

令和元年6月13日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K13041

研究課題名（和文）コンビネーション機器の最低保証強度に基づいた革新的評価法構築

研究課題名（英文）development of innovative evaluation method based on the minimum guarantee strength of combination medical device

研究代表者

野口 裕史 (Noguchi, Hiroshi)

筑波大学・附属病院・病院講師

研究者番号：90783150

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：頸椎用線維芽細胞増殖因子-2(FGF-2)徐放性ハイドロキシアパタイトコーティング椎弓根スクリューの実用化に向けて、「インプラント弛みの発生低減」を実証するために、放射線学的解析にWeibull解析を取り入れた評価法を開発すべく本研究を実施した。動物実験を用いた力学試験によりAp-FGFコーティングの有効性が示されたが、Weibull解析を用いた放射線学的評価を構築するに至らなかった。臨床症例の後ろ向き調査により、従来製品での有害事象に関する情報収集を行ったが、弛みに関する指標の連続変数による定量測定が困難であった。解決策の一案として、トモシンセシス画像の試用評価を実施し知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

開発品の開発コンセプトである「骨固定不良（インプラント弛み）の発生低減」を示す場合、平均発生率を比較するt検定等の従来型統計手法は、膨大なN数を要し、このような低確率事象への適用には不向きであり、臨床試験で検証するには大規模臨床試験を要する。不具合の平均発生率ではなく、測定強度値の分布から低強度の不良品の発生確率を求めるWeibull統計法を用いることで、比較的少ないN数で最低保証強度や強度信頼性を検証できるのではないかと着想した。つまり、X線やCT画像等を用いた放射線学的解析にWeibull解析を取り入れた評価法を開発することで、低確率事象の解析法構築の先駆けとなり得ると考えた。

研究成果の概要（英文）：Towards practical use of fibroblast growth factor-2 slow release hydroxyapatite-coated pedicle screw for cervical spine, we tried to develop a new evaluation method incorporating Weibull analysis in order to demonstrate 'reduction of occurrence of implant loosening'.

At first, our mechanical test by animal study showed the effectiveness of Ap-FGF coating. Second, our retrospective investigation of clinical cases has collected information on adverse events with conventional cervical pedicle screw. We could not get the construction of a radiological evaluation using Weibull analysis. Although retrospective investigation of clinical cases has collected information on adverse events with conventional products, it has been difficult to measure quantitatively with the continuous variable of the parameter on loosening. As a proposal of the solution, we did a preliminary evaluation of the tomosynthesis images.

研究分野：整形外科 レギュラトリーサイエンス

キーワード：コンビネーション医療機器 ワイブル解析 FGF-2 ハイドロキシアパタイト トモシンセシス

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

我々は、産業技術総合研究所と共同でチタン製ネジにハイドロキシアパタイト(Ap)を低温でコーティングし、骨形成のシグナル物質である線維芽細胞増殖因子-2(FGF-2)を添付し徐放させる技術を開発した(特願 2007-184312, 特開 2009-18086)。医療用輸液・承認医薬品を用いて、既承認医療機器にコーティングする製造法(GMP 準拠)とその品質管理法を既に確立しており、骨および皮膚との固着強度の向上を動物実験で証明し(Mutsuzaki H, et al. J Biomed Mater res.2008)、ネジ骨固着強度を最も向上させるための共沈担持する溶液中の FGF-2 の濃度および温度設定も明らかにした(Mutsuzaki H, et al.Int J Mol Sci.2014)。平成 26 年より創外固定ピンの第 1 相試験(臨床研究)を行い、短期埋植時のヒトでの安全性は確認済である。

頚椎退行性変化等で脊柱不安定性を有し脊髄障害を呈する症例では後頭骨頸椎固定術及び頸椎後方固定術が行われる。椎弓根径の太い C2、C7 で経椎弓根的に椎弓根スクリューを椎体内刺入することが一般的であるが、骨粗鬆症患者や前述の椎弓根刺入困難例では、頸椎長範囲固定に伴うレバーアームにより生じる応力に耐えきれず固定頭尾側端で弛みが生じやすい。

頚椎では解剖学的にアンカー設置部位が決まっており固定範囲が比較的限定されること、胸椎後方固定術よりも脊柱前弯後弯にばらつきがないこと等から Ap-FGF コーティングの効果が確認し易いと推測されるため、頚椎用椎弓根スクリューへの実用化を第一候補としている。

