

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H01801

研究課題名(和文)心房細動維持機構の可視化と計算科学に基づく新たなアブレーション治療戦略の構築

研究課題名(英文) Novel ablative approaches based on computational science for atrial fibrillation driver

研究代表者

佐久間 一郎 (SAKUMA, ICHIRO)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授

研究者番号：50178597

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,000,000円

研究成果の概要(和文)：急速に増加しつつある心房細動患者に対する有効な予防・治療対策の確立が急がれる。心房細動の発生・維持に渦巻き型旋回興奮波(Spiral wave: SW)や巣状興奮が重要な役割を果たすことが明らかになっている。本研究では、計算科学に基づいた心房電気興奮シミュレーションモデルで観察される心房細動と動物実験モデルを用いて効果的な心房細動焼灼治療戦略を提案することである。我々の開発した位相分散解析の結果、多電極マッピングのみでSWの存在可能領域の予測が可能になることが判明し、さらに、心筋再分極領域に電気刺激を加えることで細動の駆動源であるSWが消滅する可能性があることを発見した。

研究成果の概要(英文)：Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia and affects more than 1 million patients in Japan. It is very important to be established effective therapy for patients with AF. Numerical and optical mapping data have recently demonstrated that AF is maintained by spiral type rotational-activity (SW) and/or focal discharges (FDs). The purpose of this study is to visualize of AF driver (SW, FD) and establish novel ablative approaches for AF based on computational science. In this study, we proposed "phase variance analysis" to identify an exact SW location during AF. Using these tools, we revealed that newly created SWs on the wave-tail cause SW shift and collision, resulting in AF termination.

研究分野：医用工学

キーワード：生体制御・治療 心房細動 カテーテルアブレーション スパイラルリエントリ 光学マッピング

### 1. 研究開始当初の背景

電氣的・構造学的リモデリングの影響が少ない発作性心房細動は Haïssaguerre らが提唱した肺静脈隔離術の普及によって多くの患者がその恩恵を享受することとなった (Haïssaguerre et al. N Engl J Med 1998)。しかし、リモデリングの進展を認める心房細動患者に対する治療の試みは、拡大肺静脈隔離術や Box 隔離術を基本とし、心房内細胞基質焼灼や線状焼灼、自律神経叢への焼灼を追加するという様々な手法がとられているが、未だ有効な治療法が確立されていない。

心臓性不整脈の複雑な興奮を蛍光シグナル画像としてとらえ評価する活動電位光学マッピングの技術が進み、心房細動の成立・維持に渦巻き型の巡回興奮波(ローター)や細胞内  $Ca^{2+}$ ハンドリング異常から発生する巣状興奮が重要な役割を果たすことが明らかになってきた。

Narayan らは 64 電極のバスケットカテテルを用いて、Haïssaguerre らのグループは、非侵襲的な体表多極マッピングシステムを用いて、心房細動の持続に重要な役割を果たすローターと巣状興奮を検出し同部位への焼灼で心房細動を停止させる手法を報告した (Narayan et al. J Am Coll Cardiol 2012, Haïssaguerre et al. Circulation 2014)。しかしながら、彼らの使用する低解像度のマッピングシステムから得られた電位記録からローターを補足し心筋焼灼治療を施行するには困難を伴い、焼灼の効果も有用性を示すレベルに至っていない。

申請者らは時間分解能(0.1-1 ms)、空間分解能(0.1 mm)と世界最高水準を誇る活動電位光学マッピングシステムの開発を行い、 $Ca^{2+}$ -膜電位同時計測 (Hernandez, Sakuma et al., 生体医工学 2011)、内視鏡を用いた心外膜・心内膜同時マッピング (Harada, Sakuma et al., IEEE EMBS Conference 2013)、心房表面灌流標本における高空間分解能マッピングを実現し、種々の不整脈現象の解析を実施してきた。また共同研究者の本荘、山崎らは植え込み型ペースメーカを用いて間欠的な高頻度刺激を反復性に加えることによってヒツジ持続性心房細動モデルを確立し、独自に開発した心内膜・外膜同時光学マッピングを用いることによって、実験的に 3 次元巡回興奮波 (スクロール) の存在を発見した (Yamazaki, Honjo et al., Cardiovascular Res 2012)。

