

令和元年5月27日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10854

研究課題名(和文) 高齢者緑内障の視野・認知低下の関連の分析と診断・進行の客観的判定法の開発

研究課題名(英文) Evaluation of the correlation between structure and function and cognitive impairment, and assessing diagnosis and progression in older patients with glaucoma.

研究代表者

本庄 恵 (HONJO, MEGUMI)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60399350

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)：高齢緑内障患者において、視野検査と光干渉断層計(OCT)による検査結果は有意に相関しており、緑内障進行度に応じてOCTの菲薄化は顕著であったが、高齢者に多い落屑緑内障では、さらに顕著な菲薄化がみられた。高齢緑内障患者では高頻度で軽度認知機能低下を示すこと、OCTと視野の相関について、認知機能低下が視野とOCT結果との乖離に強く関与していた。認知症関連疾患である正常圧水頭症患者では緑内障の有病率が高く、乳頭陥凹が有意に浅いことが判明した。続発緑内障、落屑緑内障ではATX-LPA経路が活性化しており、眼圧上昇や術後の瘢痕形成に係る因子と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢緑内障患者において、自覚的検査の視野検査と他覚的検査の光干渉断層計(OCT)による検査結果が有意に相関していたことから、進行判断、治療強化などに有用である可能性が示唆された。認知機能低下が視野とOCT結果との乖離に強く関与していたことから、高齢緑内障患者では高頻度で軽度認知機能低下を示すことに臨床的留意が必要であることが示唆された。高齢者に多い落屑緑内障や正常圧水頭症での緑内障病態の一部が明らかになり、今後の治療法の開発に役立つと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The correlation between structure and function was significant, and objective and quantitative method with OCT assessing glaucoma that does not require patient ability could be a possible parameter to assess diagnosis and progression in older patients with glaucoma. A high prevalence of MCI or dementia was observed in the elderly population, and the squared prediction error of perimetry increased with decreasing MMSE total score, but age, FL, FP, and FN were not related. The presence of glaucoma in iNPH was high, and the cupping depths of the discs of NTG patients with iNPH were significantly shallower compared with those of NTG patients without iNPH. ATX-LPA pathway was up-regulated in secondary glaucoma or exfoliation glaucoma, and the potentially important role of the ATX-LPA pathway for IOP regulation and fibrosis after glaucoma surgery was suggested.

研究分野：緑内障

キーワード：高齢者緑内障 光干渉断層計 緑内障 視野 認知症 軽度認知障害 正常圧水頭症 ATX-LPA

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

緑内障は日本の中途失明原因の第一位だが、高齢になるほど罹患率が上昇することが大規模疫学研究の結果から明らかとなっている。日本は現在超高齢化社会が進行しており、高齢者の緑内障患者は増加が続くことが予想される。したがって緑内障による失明の予防、生涯にわたる視機能維持は今後更に重要になると考えられる。

緑内障は近年になり疾患概念が変化し、そもそもの病態と考えられていた眼圧上昇は最も重要なリスクファクターとされる治療対象であることには変わりはないが、疾患概念の中心は網膜神経節細胞の脱落による進行性の視野異常を呈する症候群としてとらえられるようになってきた。適切な緑内障の経過観察、治療継続のためには正確な緑内障進行判定が必須であるが、緑内障進行の判定・診断には自覚的検査である視野検査が唯一の指標であり、高齢者ではADLの低下、認知機能の低下などの要因から視野検査自体の施行が困難である状況が多々あるため、正確な病態の把握、進行判定が困難で苦慮し、十分な治療を行えない場合が多々生じる。

近年、非侵襲的検査として画像解析装置である光干渉断層計(OCT)が発達し、網膜の各層の厚みの詳細な解析が可能になった。緑内障眼においても、乳頭周囲神経線維層の厚みや黄斑部の神経線維、網膜神経節細胞層の厚み解析が視野検査結果と有意に相関することから、他覚的検査として診断・進行評価に応用可能であることが明らかとなり、緑内障診断、進行判断における有用な検査となってきた。厚み解析の結果は正常眼データとの比較で解析され結果が判定されるが、現在臨床応用されているOCT機器に基本的に蓄積されている正常眼データは20-60代の若年～中年の正常対照のものであり、80歳以上では基本的には参考値としてのデータしか取得、検討することができないため、結果の解釈には注意を要する状況である。また、高齢者でOCTデータと視野検査結果が相関するかどうかを検証した報告も存在せず、増加傾向である高齢緑内障患者でのOCTデータ活用のためには、高齢緑内障患者における自覚検査と他覚的・客観的検査の相関を検証する必要があった。