有効性検証に関して、各種薬事規制通知を参考とすると、新規生体活性コーティングの生物学的安全性試験として埋植試験を要する。骨内埋植後の力学試験による Ap-FGF 椎弓根スクリューの骨固定強度検証を実施する必要があると推察される。しかしながら、コンビネーション医療機器では、付加された治療効果が機器本体の主作用と同一である場合、プライマリーアクションモードが“機器”である以上、薬物添加による性能向上の差分は機器本体の性能よりも小さい。医療機器開発推進の観点から、コンビネーション製品開発の費用対効果に鑑みて、従来品との実質的同等性のみならず優位性を見出す革新的評価手法の構築が重要である。

我々が掲げる開発コンセプトは「骨固定不良(インプラント弛み)の発生低減」である。平均発生率を比較する t 検定等の従来型統計手法は、膨大な N 数を要し、このような低確率事象への適用には不向きであり、臨床試験で検証するには大規模臨床試験を要する。セラミックの分野には、不具合の平均発生率ではなく、測定強度値の分布から、低強度の不良品の発生確率を求め、比較的少ない N 数で最低保証強度や強度信頼性を明確にする Weibull 統計法がある。本来、骨固定性能は力学試験で検証されるべきだが、椎弓根スクリューは臨床現場において原則的には埋植後抜去しないため計測不能である。本研究では、CT 画像等を用いた放射線学的解析に Weibull 解析を取り入れた評価法を開発する。その適用方法や限界を検証できれば、低確率事象の解析法構築の先駆けとなり得ると考えた。

2. 研究の目的

世界初の成長因子コンビネーション医療機器として、線維芽細胞増殖因子-2(FGF-2)徐放性ハイドロキシアパタイトコーティング椎弓根スクリュー(Ap-FGF 椎弓根スクリュー)を開発した。脊椎手術に用いる長期埋植医療機器として、薬事承認を目指している。本品の開発コンセプトは、「骨固着不良(インプラント弛み)の発生低減」といった治療不成功率の低下であり、高齢者の骨粗鬆症に伴う椎弓根スクリューの弛みの潜在的なリスクを解決する可能性を有する。医薬品とコンビネーションした本品の優位性を示すため、平均発生率を比較する t 検定等の従来型統計手法に取って代わる革新的評価手法をレギュラトリーサイエンスとして構築することが本研究の目標である。頚椎用椎弓根スクリューに特化した非臨床試験および観察研究を行い、最低保証強度・強度信頼性を明確にする Weibull 解析を用いた評価法を開発し、その有用性を検証する。

3. 研究の方法

本研究期間では、頚椎後方 instrumentation 手術における椎弓根スクリューに着目し、コンビネーション機器の革新的評価法を構築するために以下の 3 つの検証を行う計画とした。

- ① デバイスの最低保証骨固定性能の評価のための力学試験の Weibull 解析評価法開発：骨粗鬆症動物モデルを用い、Ap-FGF コーティングの有無で頚椎用椎弓根スクリューの引き抜き強度の Weibull plot を作成、群間比較を実施する。
- ② 動物試験に基づいた力学試験結果と組織所見・高解像度 CT 画像解析との相関性の検証：上記①の結果を、組織所見及び画像解析とも照合し、最低保証強度や強度信頼性を検証する。
- ③ 従来の椎弓根スクリューを用いた頚椎手術症例の観察研究による治療不成功率の算出：本コーティングを施していない既承認機器を用いた頚椎手術症例の観察研究で得られた CT 画像・X 線画像所見から骨固着不良(インプラント弛み)の発生頻度を算出可能か検証する。

【研究①】骨粗鬆症動物モデルにおける、デバイスの最低保証強度・強度信頼性を明確にする力学試験の Weibull 解析評価法の開発

【研究②】動物試験に基づいた力学試験結果と組織所見/高解像度 CT 画像解析との相関性検証

<骨粗鬆症白色家兎モデルにおけるスクリューの力学試験>

【方法】

1. 卵巣摘出骨粗鬆症白色家兎 20 匹を作成し、頸椎用椎弓根スクリューに Ap-FGF コーティングした群と非コーティング群の 2 群 (各 n=10) に分ける。
2. Ap-FGF 椎弓根スクリューもしくはサロゲートピンにて、Ap 組成・FGF 担持量および活性評価を行う。
3. 上記の 2 群全て、ペントバルビタールの腹腔内投与による全身麻酔下に大腿骨遠位から各スクリューを刺入し、刺入後 4 週目に以下の評価を行う。
 - ・力学試験 (引き抜き強度)
 - ・骨固着界面の距離および骨形成量の放射線学的評価(X 線, 高分解能 μ CT)
 - ・抜去後ピン表面の顕微鏡評価 (コーティング膜脱落の有無)
 - ・組織学的評価 (抜去後の骨・軟部組織標本:骨形成量測定)