また慢性心房細動を模して、細胞内  $Ca^{2+}$ 過負荷からの巣状興奮増加を引き起こす Isoproterenol と活動電位持続時間を短縮し長時間持続する巡回興奮を誘発する Acetylcholine を急性圧負荷心房細動モデルに添加することで、さまよい運動を続ける巡回興奮で維持される心房細動モデルの作成に成功し、細胞内  $Ca^{2+}$ 過負荷を抑制する Ryanodine または Caffeine の添加によって、同巡回興奮波が定在化することを確認した (Yamazaki, Honjo et al., Heart Rhythm

2009)。また共同研究者の中沢、芦原らは心房細動の慢性化により生成される線維芽細胞をターゲットとしたアブレーションの有用性の理論的検討 (Ashihara et al., Circ Res, 2012) を実施し、また房室結節における複数の興奮伝導路の電気生理学的意義をシミュレーションにより検討し、複数の興奮伝導路は、心房細動時における心室拍動制御、Wenckebach 型の房室ブロックに重要な役割を果たしていることを明らかにした (Inada, Nakazawa et al., IEEE EMBS Conference 2013)。

これらの一連の研究を通じて申請者らは、心房細動の維持には、(1)構造学的リモデリングによる不均一な伝導遅延や活動電位持続時間の短縮により長時間安定して巡回する 3 次元巡回興奮波の発生。(2)細胞内  $Ca^{2+}$ 過負荷により活性化された CaMKII, PKC $\alpha$  等による  $Ca^{2+}$ ハンドリング異常による後脱分極を機序とする巣状興奮の発生。(3)多数の巣状興奮の存在により、3 次元巡回興奮波はさまよい運動を開始し、さまよい運動をする巡回興奮と巣状興奮の相互作用により慢性心房細動が維持されているという仮説を立ててい



る (図 1 左)。この仮説に基づけば、細胞内  $Ca^{2+}$ 過負荷を抑制する術前投薬あるいは電気焼灼にて、巣状興奮の発生を抑制し、巡回興奮を定在化 (投錨化) させ、同部位の高周波通電によって細動を停止させることができる (図 1 : 中央、右)。既存の多電極マッピングでローターや巣状興奮を短時間で検出し、適切な部位に心筋焼灼治療を実施するためには、ローターの検出技術の向上や実験研究とコンピュータシミュレーションを活用した適切な治療戦略の確立などさらなる進歩が必要となっている。

### 2. 研究の目的

電氣的・構造学的リモデリングを認める患者の心房細動の成立・維持には、渦巻き型の巡回興奮波 (ローター) や細胞内カルシウムイオンハンドリング異常から発生する巣状興奮が重要な役割を果たすことが明らかになっている。本研究では心房細動の維持・停止に 3 次元巡回興奮波 (スクロール) と巣状興奮の果たす役割などの心房細動維持の機序を詳細に検討することで、ローター・巣状興奮部位の標的焼灼に基づく新たな心房細動焼灼治療戦略のための基礎的知見を得ることを目的とする。具体的には、

- 1) 動物実験モデルにおける、3 次元巡回興奮

奮波（スクロール）と巣状興奮の果たす役割を解明、焼灼治療の3次元巡回興奮波ダイナミクスへの影響を検討する実験に活用できる心外膜・心内膜光学マッピング計測・バスケット電極計測統合システムを開発する。

2) 慢性心房細動動物モデルを用いた心房興奮伝播波面解析、位相解析などの時空間解析手法を駆使して、リモデリング、心筋虚血等による電気生理学的変化とローター・ダイナミクスとの関連性を包括的に解析する。

3) 解剖学的構造、電気生理学特性の不均一性を考慮した心房電気興奮シミュレーションモデルを構築し、リモデリングが進行した心筋におけるスパイラルリエントリーの誘発性および持続性の評価、心房細動の誘発性および持続性を推定するための指標の検討と、スパイラルリエントリーに対するアブレーション効果を検討する。

4) 臨床応用可能なバスケット電極からの情報から、心房内のスパイラルリエントリー位置の同定を短時間で可能とする信号処理手法の開発と、動物実験研究・シミュレーション研究を総合した効果的な心房細動停止のための心筋焼灼治療戦略を検討する。

