は正に (OR 4.352, 95%CI 1.185-19.363) 独立して関連していた。赤血球主体の血栓は頭部 MRI T2\*強調画像における susceptibility vessel sign (SVS) や頭部単純 CT における hyperdense vessel sign (HVS) として描出されることから (Liebeskind DS, et al. Stroke. 2011; 42: 1237-1243) SVS/HVS 陰性例では、動脈硬化性閉塞機序や血栓回収療法が奏功し難い血栓 (摩擦係数や硬度が高いとされるフィブリンの多い血栓 [Gunning GM, et al. J Neurointerv Surg. 2018; 10: 34-38] 等) の可能性を考慮した手技選択を行うべきであろうことが示唆された。

血管内皮成分の検討では、101 例から回収された 150 血栓を検討し、血管内皮成分は 22 例 24 血栓で認められた。血管内皮成分陽性血栓は赤血球割合が低く (41.7 ± 24.8% vs 55.0 ± 26.3%, p=0.02) 血栓回収デバイスが遠位血管へ到達した割合が高く (75% vs 50%, p=0.02) 血管内皮成分陽性血栓を認めた症例では再開通率が低い傾向にあった (73% vs 89%, p=0.06) 。

また、血管内皮成分の厚さと面積は、stent retriever で回収された血栓において、吸引力カテーテルで回収された血栓より大きい傾向にあった。血管障害性の観点からは、特に末梢血管閉塞では血栓吸引力カテーテルが有利であることが示唆された。

(4) 対象となった 483 例において有効再開通は 86.3% で得られ、転帰良好は 34.4% で到達した。直接搬送例 (414 例) と病院間転送例 (69 例) を比較すると、転帰良好獲得率に有意差はなく (35.5% vs 27.5%, p=0.197) 多変量解析にて転帰良好には高齢、入院時収縮期血圧高値、重症、長い穿刺-再開通時間が負に関連し、アテローム血栓性脳梗塞、有効再開通が正に関連した。6 時間以内かつ病前自立例に限ると、直接搬送例 (273 例) は病院間転送例 (51 例) に比し有意に転帰良好例が多く (42.9% vs 23.5%, p=0.01) 多変量解析にて病院間転送は転帰良好の負の予測因子 (OR 0.343, 95%CI 0.158-0.747, p=0.007) として抽出された。海外では救急隊による脳主幹動脈閉塞予測スケールを用いた優先度判定と血栓回収療法施行施設への直接搬送等の試みが行われている (Pride GL, et al. J Neurointerv Surg. 2017; 9: 802-812) が、わが国においても血管内治療施行施設への直接搬送を可能とする救急搬送体制の確立が急務なことが判明した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

1. 早川幹人. 脳卒中診療 update. 内科 2019; 123: 1219-1225 (査読なし)
2. 早川幹人. 急性期脳梗塞に対する血栓回収療法のエビデンスと適応. 臨床神経 2019; 59: 77-83 (査読有り)
3. Naoko Funatsu, Mikito Hayakawa, Tetsuya Hashimoto, et al. Vascular wall components in thrombi obtained by acute stroke thrombectomy: Clinical significance and related factors. J Neurointerv Surg. 2019; 11: 232-236 (査読有り)
4. 早川幹人. 血栓を掴む 急性期血栓回収療法の最新情報. 日本血栓止血学会誌 28: 313-325, 2017 (査読なし)
5. 船津奈保子, 早川幹人, 山上宏, 他. 急性期脳主幹動脈閉塞に対する血管内治療後の転帰良好例における早期症候改善についての検討. 脳循環代謝 28: 257-263, 2017 (査読有り)
6. Tetsuya Hashimoto, Mikito Hayakawa, Naoko Funatsu, et al. Histopathologic analysis of retrieved thrombi associated with successful reperfusion after acute stroke thrombectomy. Stroke. 2016; 47: 3035-3037. (査読有り)
7. 早川幹人, 山上宏, 宮崎雄一, 他. Stent retriever による血栓回収術後の血管傷害性合併症についての検討. The Mt. Fuji Workshop on CVD 2016; 34: 96-100 (査読なし)

〔学会発表〕(計 26 件)

1. 早川幹人, 佐藤允之, 芳村雅隆, 他. 血栓回収療法を受けた急性期脳主幹動脈閉塞例における搬送様式と転帰の関連: RICOVERY Retrospective study. 第 34 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会. 2018/11/22-24, 仙台
2. 早川幹人, 佐藤允之, 芳村雅隆, 他. 茨城県の急性期脳主幹動脈閉塞に対する血管内治療の実態: RICOVERY Retrospective study. 第 101 回茨城県脳神経外科集談会. 2018/10/21, 水戸
3. 早川幹人. 脳梗塞急性期の再開通治療(教育コース 19「脳梗塞診療の国内最新情報」). 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018/5/23-25 札幌
4. 早川幹人. 脳虚血急性期の画像診断 update. 第 38 回日本脳神経外科コンgres 総会. 2018/5/18-20, 大坂
5. Ishibashi-Ueda H, Funatsu N, Ikeda Y, Ohta-Ogo K, Matsumoto M, Iwasaki Y, Fujita K, Hayakawa M, Toyoda K. Histopathology and Prognostic Outcome of Endovascular Thrombectomy for the Elderly Stroke Patients. The 13th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS), September 22-24, 2017, Nice, France
6. Funatsu N, Hayakawa M, Hashimoto T, et al. Factors Associated with the vascular wall component in the endovascularly-retrieved thrombi in acute stroke patients. 3rd