研究①の主たる検証内容:

- ・力学試験 (引き抜き強度) 結果を用いて Weibull plot を作成し、群間比較により各群の破壊モードの差異を解析可能であるか検討する。

研究②の主たる検証内容:

- ・X 線及び高分解能 μ CT 画像を用いた骨固着界面の距離・骨形成量、組織評価による骨形成量について、画像解析ソフト (Image J) 用いて測定し、力学試験結果との相関性を評価する。
- ・力学試験結果の代用として、放射線学的/組織学的骨形成量を用いて Weibull plot を作成し、群間比較により各群の破壊モードの差異が解析可能であるか検討する。

【研究③】従来椎弓根スクリューを用いた頸椎手術症例の観察研究による治療不成功率の算出 <従来の椎弓根スクリューを用いた頸椎手術症例の観察研究>

- ・後頭骨頸椎固定術及び頸椎後方固定術例の適応となる患者について、術後 12 ヶ月まで観察し、単純 X 線、CT を実施する。

「評価項目」

- ・術後単純 X 線および CT における椎弓根スクリューの弛み (スクリュー周囲 1mm 以上の Clear zone の有無で判断)
- ・その他の有害事象 (インプラント破損など)

これらの所見について、Weibull plot を作成、群間比較により各群の破壊モードの差異が解析可能であるか検証する。更に、弛みの発生状況と臨床所見の関係性について、相関性の有無を検証する。

4. 研究成果

【研究①】骨粗鬆症動物モデルにおける、デバイスの最低保証強度・強度信頼性を明確にする力学試験の Weibull 解析評価法の開発

【研究②】動物試験に基づいた力学試験結果と組織所見/高解像度 CT 画像解析との相関性検証 H29 年度に学内動物実験審査委員会にて予定試験の承認 (17-453) を得たが、従来実験していた際の品質規格を頸椎用椎弓根スクリューにおいても適切に満たす製造工程の調整・確立に難渋し、時間を要し初年度は予定の実験が実施できなかった。(表面積等の違いによって、Ca 等の電解質や FGF の濃度を変更する必要があったため。) そのため、H30 年度は、過去に製造実績のあるステンレススクリューを用いた白色家兎埋植試験 (静脈麻酔下に両脛骨にインプラントを埋植、刺入後 4 週目に屠殺し各種評価) に計画を変更した。

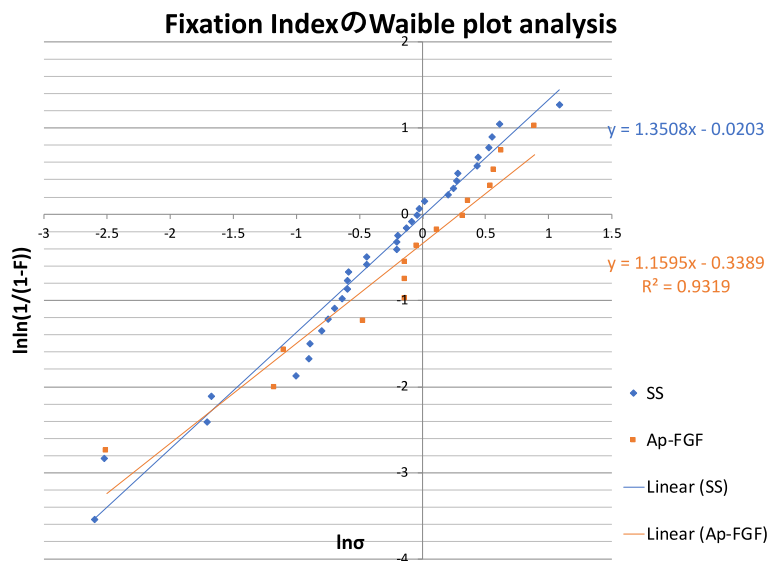
飼育中に原因不明のインプラント脱落が複数生じ、結果として、Ap-FGF コーティングピン (AP-FGF n=15)・非コーティングピン (SS n=34) による検証となった。

- ・力学試験 (引き抜き強度)