### 3. 研究の方法

心房細動中の巡回性興奮波と巣状興奮の特徴をとらえるために、心臓内視鏡と複数台の高速度カメラを用いた心内膜・心外膜同時光学マッピングとカテーテル電極・ソックス型透過64電極心外膜（右心房、左房、左房後壁）を同時に行う計測系を構築し、慢性心房細動動物モデルにおける心房興奮伝播波面解析、焼灼通電の効果を実験的に検討する。またCTやMRIから構築した心房モデルからユニットモデルを構築し、各ユニットにヒト活動電位モデルを組み込み、解剖学的構造、電気生理学特性の不均一性を考慮した心房電気興奮シミュレーションモデルを開発し、心房細動停止のための心筋焼灼治療を実施するための至適条件を検討する。これらを総合して新たな心房細動停止のための心筋焼灼治療戦略を検討する。

### 4. 研究成果

1) 心房内の電気興奮伝播シミュレーションのための心房モデルを構築した。

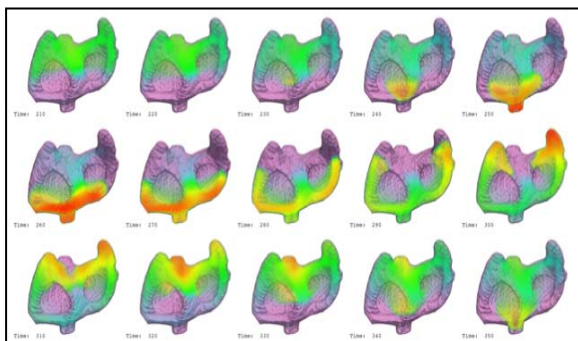


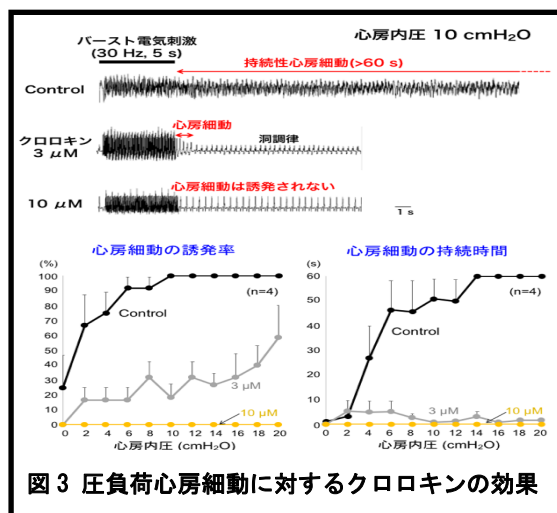
図2 シミュレーションモデルでの興奮伝播

心筋組織の心外・内膜のみで構成されるサーフェスマデルを發展させ、心内・外膜間をボクセルで埋めたボクセルモデルを作成した。同モデルを使用し心房内の巡回興奮やアブレーションを想定した実験を行った（図2）。

2) 位相分散解析を用いた解析手法の有用性を、兎摘出灌流モデルを用いた膜電位光学マッピングデータを用いてさらに検討を加えた。その結果、不整脈現象において重要なSpiral Wave (SW)の巡回位置を電気刺激により移動し、解剖学的ブロックラインに衝突させてSWを停止させるという戦略を考える場合、電気刺激に生成される新たな電気興奮前面と、ともとのSWの再分極部分である後面の相互作用が重要であることを明らかにし、論文(Am. J. Physiol Heart and Circulatory Physiol.)として発表した。位相分散量の空間的構造によりSWのさまよい運動や電気刺激直後の挙動理解のための重要な情報が得られることを示唆するデータを得た。

3) 2次元心臓興奮膜電位モデルを用いたシミュレーションモデルを用いて、実験現象の詳細な検討を行い理論的な解析に取り組んでいる。この知見をもとにコンピュータシミュレーションを行い、通電刺激以外のSWへの介入手法としての局所冷却法性を検討し、局所冷却によりSWを意図する方向へ移動させることが可能であることを確認した。

4) IK1阻害薬によるローターもしくは巣状興奮制御の可能性を検討するために、急性圧負荷心房細動モデルを作成した。心房内圧を変化させ、高頻度バースト刺激による心房細動の誘発率、および持続時間を計測した。クロロキン (IK1阻害薬) 灌流前の状態(コントロール)で誘発された心房細動は60秒以上持続した。一方、クロロキン灌流下では濃度依存性に、心房細動の誘発率は著しく低下し、細動の持続時間が短縮する事が確認された