また、高齢化とともに認知機能低下は必須である。65歳以上の認知症高齢者数と有病率の将来推計についてみると、平成24(2012)年は認知症高齢者数が462万人と、65歳以上の高齢者の約7人に1人(有病率15.0%)であったが、37(2025)年には約5人に1人になるとの推計もある(平成29年版高齢社会白書)。視野検査の信頼度低下に大きな影響を与えると思われる認知機能低下と緑内障検査結果との関係について、詳細は不明である。

また、眼球構造は高齢になるにしたがって、浅前房化、白内障の進行など緑内障性の変化をきたしやすい加齢性変化を呈することが知られているが、加齢に伴う網膜・神経線維層の加齢変化についてはほとんど報告がない。特に高齢者で頻度が高く、高眼圧をきたしやすく、治療に抵抗性で進行しやすい落屑緑内障などの病型は高齢になるほど頻度が増加するが、その網膜神経障害やの特徴や眼圧上昇病態のバイオマーカーとなるような知見はまだ不明点が多く、検討が必要であると考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、高齢者での緑内障重症度と画像検査等の他覚的検査との関係・相関を検討し、基礎データを構築することで、今後増加が予想される高齢者、特に超高齢者での緑内障診断・進行の客観的判定の補助となりうる非侵襲的バイオマーカーの確立をめざすことを目的とする。

また、視野検査の信頼度低下に大きな影響を与えると思われる認知機能低下と緑内障検査結果との関係を検討することで、高齢者緑内障患者における治療・経過観察の補助となる知見を得ることを目的とする。

また、高齢者における認知症の原因のひとつとされる正常圧水頭症において、正常眼圧緑内障の頻度が高いことが報告されていることから、この病型に注目し、

併せて、高齢者で特に頻度の高い落屑緑内障などの病型に注目し、網膜神経障害の特徴や眼圧上昇のバイオマーカーなどを検討することを当初の研究目的に追加し検討した。

3. 研究の方法

高齢緑内障患者における緑内障重症度と画像検査等の他覚的検査との関係・相関を検討

高齢緑内障患者における認知機能低下と視野検査の関係を検討

・高齢緑内障患者および対照健常高齢者のリクルートを行い、これら両群での臨床重症度の評価、認知機能検査等を行い、基礎データの構築をおこなった。同意を得られた症例ではMRI撮像を行った。緑内障の進行を判定する手段として、機能的検査としては通常診療において、ハンフリー視野検査による視野検査が行われる。器質的検査としては、近年、画像解析装置である光干渉断層計(OCT)が発達し、診断・進行評価に有用となりつつある。現在臨床応用されているOCTに基本的に蓄積されている正常値ノーマティブデータは20-60代の若年～中年の正常対照のものであり、80歳以上では参考値としてのデータしかえることができないため、高齢者における緑内障進行の判定の基礎データとして、まず正常高齢者で視野感度とOCTデータの基礎データの取得と相関を検討した。

・緑内障の臨床重症度の評価については、眼科外来で、視力、眼圧、ハンフリー視野検査によるMD値、視野感度、OCTによる網膜厚測定を行い、臨床的緑内障重症度を評価した。また、全身疾患の影響を解析するため、既往歴、現病歴、薬剤歴等の聴取を行った。OCTと視野の相関

については cpRNFLT と黄斑部パラメータ GCC 厚、視野変化を上下にわけて解析を行った。

・認知機能検査：高齢者緑内障患者と健常対照で認知機能検査を行った。軽度認知機能低下のスクリーニングツールである MOCA-J(Montreal Cognitive Assessment)、ミニメンタルステート検査(MMSE)も施行し、視野感度、高齢者で低下しがちな視野信頼度の指標である固視不良、偽陽性、偽陰性との関係を検討、OCT と視野の相関に影響するパラメータを統計学的に検討した。

・MRI 検査：同意を得られた患者で MRI 検査を随時施行、高磁場脳 MRI 画像で得られる、灰白質濃度、ADC(apparent diffusion coefficient)、FA(fractional anisotropy)、CBF(cerebral blood flow)の4つのパラメータについて、高齢者緑内障患者と健常対照でデータを取得し、検討した。

認知症関連疾患である高齢者正常圧水頭症患者における緑内障有病率の検討、病態の解析
高齢者における認知症関連疾患である正常圧水頭症患者において、緑内障の有病率が高いという報告をふまえ、高齢正常圧水頭症患者における正常眼圧緑内障の頻度と進行度、認知症検査 MMSE、脳脊髄圧、眼圧と OCT から算出される視神経乳頭陥凹の深さの相関を検討した。