Fixation Index(抜去トルク/挿入トルク)は、表のとおりであった。

	SS	Ap-FGF
N	34	15
Insertion (N・m)	0.098±0.066	0.066±0.023
Extraction (N・m)	0.085±0.051	0.068±0.044
Fixation Index	0.890±0.60	1.062±0.68

Weibull plot 解析では、以下の図の結果となった。



本結果より、Fixation Index = 0.5 が発生する確率 F は、SS 0.319、Ap-FGF 0.273 であり、Ap-FGF は Fixation Index 0.5 が出現する確率を、15%減ずるという結果となった。

本実験では、研究期間の都合により放射線学的評価は実施できなかった。

- ・骨固着界面の距離および骨形成量の放射線学的評価(X線, 高分解能 μ CT)
- ・抜去後ピン表面の顕微鏡評価 (コーティング膜脱落の有無)
- ・組織学的評価 (抜去後の骨・軟部組織標本:骨形成量測定)

【研究③】従来椎弓根スクリューを用いた頸椎手術症例の観察研究による治療不成功率の算出第一に、従来の椎弓根スクリューを用いた症例について後ろ向き調査を実施した。

1. 頸椎長範囲後方固定術におけるスクリューの弛み・折損調査

【対象】2013年以降に頸椎後方インストルメンテーション固定を行い、固定頭側端がC2またはC3、尾側端がC7またはT1で、術後6ヵ月以上を経過した時点でCTが撮影されている患者を対象とした54症例(男性43例、女性11例、手術時平均年齢62.2歳)であった。疾患は後縦靭帯骨化症26例、頸椎症性脊髄症10例等で、固定範囲はC2-7が20例、C2-T1が15例、C3-7が9例、C3-T1が10例であった。

【結果】頭側端がC2の35例では、C2椎弓根スクリュー(PS)57本が刺入され、failureを8(緩み7、破損1本(14.0%))で認めた。C2椎弓根スクリューでは10本中2本(20.0%)例で弛みを認めた。頭側端がC3の19例では、刺入された10本のC3PSに弛み・破損はなく、C3外側塊スクリューでは28本中1本(3.6%)例で弛みを認めた。尾側端がC7の29例ではC7PSが80本刺入され、failureを26(弛み21、破損5)本(32.5%)で認めた。尾側端がT1の25例では刺入されたT1PS50本中failureを22(弛み21、破損1)本(44.0%)で認めた。C7が尾側端である場合、C6にスクリューが刺入されていない例でのC7PSのfailureは34本中18(弛み16、破損2)本(52.9%)と高率であった。C6PSが片側に刺入されている例でのC7PS failureは16本中6(弛み3、破損3)本(37.5%)であり、C6PSが両側に刺入されている例ではC7PS8本に弛み・破損は生じていなかった。一方、T1が尾側端でT1PSが両側に刺入されている場合、C7PSのfailureは49本中3(弛み3)本(6.1%)であった。特にC7が尾側端である場合、C6にスクリューが刺入されていない例でのC7PSのfailureは34本中18(弛み16、破損2)本(52.9%)と高率であった。スクリューの弛みや破損に伴う有害事象や再手術例はなかった。

2. 頸椎長範囲後方固定術と後頭骨頸椎長範囲固定術におけるスクリューの弛み・折損調査

【対象】半年以上経過観察可能であった、尾側端がC5以遠の後頭骨頸椎後方固定術(以下O群)11例(男性1例、女性10例、平均年齢64.8歳、平均観察期間16.2ヵ月)、及び頸椎長範囲後方固定術(以下C群)11例(男性9例、女性2例、平均年齢63.5歳、平均観察期間20.2ヵ月)を対象とし、インプラント折損・弛み、その転機を後ろ向きに調査した。固定範囲は、O群:O-C5 4例、O-C7 3例、O-T1 3例、O-T5 1例、C群:C2-7 4例、C2-T1 3例、C3-7 1例、C3-T1 3例であった。

【結果】PS折損は全て最尾側で発生しO群1例(C7)、C群3例(C7)であった。ロッド折損はO群1例(両側のOC-Junctionで発生)で生じた。スクリューの弛みは、O群7例(折損発生の2例含む)でいずれも尾側端7例に認め、ロッド折損例のみ2椎体レベルでPS弛みが生

じた。他 1 例で、後頭骨プレートの弛みを合併した。C 群は 5 例（折損発生の 1 例含む）で、頭側端 1 例、尾側端 4 例で生じた。発生確認時期は後 O 群平均 10 ヶ月、C 群 6.7 ヶ月で、**implant failure** 発生症例のいずれも症状増悪なく経過観察され再手術はなかった。