(図3)。IK1抑制がローターのさまよい運動を変化させた可能性があるが、光学マッピ

ング実験は未実施であり今後も実験を継続していく予定である（データ未発表）。

5) 臨床で使用されている多電極双極表面電位マッピングデータから心房内の電氣的興奮状態を最分極相も含め再構成する手法との妥当性を、兎摘出灌流モデルを用いた光学・電極マッピングの同時計測にて検討する実験系を構築し、現在データの蓄積を進めている。得られた実験結果に対して位相分散解析を適用し、本研究で得られた知見を臨床応用への展開の可能性を検討した。

6) SWのさまよい運動が少ない心房梗塞誘発心房細動モデルを確立し、心房梗塞誘発心房細動の発生機序に酸化ストレスが大きく関与することを発見した。結果を論文 (Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018) として公開した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 12 件)

- 1) Tomii N, Yamazaki M, Arafune T, Kamiya K, Nakazawa K, Honjo H, Shibata N, Sakuma I: Interaction of phase singularities on spiral wave tail: reconsideration of capturing excitable gap. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 査読あり, Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2018  
doi: 10.1152/ajpheart.00558.2017
- 2) Harada T, Tomii N, Manago S, Kobayashi E, Sakuma I: Simulation study on compressive laminar optical tomography for cardiac action potential propagation, Biomed Opt Express 8(4):pp2339-2358, 2017  
doi: 10.1364/BOE.8.002339
- 3) Avula UM, Yamazaki M, Hernandez J, Valdivia C, Chu A, Rojas-Pena A, Kaur K, Ramos-Mondragon R, Anumonwo J, Nattel S, Valdivia H, Kalifa J. : Atrial Infarction-induced Spontaneous Focal Discharges and Atrial Fibrillation in Sheep: Role of Dantrolene-Sensitive Aberrant Ryanodine Receptor Calcium Release, 査読あり, Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018  
DOI: 10.1161/CIRCEP.117.005659
- 4) Seitz J, Bars C, Theodore G, Beurtheret S, Lellouche N, Bremond M, Ferracci A, Faure J, Penaranda G, Yamazaki M, Avula UM, Curel L, Siame S, Berenfeld O, Pisapia A, Kalifa J. AF Ablation Guided by Spatiotemporal Electrogram Dispersion Without Pulmonary Vein Isolation: 査読あり, A Wholly Patient-Tailored Approach. J Am Coll Cardiol. 2017;69(3):pp303-321  
doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.065.
- 5) Kushiyama Y, Honjo H, Niwa R, Takanari H, Yamazaki M, Takemoto Y, Sakuma I, Kodama I, Kamiya K: Partial IK1 blockade destabilizes spiral wave rotation center without inducing wave breakup and facilitates termination of reentrant arrhythmias in ventricles, 査読あり, American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 2016 311: H750-H758.  
doi:10.1152/ajpheart.002282
- 6) Shin Inada, Nitara Shibata, Michiaki Iwata, Ryo Haraguchi, Takashi Ashihara, Takanori Ikeda, Kazuyuki Mitsui, Halina Dobrzynski, Mark R. Boyett, Kazuo Nakazawa: Simulation of ventricular rate control during atrial fibrillation using ionic channel blockers, 査読あり, Journal of Arrhythmia 33, 2017, pp302-309  
doi:10.1016/j.joa.2016.12.002
- 7) 今村拓哉、井伊仁志、原口亮、中沢一雄、和田成生: 等容性収縮期における左心室壁の変形解析: 心筋線維の配向性が壁変形に与える影響、査読あり、生体医工学 54 (1)、pp28-37, 2016  
Doi : 10.11239/jsmbe.54.28
- 8) Yamazaki M, Avula U, Berenfeld O, Kalifa J. : Mechanistic Comparison of “Nearly-Missed” versus “On-Target” Rotor Ablation, J Am Coll Cardiol EP 有, Vol. 1(4) 2015, pp256-269  
doi:10.1016/j.jacep.2015.04.015
- 9) 芦原貴司, 黒川洵子, 諫田泰成, 原口亮, 稲田慎, 中沢一雄, 堀江稔: ヒト iPS 細胞由来心筋細胞シートの不整脈研究への応用可能性: in silico 不整脈学の観点から、査読あり、生体医工学 2015 53(3):pp100-105  
doi:10.11239/jsmbe.53.100
- 10) 稲田慎, Harrell DT, 原口亮, 芦原貴司, 蒔田直昌, 中沢一雄: コンピュータシミュレーションによるプルキンエ線維起源の心室性不整脈発生機序の検討、査読あり、生体医工学 2015;53(3):pp106-114  
doi:10.11239/jsmbe.53.106
- 11) 中沢一雄, 稲田慎, 原口亮, 相庭武司, 池田隆徳, 芦原貴司: FSK イオンチャネルモデルを用いた心臓興奮伝播の機能的シミュレーション、生体医工学 2015;53(3):pp151-159  
doi:10.11239/jsmbe.53.151
- 12) Naoki Tomii, Masatoshi Yamazaki, Tatsuhiko Arafune, Haruo Honjo, Nitara Shibata, and Ichiro Sakuma: Detection Algorithm of Phase Singularity Using Phase Variance

