

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461792

研究課題名(和文) 臨床用CTを用いた有限要素法による骨脆弱性評価に向けた横断的・縦断的研究

研究課題名(英文) Cross sectional and longitudinal studies of bone fragility with clinical CT-based finite element analysis

研究代表者

高須 深雪 (Takasu, Miyuki)

広島大学・病院(医)・病院助教

研究者番号：70565647

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：CT-based FEMにより、ダイナミックCT検査による放射線被曝が骨質の低下と腰椎の骨強度を減少させることを示した。自家末梢血幹細胞移植が腰椎骨密度と骨強度に及ぼす影響をCT-based FEMを用いて検討した。多発性骨髄腫の骨折予測に骨梁微細構造解析とCT-based FEMによる骨強度解析が有用であることを示した。多発性骨髄腫患者の腰椎骨微細構造と骨強度に及ぼすbortezomibとlenalidomideの影響をCT-FEMを用いて縦断的に検討した。腰椎摘出標本を用いて3T-MRI-, 64列CT-, Micro-CT間の骨梁微細構造パラメータの比較と正確性を検討した。

研究成果の概要(英文)：The prevalence of osteoporosis was significantly higher in post TACE patients than in control subjects. The cumulative radiation dose related to routine dynamic CT studies was a significant contributor to the prevalence of osteoporosis. MDCT demonstrated that bone strength and bone mass were not significantly reduced in patients who underwent ASCT compared with the bortezomib group. Osteoporosis does not appear to be a long-term complication of ASCT. Lenalidomide treatment resulted in significant increases in CT/FEM-derived estimates of bone strength. Response to chemotherapy predicted lenalidomide-induced bone changes and good responders had increased bone strength. The validation of MDCT against gold-standards CBCT suggests that indices of bone quality including BV/TV may be appropriate for clinical monitoring of bone quality by MDCT. Iterative reconstruction improved the correlation between 64-section MDCT and micro-CT-derived metric parameters.

研究分野：放射線診断学

キーワード：続発性骨粗鬆症 多発性骨髄腫 有限要素法

1. 研究開始当初の背景

ロコモティブシンドロームを構成する疾患の1つである骨粗鬆症は「沈黙の疾患」と呼ばれ、骨脆弱化が進行しただけでは臨床症状を伴わない場合も多い。しかしながら骨折を併発すると、高齢者の移動能力をはじめとした生活機能が著しく障害される。一度骨折を生じると、新たな骨折のリスクが高まり、骨折を繰り返す結果となり、ADL障害が急速に進行し、高齢者のQOLが著しく低下する。さらに、骨粗鬆症例での変形性関節症や脊柱管狭窄症といった運動器疾患の重複は運動器の廃用をもたらし、転倒・骨折のリスクがさらに高まる。わが国の骨粗鬆症性脊椎骨折の有病率調査では、60歳代で7.6~14%、70歳代で37~45%と報告されており、骨粗鬆症性脊椎骨折の予測と予防による「負の重複と連鎖」の予防は、国連やWHOの主導で定められた「運動器の10年」の流れを汲むものであり、人口の高齢化がなお進行するわが国では喫緊の課題である。

骨粗鬆症の診断と標準的治療法はほぼ確立されているにもかかわらず、多くの続発性骨粗鬆症患者は適切な治療を受けていない。これは**続発性骨粗鬆症患者**に対しては原疾患の治療が優先されることから、これまで主治医の骨粗鬆症診療への関与が消極的であったことによるものが大きい。また原疾患が治療可能であったとしても、骨代謝の正常化を期待するには不十分であることが多く、**続発性骨粗鬆症の中でも頻度の高い胃切除後、慢性腎疾患、放射線照射後、及び多発性骨髄腫**などに見られる骨粗鬆症に関しては、原疾患の治療そのものが困難である。骨折率や治療法についてのエビデンスレベルでの報告は存在せず、骨折の危険性が高い程度にまで骨量減少が進行している場合には骨粗鬆症に対する治療を並行して行うが、その治療導入のタイミングに関しても現状では一定の基準が無く、外来通院中に骨折を生じることもしばしばある。