後ろ向き調査結果からは、弛みの発生状況と臨床所見の関係性ははっきりしなかった。また、インプラントの弛みによるパラメーターの定量化には、より詳細な画像計測を要することが重要であることを実感した。

【追加研究④】 トモシンセシスによる弛み計測法に関する検証

インプラントの変位やゆるみを経時的に評価する際には、各観察時点における同一平面の画像を用いて比較することが理想であるが、X 線や CT では、撮像姿勢やアーチファクトにより、同一平面画像を正確に再現できないことが現行の技術の課題である。トモシンセシスは、被写体の環状断・矢状断方向に任意の断層画像を再構成可能であり、上記課題を克服できる可能性がある。今回、インプラントの変位を高精度で検出するために、ゆるみ計測に妥当な画像精度をトモシンセシス画像が有しているか、異なる時点で撮像したトモシンセシス（島津製作所製 **SONIAL VISION G4**）画像データから同一平面を抽出する手法を開発することを目的に研究を進めた。

目的：本研究の目的は、トモシンセシスで腰椎インプラントのゆるみを評価するための最初のステップとして、同一患者で撮影した任意のトモシンセシス画像から、同一平面を抽出する方法を開発することである。

今回実験を以下のように 3 段階にわけ、検証した。

実験④-1: 実距離を指標として計測基準点を決定する方法について検証

実験④-2: モデルボーンを用いた同一平面抽出法の開発

実験④-3: モデルボーンを用いたスクリュー周囲の透亮像計測の検証

実験④-4: モデルボーンを用いた角度変位の計測の可能性検証

実験④-5: 臨床例の検証

実験④-1:

X 線透過性の異なる、ガラス円板とチタンスクリューをファントムとして使用した。ガラス円板の縦横径、チタン合金スクリューのスクリューヘッド径とスクリュー全長を、それぞれデジタルノギスもしくはマイクロメーターで計測し、ファントムの実測値を記録した。その後、2 つのファントムを **SONIAL VISION G4**（島津製作所製）を使用してトモシンセシス画像を撮影し、ボリュームデータを再構成し **DICOM** データを取得した。以上の条件で撮影し、取得した **DICOM** データを画像拡大により画素単位で計測する手法を考案した。サイドステーションに保存された **DICOM** データを、アメリカ国立衛生研究所（**NIH**）製フリーソフト **ImageJ** で取り込み、3200 倍まで最大拡大表示を行い、各画素を肉眼で確認できる状態にした。

デジタルノギスおよびマイクロメーターで計測したガラス板およびスクリューの実測値を基準として、実測値に最も近い値になるような、計測対象辺縁の画素の選定方法を検討した。整形外科専門医 4 人でそれぞれ 1 項目につき 5 回計測を行った。

結果：ファントムの辺縁を決定する基準画素を「両隣接画素との輝度差が、一方が 1000 未満・一方が 1000 を超える条件を満たす画素から、より高輝度な方向に 2 画素移動した部位」に設定すると、誤差平均値 は、ガラス板: 横径- 0.071 ± 0.036 mm、縦径 0.22 ± 0.012 mm
チタンスクリュー: 横方向 0.13 ± 0.38 mm、縦方向 0.18 ± 0.27 mm と高精度に計測できた。

実験④-2:

腰椎モデルボーンを異なる撮像体位で撮影し、2 つのトモシンセシス画像から同一平面を抽出、抽出した画像が高精度に一致しているかを検証した。

腰椎モデルボーンを側臥位でトモシンセシスの撮像台に設置し、モデルボーンの体軸方向に回旋させ、異なる回旋角度（0°、5°、10°、20°）で撮影し、回旋 0°の撮影画像と比較して任意の同一の平面が抽出できるかを検証した。同一平面の定義は、1) 中空スクリューの中心線が全長にわたって確認できる、2) ロッドの曲線を 2 次曲線に近似したときに曲線のカーブが 2 画像で一致する（=2 次曲線の微分係数がほぼ一致する）、の 2 条件を満たすとした。

上記で抽出した平面が同一平面であるかを検証するため、中空スクリューの中心線と画面上のロッドの頂点を結んだ直線がなす角度を計測し、回旋角度ごとに 2 画像で一致するか検証した。

結果：中空スクリューの中心線と画面上のロッドの頂点を結んだ直線がなす角度は、回旋角度毎に 0 度：0 度、5 度：0.89 度、10 度：0.80 度、20 度：1.87 度で計測誤差は 2 度以内であった。