Analysis for Epicardial Optical Mapping Data, IEEE transactions on bio-medical engineering, 査読あり, IEEE Trans Biomed Eng. 2016 Sep ; 63(9):pp1795-1803  
doi: 10.1109/TBME.2015.2502726

[学会発表] (計 17件)

- 1) Tomii N, Yamazaki M, Honjo H, Kamiya K, Shibata N, Sakuma I: Computer Simulation Study of Loe Energy Defibrillation by Multiple Points Stimuli, The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society(APHRS2017), 2017, Yokohama, Japan
- 2) Seno H, Tomii N, Yamazaki M, Honjo H, Kamiya K, Shibata N, Sakuma I : Accumulated Phase Variance Analysis of Cardiac Spiral Wave Dynamics, The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS2017), Yokohama, Japan
- 3) Toshiki Kobayashi, Takumi Harada, Naoki Tomii, Etsuko Kobayashi, Ichiro Sakuma: High-Frame-Rate Optical Tomography for Cardiac Action Potentials: Compressive Laminar Optical Tomography, The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session(APHRS2017), Yokohama, Japan
- 4) Ashihara T: Driver mapping and ablation for atrial fibrillation: ExTRA Mapping and Rotor targeted ablation. The 10th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with the Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS) 2017, , Yokohama, Japan
- 5) Ashihara T: Clinical observations suggesting the fibroblast hypothesis of atrial fibrillation chronicity: From in silico to clinical real-time phase mapping studies. The 10th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with the Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS) 2017, Yokohama, Japan
- 6) Ashihara T, Sakata K, Ozawa T, Tsuchiya T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: Quickly remapping by novel online phase mapping system complemented by in silico prediction of excitations is very useful for confirming the effectiveness of non-PAF ablation (ExTRA Mapping Project). The 38th Annual Congress of the European Society of Cardiology (ESC Congress 2016), 2016/08/27-31, Poster, Rome (Fiera di Roma, Italy).
- 7) Inada S, Shibata N, Ashihara T, Mitsui K, Nakazawa K: Three-dimensional method of detecting atrial focal activity using 12-lead electrocardiogram. 第63回日本不整脈心電学会学術大会, 2016/07/14-17, 札幌.
- 8) Tomii N, Yamazaki M, Arafune T, Kamiya K, Honjo H, Shibata N, Sakuma I. Effective point electric stimulation for cardiac spiral wave termination. AHA Scientific Sessions 2016, 2016.11.12-16, New Orleans, USA.
- 9) Takumi Harada, Naoki Tomii, Etsuko Kobayashi, Ichiro Sakuma: COMPRESSIVE LAMINAR OPTICAL TOMOGRAPHY FOR ACTION POTENTIALS IN CARDIAC TISSUE, pp58-59, ICBME2016
- 10) T. Harada, T. Arafune, M. Yamazaki, H. Honjo, N. Shibata, and I. Sakuma : Line Laser Registration for Simultaneous Endocardial and Epicardia Optical Mapping Images, 生体医工学シンポジウム 2015, 2015年9月25日(金) - 2015年9月26日
- 11) Yamazaki M : Rotor and AF dynamics in isolated sheep hearts. The 30th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society/The 32nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Electrocardiology, 2015年7月31日, Kyoto, Japan
- 12) Yamazaki M: Optical Mapping of AF: Interplay between Rotors and Focal Discharges. (HRS-JHRS joint session), Heart Rhythm Society's 35th Annual Scientific Sessions, 2015年5月14日, Boston, USA
- 13) Yamazaki M: Optical Mapping of Atrial Fibrillation: Implication of Rotors Mapping and Ablation. , The 79th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2015年4月24日, Tokyo, Japan
- 14) Yamazaki M: Optical mapping of atrial fibrillation in isolated sheep heart. , The 54th Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering, 2015年5月7日, Nagoya, Japan
- 15) Ashihara T, Ozawa T, Hattori T, Kato K, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: Possible mechanisms of rotor ablation for chronic atrial fibrillation: A simulation study. Heart Rhythm 2015 Scientific Sessions,