続発性骨粗鬆症の薬物治療開始は、骨密度値を用いた原発性骨粗鬆症の治療基準に準じて考慮されるが、これには問題点がある。椎体骨折に対して骨密度以外に「**骨質**」の重要性が認識されてきたことである。2000年に米国における国立衛生院(NIH)のコンセンサス会議は、骨粗鬆症の診断における**骨質の重要性**を初めて明文化した。これは椎体骨密度増加率と骨折発生頻度の間に相関が乏しいというエビデンスに基づいており、骨密度を用いて骨折リスクを判定するのは困難であり、骨折リスク評価に感度の高い指標が必要と考えられる。

これらの問題を解決するためには骨粗鬆症患者に対し、一般診療のルーチン検査内で**骨質を評価**するための方法が求められる。**原因の如何にかかわらず、骨折リスクを包括的に捉え、脊椎骨折全般を予防するための新し**

い放射線学的アプローチが必要である。

骨質と画像診断による脊椎海綿骨骨梁評価

この目的を達成するためには脊椎骨の**微細骨構造の解析・評価が必要不可欠であり、臨床CTを用いて *in vivo* で評価可能となっている**。申請者は64列検出器CTを用いて多発性骨髄腫と対照の椎体海綿骨骨梁を比較し、骨梁幅や異方性度などの骨梁パラメータに差異を見出した。また2005年の閉経後女性の脊椎骨折リスク評価に関する研究にても、骨折群と非骨折群間で骨梁パラメータに有意差が検出されている。しかし、これら**海綿骨微細構造パラメータは骨梁の形態特性を示すものであり、椎体強度に対しては間接的指標でしかない。**

臨床CTを用いた有限要素法による脊椎椎体強度評価

有限要素法は1970年代から骨強度解析へ応用され始め、近年臨床CTデータを基にした有限要素解析が進歩している(CT-based FEM)。CT-based FEMでは、三次元骨モデルに有限個の八面体要素をあてはめ、既知の力学特性と骨密度の関係式から、各要素の骨密度値を力学特性に変換する。するとこのモデルは、仮想的に患者から抽出された骨と同等と考えることができる。ここでそのモデルに対し、現実の荷重環境に近似した荷重条件を与えると、骨折荷重やその位置を計算することができる。CT-based FEMの特徴は、骨密度の他に、骨密度分布や骨の幾何学的形状など**CTによる骨梁微細構造解析で抽出される情報(骨質)をも包含していることである。**

申請者は64列検出器CTを用いた胃癌術後患者における続発性骨粗鬆症の有病率に関する対照との比較横断的研究で、CT-based FEMによる機械特性が骨梁微細構造パラメータよりも高いオッズ比を有することを見出した。また、多発性骨髄腫の骨折群と非骨折群のCT-FEM解析においても骨折群の分離に際し、骨梁構造パラメータに対するCT-FEM解析の有用性を示している。

縦断的研究による骨折リスク評価

真の骨折リスク評価と骨折予測因子の決定には横断的研究では不十分であることは議論の余地がない。申請者は多発性骨髄腫患者に対し、化学療法前後のCT-based FEM解析で得られた機械特性の変化率が、化学療法に対する反応性と相関することを見出し、CT-based FEMが縦断研究に適用可能であることを示した。

本研究は一般診療内で行われるルーチンCTを用いて、続発性骨粗鬆症患者の骨折を始めとする骨脆弱性の病態解明に、CT-based FEMという骨強度評価を応用し、縦断的研究により骨折予測因子を決定

するものである。

2. 研究の目的

ロコモティブシンドロームのうち、骨粗鬆症性脊椎骨折は寝たきりにつながる重篤な病態であり、脊椎骨折リスク患者の層別化と発症予知対策の具体化が急務である。本研究は、64 検出器 CT 検査を用いた有限要素法による骨脆弱性評価を目的とした多施設・前向き共同研究である。具体的には、続発性骨粗鬆症、骨粗鬆症性脊椎骨折患者と対照例の機械特性・骨梁微細構造パラメータの横断的検討によるリスク因子候補の抽出、縦断的検討による骨粗鬆症性脊椎骨折の発症に対する予測因子の決定、骨粗鬆症の骨折リスク患者における 64 検出器 CT の適応基準やガイドライン作成の基礎となる本邦データベースの構築を目的としている。