- European Stroke Organization Conference, 2017/5/16-18, Prague, Czech Republic
7. Yoshimoto T, Hayakawa M, Yamagami H, et al. Association between intrainfarct relative signal intensity on FLAIR MRI and intracerebral hemorrhage after acute stroke reperfusion therapy. 3rd European Stroke Organization Conference, 2017/5/16-18, Prague, Czech Republic
  8. 吉本武史、早川幹人、山上 宏、他. 急性期脳梗塞内の FLAIR 信号強度の対側比は急性再開通療法後の頭蓋内出血発症に関連する. 第 42 回日本脳卒中学会学術集会. 2017/3/16-19. 大阪
  9. 岩崎優子、早川幹人、藤田恭平、他. 急性期脳主幹動脈閉塞例における、経皮的血栓回収療法にて回収した血栓組織性状と病型の関連. 第 42 回日本脳卒中学会学術集会. 2017/3/16-19. 大阪
  10. 藤田恭平、早川幹人、園田和隆、他. 非弁膜症性心房細動による心原性脳塞栓症の回収血栓組織性状と心臓超音波検査所見の関連の検討. 第 42 回日本脳卒中学会学術集会. 2017/3/16-19. 大阪
  11. 船津奈保子、早川幹人、橋本哲也、他. 血栓回収療法により得られた検体中の血管壁成分についての検討. 第 42 回日本脳卒中学会学術集会. 2017/3/16-19. 大阪
  12. 船津奈保子、早川幹人、橋本哲也、他. 血栓回収療法により得られた検体中の血管壁成分についての検討. 第 32 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 2016/11/24-26, 神戸
  13. 吉本武史、早川幹人、山上宏、他. 梗塞巣内の FLAIR relative signal intensity は血管内治療による急性再開通療法後の頭蓋内出血を予測する. 第 32 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 2016/11/24-26, 神戸
  14. 早川幹人、山上宏、船津奈保子、他. Stent retriever による血栓回収術後のくも膜下出血に関する検討. 第 32 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 2016/11/24-26, 神戸
  15. Mikito Hayakawa, Hiroshi Yamagami, Naoko Funatsu, et al. Factors related to subarachnoid hemorrhage after stroke thrombectomy using stent retriever. 13th International Symposium on Thrombolysis Thrombectomy and Acute Stroke Therapy. 2016/10/30-11/1, Kobe
  16. 岩崎優子、早川幹人、藤田恭平、他. 急性主幹動脈閉塞例における回収血栓組織性状と病型の関連. 第 19 回日本栓子検出と治療学会. 2016/10/14-15. 神戸
  17. 山上宏、早川幹人、船津奈保子、他. 回収血栓病理による脳主幹動脈閉塞の診断. 第 3 回日本心血管脳卒中学会学術集会. 2016/6/17-18, 東京
  18. 早川幹人、山上宏、宮崎雄一、他. Stent retriever による血管障害性合併症の原因に関する検討. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016/5/18-21, 神戸
  19. 橋本哲也、早川幹人、船津奈保子、他. 急性中大脳動脈水平部閉塞に対する血栓回収療法の再開通と画像所見及び血栓性状の関連. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016/5/18-21, 神戸
  20. Takeshi Yoshimoto, Mikito Hayakawa, Kenta Seki, et al. Intrainfarct FLAIR hyperintensity predicts intracerebral haemorrhage after endovascular reperfusion therapy in acute ischemic stroke patients. 2nd European Stroke Organization Conference, 2016/5/10-12, Barcelona, Spain
  21. 吉本武史、山上宏、関賢太、早川幹人、他. 梗塞巣内の FLAIR 高信号病変は血管内治療による急性再開通療法後の頭蓋内出血に関連する. 第 31 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 2015/11/19-21, 岡山
  22. 橋本哲也、早川幹人、船津奈保子、他. 急性期脳主幹動脈閉塞に対する血栓回収療法における再開通と回収血栓の組織性状の関連についての検討. 第 31 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 2015/11/19-21, 岡山
  23. 早川幹人、山上宏、宮崎雄一、橋本哲也、他. Stent retriever による血栓回収術後の血管傷害性合併症についての検討. 第 31 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 2015/11/19-21, 岡山
  24. 船津奈保子、早川幹人、橋本哲也、他. 血栓回収療法により得られた検体における血管内皮を含む血管成分についての検討. 第 31 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 2015/11/19-21, 岡山
  25. 船津奈保子、宮崎雄一、日野天祐、早川幹人、他. Solitaire FR による血栓回収療法により破綻した粥腫が回収されたアテローム血栓性中大脳動脈閉塞の一例. 第 31 回日本脳神経血管内治療学会学術総会. 2015/11/19-21, 岡山
  26. 早川幹人、山上宏、宮崎雄一、他. Stent retriever による血栓回収術後の血管傷害性合併症についての検討. 第 34 回 The Mt. Fuji Workshop on CVD. 2015/8/29, 神戸

〔図書〕(計 1 件)

1. Hayakawa M. Reperfusion-related intracerebral hemorrhage. *Front Neurol Neurosci*. 2015 Nov; 37: 62-77. doi: 10.1159/000437114. Epub 2015 Nov 12.

〔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

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：  
ローマ字氏名：  
所属研究機関名：  
部局名：  
職名：  
研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：  
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。