2015/05/13-16, Poster, Boston (Boston Convention & Exhibition Center, U.S.A.).

- 1 6) Ashihara T, Sakata K, Ozawa T, Kato K, Tsuchiya T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: Rotor distribution does not always match with the anatomic distribution of complex fractionated atrial electrogram sites in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation: A clinical observational study employing a novel real-time phase mapping system (ExTRa Mapping). The 8th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2015, 2015/11/19-22, Melbourne, Australia).
- 1 7) Naoki Tomii, Masatoshi Yamazaki, Haruo Honjo, Ichiro Sakuma : Tracking algorithm of spiral wave core in a cardiac tissue using Hilbert transform and phase variance analysis: World Congress 2015, 2015/6/10, Toronto, CANADA

〔図書〕(計 2 件)

- 1) 山崎正俊、児玉逸雄: 心房細動の機序-光学マッピングによる検討- 不整脈 2017,メディカルレビュー社 2017;; 58-66 頁
- 2) 芦原貴司、メディカルレビュー社、Medical Topics Series 不整脈 2015、2015、総ページ数 216

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 2 件)  
名称: 解析マップ作成装置およびプログラム  
発明者: 佐久間一郎、富井直輝、瀬野宏、本荘晴朗、山崎正俊  
権利者: 同上  
種類: 特許  
番号: 特願 2017-070514  
出願年月日: 2017/3/31  
国内外の別: 国内
- 名称: 計測システム  
発明者: 佐久間一郎、原田匠、富井直輝  
権利者: 同上  
種類: 特許  
番号: 特願 2017-049243  
出願年月日: 2017/3/14  
国内外の別: 国内

○取得状況  
なし

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.bmpe.t.u-tokyo.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐久間 一郎 (SAKUMA, Ichiro)  
東京大学・大学院工学系研究科・教授  
研究者番号: 50178597

### (2) 研究分担者

本荘 晴朗 (HONJO, Haruo)  
名古屋大学・環境医学研究所・准教授  
研究者番号: 70262912

芦原 貴司 (ASHIHARA, Takashi)  
滋賀医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 80396259

中沢 一雄 (NAKAZAWA, Kazuo)  
国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・非常勤研究員  
研究者番号: 50198058

山崎 正俊 (YAMAZAKI, Masatoshi)  
東京大学・大学院工学系研究科・特任研究員 (主任)  
研究者番号: 30627328

稲田 慎 (INADA, Shin)  
姫路獨協大学・医療保健学部・准教授  
研究者番号: 50349792

富井 直輝 (TOMII, Naoki)  
東京大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号: 00803602

小林 英津子 (KOBAYASHI, Etsuko)  
東京大学・大学院工学系研究科・准教授  
研究者番号: 20345268

中川 桂一 (NAKAGAWA, Keiichi)  
東京大学・大学院工学系研究科・講師  
研究者番号: 00737926

### (3) 連携研究者

原口 亮 (HARAGUCHI, Ryo)  
兵庫県立大学・大学院応用情報科学研究科・准教授  
研究者番号: 00393215

荒船 龍彦 (ARAFUNE, Tatsuhiko)  
東京電機大学・理工学部・准教授  
研究者番号: 50376597

柴田 仁太郎 (SHIBATA, Nitaro)  
新宿三井ビルクリニック・顧問  
研究者番号: 70162633