3. 研究の方法

平成 26 年度

対象：原発性骨粗鬆症性脊椎椎体骨折：60 人

続発性骨粗鬆症すなわち胃切除後、肝動脈動注塞栓療法後、慢性腎不全、前立腺癌内分泌療法後および多発性骨髄腫(MGUS、無症候性骨髄腫、症候性骨髄腫):各 20 人

対照：40 人(60 才~79 才、各年代 20 人ずつ)

頸部~骨盤単純 CT を撮影される患者のうち、血液疾患、胃全摘後、腹部血管造影・動注療法、全身化学療法、放射線治療の既往のない者、脊椎骨梁に影響を及ぼすことが予想される他疾患(筋疾患、下肢・椎体外傷等)のない者。

症例収集

当院より約 50%を収集する。広島赤十字原爆病院より約 30%(研究協力者：祖母井努放射線診断科副部長)、広島総合病院より約 10%(研究協力者：西原礼介 画像診断部部長)、県立広島病院より約 10%(研究協力者：小林昌幸 放射線診断科部長)の協力を得る。他院で撮影された CT のデータは、DVD ディスクに匿名化して転記し、申請者が当院へ運搬する。

対象症例の撮影：**予定検査として行われるルーチン CT 検査を利用する。**

機種：GE 社製 64 列検出器 CT (VCT)

撮影法：頸部~骨盤部単純 CT、20kV Auto mA (SD8.5) 0.4sec ヘリカルピッチ 0.516

腰椎を、撮像視野 10cm、Bone Plus の kernel で再構成

データ解析：再構成画像を解析用コンピュータ Windows (64bit) へ転送する。3D 骨梁構造計測ソフト 3D-TRI/BON64 (Ratoc システムエンジニアリング) により

海綿骨骨梁解析を行う。当院大学院生(海地陽子)が研究協力者(解析補助)として参画する。各椎体中央で厚み 1cm 部分のデータから機械特性として、破壊荷重(八面体せん断応力 $Toct$)、スティフネスを算出する。骨組織容積比、骨梁数、骨梁幅、骨梁間距離(Tb.Sp)、Structure Model Index(SMI)、Euler 数、異方性度(DA)、フラクタル次元を算出し、海綿骨骨梁パラメータとする。

平成 21 年度より海綿骨骨梁構造解析のために蓄積した腰椎 3DCT データに、有限要素解析を行い、機械特性を求める。

骨梁パラメータ・機械特性の正確性についての検討

μ CT とのパラメータの比較：ヒト腰椎摘出標本を用い(広島大学倫理委員会承認済み)、 μ CT (東芝社製 TOSCANER - 30000)と比較し、パラメータの信頼性を検討する。

CT 装置間でのパラメータの比較：ヒト腰椎摘出標本を用い、以下の CT 装置間で比較検討する：GE 社製 64 列検出器 CT (VCT)、GE 社製 16 列検出器 CT (LightSpeed Ultra16)、東芝社製 320 列検出器 CT (Aquilion ONE)、東芝社製 16 列検出器 CT (Aquilion LB)、シーメンス社製 32 列検出器 PET-CT (Biograph mCT)、Morita 社製 Cone-beam CT (3D Accuitomo)。Calibration phantom 撮影で求めた検量線により、骨組織抽出に際し装置間での補正を試みる。

平成 27 年度以降

対象：平成 27~28 年度

腰椎骨折を 60 人、その他各患者群を各 40 人追加(症例収集担当は前年度と同様)