実験④-3: モデルボーンを用いたスクリュー周囲の透亮像計測の検証

腰椎モデルボーンに骨孔を 5.5mm、6mm、6.5mm、7mm、8mm で作製し、5.5mm 径の中空スクリューを挿入し、スクリュー周囲の間隙を前述の手法で計測した。

結果：間隙の理論値に対して、本手法による計測では 4-5mm となり大きな解離があった。インプラントによるハレーションおよび周囲の骨反応（硬化、吸収性変化）による影響がモデルボ

ーンでは再現できず、トモシンセシスによる透亮像計測の実現可能性ははっきりしなかった。

実験④-4: モデルボーンを用いた角度変位の計測の可能性検証

腰椎モデルボーン椎体に異なる角度でガイドピンを2本刺入し、実測値と画像解析値とを比較した。

結果: 実測値 10.5 度に対して、9.6 度、10.2 度、9.9 度となり、誤差 1 度未満での計測ができた。

実験④-5: 臨床例の検証

前述の手法を用い、同一患者における立位、臥位(座位)の姿勢の異なる 2 画像データから同一平面が取得可能かどうか試用検証した。腰椎椎弓根スクリュー挿入術後の患者 6 名(男性 4 例、女性 2 例 平均年齢: 69.2 ± 11.0 歳)のトモシンセシス画像を用いた。整形外科専門医 2 名で計測した。

結果: 立位・臥位画像間の平均誤差は、検者 A: 平均 $0.63 \pm 0.70^\circ$ 検者 B: 平均 $1.10 \pm 0.71^\circ$ であり、検者間の誤差: 平均 $0.72 \pm 0.83^\circ$ となった。

以上より、誤差 1° 前後の精度で同一の平面像を再現可能であり、透亮像の計測ではなく、スクリューと椎体の一部のなす角度の変位量を計測することでより精密な評価が可能となることを示唆された。角度変位量の測定限界が未知であることなど追加検証の余地があるものの、この手法を用いることで、放射線学的パラメーターを用いた Weibull 解析が実施できる見込みが生じたことから、今後前向き調査にてデータ蓄積し検証を試みたい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- Nagashima K, Koda M, Abe T, Kumagai H, Miura K, Fujii K, Noguchi H, Funayama T, Miyamoto T, Mannoji C, Furuya T, Yamazaki M. Implant failure of pedicle screws in long-segment posterior cervical fusion is likely to occur at C7 and is avoidable by concomitant C6 or T1 buttress pedicle screws. J Clin Neurosci. 63, 106–109; 2019. (査読あり)

[学会発表] (計 4 件)

- 野口裕史 安部哲哉 長島克弥 船山徹 熊谷洋 三浦紘世 藤井賢吾 俣木健太朗 國府田正雄 山崎正志. 固定範囲の違いによる後頭骨頸椎後方固定術及び頸椎後方固定術における implant failure の比較. 第 47 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 (2018)
- 岡野英里子、原友紀、伊藤敦夫、俣木健太朗、長島克弥、野口裕史、六崎裕高、山崎正志. トモシンセシスを用い高精度にインプラントのゆるみを検出する手法の開発 The Method of Detecting Loosening of Pedicle Screw Using Digital Tomosynthesis. 第 33 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2018)
- 野口裕史 安部哲哉 長島克弥 船山徹 熊谷洋 三浦紘世 藤井賢吾 俣木健太朗 國府田正雄 山崎正志. 固定範囲の違いによる後頭骨頸椎後方固定術及び頸椎後方固定術における implant failure の比較. 第 26 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会 (2017)
- 野口裕史 安部哲哉 長島克弥 船山徹 熊谷洋 三浦紘世 藤井賢吾 俣木健太朗 國府田正雄 山崎正志. 後頭骨頸椎後方固定術における固定範囲の違いによる implant failure の検討. 第 26 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会 (2017)

[図書] (計 0 件)

[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 掲載なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 伊藤敦夫、六崎裕高、橋本幸一、藤井賢吾、柳澤洋平、松本佑啓、長島克弥、十河友、小林文子

ローマ字氏名: Atsuo Ito, Hiroataka Mutsuzaki, Koichi Hashimoto, Kengo Fujii, Yohei Yanagisawa, Yukei Matsumoto, Katsuya Nagashima, Yu Sogo, Fumiko Kobayashi

※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。