平成 23~27 年度に撮影・登録された患者の追跡撮影を、約 1 年で行う。対照が検査された場合も、同様の解析をする。

画像の撮影：撮影法、データ解析・処理は平成 26 年度と同様である。

統計処理：平成 28 年度

対象の解析

対照と原発性骨粗鬆症性脊椎骨折のパラメータ比較： t 検定により骨折予測因子候補を検出。

各疾患別に対照・非骨折群・骨折群間を比較：との比較により、各疾患固有の骨折予測因子候補の有無を評価、決定する。

平成 21 年度からの追跡期間中に新規発症した骨粗鬆症性腰椎骨折患者の解析を行う。

Cox 比例ハザードモデルによる椎体骨折予測因子・寄与率・閾値を決定。

CT-based FEM・骨梁パラメータの汎用性に関する検証

μCT との比較:相関係数にてパラメータ信頼度を決定する。

臨床 CT 間でのパラメータの比較:相関係数にて装置間でのばらつきを求める。

付随解析として MGUS/無症候性/症候性骨髄腫の比較:多重比較 Cox 比例ハザードモデルによる脊椎骨折発生予測 = 無症候性骨髄腫から症候性骨髄腫への移行を示す危険因子を決定する。

4. 研究成果

CT-based FEM により、ダイナミック CT 検査による放射線被曝が骨質の低下と腰椎の骨強度を減少させることを示した (PLoS One. 2014 Oct 16;9(10): e110106、 Clin Calcium. 2015 Nov;25(11):1659-66、 第 73 回日本医学放射線学会学術発表会 2014、 横浜、RSNA The 101th Scientific Assembly and Annual Meeting December. 2015, Chicago, USA)。自家末梢血幹細胞移植が腰椎骨密度と骨強度に及ぼす影響を CT-based FEM を用いて検討した (RSNA The 102th Scientific Assembly and Annual Meeting December. 2016, Chicago, USA)。

多発性骨髄腫の骨折予測に骨梁微細構造解析と CT-based FEM による骨強度解析が有用であることを示した (J Musculoskelet Disord Treat 2016 2(4): 2:019、RSNA The 100th Scientific Assembly and Annual Meeting (December. 2014, Chicago, USA、 第 74 回日本医学放射線学会学術発表会 2015、 横浜)。多発性骨髄腫患者の腰椎骨微細構造と骨強度に及ぼす bortezomib と lenalidomide の影響を CT-FEM を用いて縦断的に検討した (Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014 Dec;14(6): 485-92)

腰椎摘出標本を用いて 3T-MRI、 64 列 CT、 Micro-CT 間の骨梁微細構造パラメータの比較と正確性を検討した (ISMRM 22th Scientific Meeting And Exhibition (May. 2014, Milan, Italy)。

骨梁構造と骨強度計測に与える逐次近似法の影響を腰椎摘出標本と Micro-CT を用いて検討した (RSNA The 101th Scientific Assembly and Annual Meeting December. 2015, Chicago, USA、 第75回日本医学放射線学会学術発表会 2016、 横浜)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 14 件)

査読なし

1. エキスパートによる RSNA 2016 ベストリポート領域別最新動向: CT & MRI の技術と臨床を中心に 骨軟部. 高須深雪. INNERVISION 2017 Feb 19-20

2. 多発性骨髄腫の画像診断. 高須深雪, 馬場康貴, 富士智世, その他. 臨床画像 2016 Oct; 32(10) 1114-1124
3. 【多発性骨髄腫学-最新の診療と基礎研究-】多発性骨髄腫の検査、診断 画像診断 MRI(解説/特集). Takasu M, Oshima K, Ichinohe T, Baba Y, Awai K. 日本臨床. 2016 Jul; 74(5): 252-57.
4. ISMRM2015 参加報告. 高須深雪. RadFan. 2015 Nov; 13(10) 38-39

査読あり

5. A longitudinal study of the prediction of pathologic spinal fractures in multiple myeloma with trabecular microarchitecture and CT-based finite element analyses. Takasu M, Tani T, Kaichi Y, et al. J Musculoskelet Disord Treat 2016 2(4): 2:019
6. DNA damage in lymphocytes induced by cardiac CT and comparison with physical exposure parameters. Fukumoto W, Ishida M, Sakai C, Tashiro S, Ishida T, Nakano Y, Tatsugami F, Awai K. Eur Radiol. 2016 Aug 10. [Epub ahead of print]
7. The Optimal Body Size Index with Which to Determine Iodine Dose for Hepatic Dynamic CT: A Prospective Multicenter Study. Awai K, Kanematsu M, Kim T, Ichikawa T, Nakamura Y, Nakamoto A, Yoshioka K, Mochizuki T, Matsunaga N, Yamashita Y. Radiology. 2016 Mar;278(3):773-81.
8. Trabecular bone changes in the spine after transarterial chemoembolization therapy for hepatocellular carcinoma. Takasu M, Baba Y, Awai K. Clin Calcium. 2015 Nov;25(11):1659-66.
9. Modified Dixon 法を用いた骨髄脂肪量評価の試み. 坂根 寛晃, 高須深雪, 樺山雄次, 海地 陽子, 大島 久美, 一戸 辰夫, 有廣 光司, 粟井 和夫. 広島医学. 2015 Aug; 68(8):415-16.
10. Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL) magnetic resonance imaging as a biomarker for symptomatic multiple myeloma. Takasu M, Kaichi Y, Tani C, Date S, Akiyama Y, Kuroda Y, Sakai A, Awai K. PLoS One. 2015 Feb; 23;10(2): e0116842.
11. Geographic Distribution of CT, MRI and PET Devices in Japan: A Longitudinal Analysis Based on National Census Data. Matsumoto M, Koike S, Kashima S, Awai K. PLoS One. 2015 May 6;10(5):e0126036.
12. A longitudinal computed tomography study of lenalidomide and bortezomib treatment for multiple myeloma: trabecular microarchitecture and biomechanics assessed using multidetector computed tomography. Takasu M, Tani C, Kaichi Y, et al. Clin

- Lymphoma Myeloma Leuk. 2014 Dec;14(6): 485–92. (粟井 : 9 人中 9 番目)
13. Multidetector computed tomography-based microstructural analysis reveals reduced bone mineral content and trabecular bone changes in the lumbar spine after transarterial chemoembolization therapy for hepatocellular carcinoma. Takasu M, Yamagami T, Nakamura Y, Komoto D, Kaichi Y, Tani C, Date S, Kiguchi M, Awai K. PLoS One. 2014 Oct 16;9(10): e110106.
 14. 血管内悪性リンパ腫の再発の早期診断に PET/CT が大きく寄与した 1 例. 三好 裕美, 海地 陽子, 古本 大典, その他. 広島医学. 2014 Mar; 67(3):141-2. (高須:11 人中 4 番目、粟井 : 11 人中 6 番目)

〔学会発表〕(計 13 件)

1. Effect of autologous stem cell transplant on bone mineral density and bone strength in patients with multiple myeloma : RSNA The 102th Scientific Assembly and Annual Meeting (November 26 to December 1, 2016, Chicago, USA) Miyuki Takasu, Chikako Fujioka, Koumei Takauchi, Yasutaka Baba, Yoko Kaichi, Kazuo Awai, Masao Kiguchi, Chihiro Tani
2. (招待講演)全身 MRI と PET との比較 - 多発性骨髄腫を中心に. 第 2 回 Hematological imaging and therapeutic seminar (2016.10.22, 大阪)、高須深雪
3. Differentiation of Spinal Lesions Using Monoexponential, Biexponential, and Gamma Distribution Diffusion-Weighted MR Imaging: Initial Clinical Results: ISMRM 24th Scientific Meeting And Exhibition (May 7 to 13, 2016, Singapore) Takasu Miyuki, Akiyama Yuji, Tani Chihiro, Kaichi Yoko, Tamura Takayuki, Oshio Koichi, Awai Kazuo
4. Effect of iterative reconstruction algorithms on measurement of trabecular bone microstructure with clinical MDCT: a cadaver study using micro-CT as the reference standard : 第75回日本医学放射線学会学術発表会 (2016年4月14 ~ 17日, 横浜) Miyuki Takasu, Chikako Fujioka, Yoko Kaichi, Chihiro Tani, Masao Kiguchi, Nobuhito Nango, Masafumi Machida, Kazuo Awai
5. CT-based finite element modeling and microstructural analysis detect reduced bone mineral content and bone strength in the spine after CT fluoroscopy-guided interventional procedures : RSNA The 101th Scientific Assembly and Annual Meeting (November 29 to December 4, 2015, Chicago, USA) Miyuki Takasu, Yuji Akiyama, Ryuji Akita, Kazushi Yokomachi, Masatoshi Honda, Kazuo Awai, Chihiro Tani, Yoko Kaichi
6. Effect of Iterative Reconstruction Algorithms on Measurement of Trabecular Bone Microstructure with Clinical MDCT: A Cadaver Study Using Micro-CT as the Reference Standard: RSNA The 101th Scientific Assembly and Annual Meeting (November 29 to December 4, 2015, Chicago, USA) Miyuki Takasu, Chikako Fujioka, Masao Kiguchi, Chihiro Tani, Yoko Kaichi, Kazuo Awai, Nobuhito Nango, Masafumi Machida,
7. Clinical Application of Gamma Distribution Model for Spinal Lesions: Initial Clinical Results: ISMRM 23th Scientific Meeting And Exhibition (May 30 to June 6, 2015, 2015, Toronto, Canada) Takasu Miyuki, Oshio Koichi, Akiyama Yuji, Akita Ryuji, Yokomachi Kazushi, Kaichi Yoko, Date Shuji, Awai Kazuo
8. Vertebral Bone Marrow Fat Content Measured by MRI Associated with Lower Bone Mineral Density: A Human Cadaver Study: ISMRM 23th Scientific Meeting And Exhibition (May 30 to June 6, 2015, Toronto, Canada) Takasu Miyuki, Akiyama Yuji, Akita Ryuji, Yokomachi Kazushi, Kaichi Yoko, Date Shuji, Awai Kazuo
9. Predicting pathologic spine fracture in multiple myeloma patients using trabecular microarchitecture and CT-based finite element analysis: a longitudinal study : 第74回日本医学放射線学会学術発表会 (2015年4月16 ~ 19日横浜) M. Takasu, Y. Kaichi, C. Tani, S. Date, M. Kiguchi, Y. Kuroda, A. Sakai, K. Awai
10. Predicting Pathologic Spine Fracture in Multiple Myeloma Patients Using Trabecular Microarchitecture and CT-based Finite Element Analysis: A Longitudinal Study: RSNA The 100th Scientific Assembly and Annual Meeting (November 30 to December 5, 2014, Chicago, USA) Miyuki Takasu, Yoko Kaichi, Chihiro Tani, Shuji Date, Masao Kiguchi, Kazuo Awai, Yoshiaki Kuroda, Akira Sakai,
11. Interrelationships Between 3T-MRI-, 64-Section-MDCT-, and Micro-CT-Derived Trabecular Bone Structure Parameters: A Study in Cadavers: ISMRM 22th Scientific Meeting And Exhibition (May 10 to 16, 2014, Milan, Italy) Miyuki Takasu, Yoko Kaichi, Chihiro Tani, Shuji Date, Yuji Akiyama, Nobuhito Nango, Kazuo Awai
12. Magnetic Resonance Evaluation of Multiple Myeloma at 3.0 Tesla: How Do Bone Marrow Plasma Cell Percentage and Selection of Protocols Affect Lesion Conspicuity?: ISMRM 22th Scientific Meeting And Exhibition (May 10 to 16, 2014, Milan, Italy) Miyuki Takasu, Yoko Kaichi Chihiro Tani, Shuji Date, Yuji Akiyama, Yoshiaki Kuroda, Akira Sakai, Kazuo Awai
13. CT-based finite element modeling and microstructural analysis detect reduced bone mineral content and bone strength in the spine after CT fluoroscopy-guided interventional procedures 第73回日本医学放射線学会学術

発表会 (2014年4月10～13日横浜) Miyuki Takasu, Yuko Nakamura, Daisuke Komoto, Yoko Kaichi, Chihiro Tani, Shuji Date, Masao Kiguchi, Kazuo Awai

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高須 深雪 (TAKASU MIYUKI)
広島大学・大学病院・病院助教
研究者番号：70565647

(2) 研究分担者

中西一義 (NAKANISHI KAZUYOSHI)
広島大学・大学病院・講師
研究者番号：60403557
黒田芳明 (KURODA YOSHIAKI)
自治医科大学・医学部・助教
研究者番号：00625840
粟井 和夫 (AWAI KAZUO)
広島大学・医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号：30294573

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()