対照として、年齢をマッチさせた認知症を有さない高齢正常眼圧緑内障患者データと比較検討を行った。

高齢緑内障患者の病態の特徴の検討、落屑緑内障と脂質メディエーターの関係について

で行った OCT 研究から、特に網膜神経の菲薄化が原発開放隅角緑内障より顕著である事が明らかになった高齢者に多い緑内障である落屑緑内障に注目し、病態の解明を目指して、平行して追加の検討を行った。

・緑内障患者前房水中の脂質メディエーターの検討：白内障、緑内障手術時に採取した前房水について、LS-MS 法、ELISA 法をもちいて脂質関連メディエーターの活性化を検討、上昇しているメディエーターについて、年齢、性別、緑内障病型、視力、眼圧、ハンフリー視野検査による MD 値、視野進行スピード、OCT による網膜厚測定結果などの臨床データとの相関を検討した。

・上記の結果から得られた知見として、落屑緑内障前房水中で ATX-LPA 経路が活性化していることが明らかとなったため、培養線維柱帯細胞を用いた研究を行い、眼圧上昇機序と ATX-LPA 経路活性化の関連を検討した。線維柱帯細胞における変化を検討するために、RT-PCR、免疫染色、ウエスタンブロット、LysoPLD 活性測定などを行った。

・落屑緑内障における緑内障濾過手術予後因子を検討するため、ATX-LPA 経路の活性化、緑内障病型を含む臨床データと濾過手術成績の相関を前向きに検討した。

4. 研究成果

高齢緑内障患者における緑内障重症度と画像検査等の他覚的検査との相関について

高齢緑内障患者において、機能的検査であるハンフリー視野検査による緑内障重症度の評価判定を行うと同時に、器質的検査である光干渉断層計(OCT)による評価を行った。外来における視力、眼圧、ハンフリー検査による MD 値、視野感度、OCT による網膜厚測定を行い、臨床的緑内障重症度を評価、OCT と視野の相関について、cpRNFLT と中心 30-2、10-2 の MD 値、黄斑部パラメータについては NFL 厚、GCC 厚について、視野変化を上下にわけた上下半視野の解析に加えて、10-2 のすべての検査点の網膜感度との相関を解析した。白内障による OCT 検査の結果高の精度低下が既報で報告されており、予備検討においてもあきらかであったことから、対象は白内障術後患者にしぼることとした。結果、高齢緑内障患者においても MD 値は cpRNFLT と有意に相関しており、その相関係数は既報におけるより若年の患者層における報告と比較しても十分な相関であることが明らかとなった(Honjo et al., Plos One 2015, e0141293)。緑内障進行度に応じて cpRNFLT の菲薄化は顕著であったが、高齢者に多く、高眼圧を呈し、治療に抵抗性で有ることが多い落屑緑内障では、同程度の進行程度であっても、原発開放隅角緑内障と比較して、OCT パラメーターの有意な菲薄化がみられ、病型特異的な特徴を示した。顕著な高眼圧もしくは循環障害による虚血性変化の影響の可能性、もしくはその他の原因による神経障害の可能性が示唆され、更なる検討が必要と考えられた。

また高齢者においても生活に非常に重要である中心視野 10-2 の範囲において、NFL 厚、GCC 厚は若年層より菲薄化が強いものの、10-2 の検査点と相関がみられることが明らかとなり、他覚的検査である OCT の結果から、緑内障進行度をシミュレーション可能であること、進行判断、治療強化などに有用である可能性が示唆された。

高齢緑内障患者における認知機能低下と視野検査の関係について

の結果から、高齢緑内障患者においても、機能的検査であるハンフリー視野検査と器質的検査である光干渉断層計(OCT)との相関は有意に維持されており、他覚的検査から機能をシミュレーションするに足るに相関がみられることが明らかとなった。この結果をうけて、ハンフリー視野検査における信頼性基準と、認知症検査である MMSE のスコアとの関連を検討し、OCT からシミュレーションされる視野結果との差異について横断的研究を行い検証した。結果、認知症の診断をうけていないような高齢緑内障患者のなかに、かなりの割合で軽度認知機能低下を示す症例が存在すること、OCT と視野の相関、信頼度について、外来に通常通院している高齢緑

内障患者においても相関は維持されているものの、この軽度の認知機能低下がシミュレーションされる視野とOCT結果との乖離に強く関与していることが明らかになった(Honjo et al., Sci Rep 2017, 7095)。高齢緑内障患者におけるMRIの検討については、予備的に行った認知機能検査とMRI、視野検査結果の相関を検討した結果、高齢者緑内障患者および健常対照において軽度認知障害の程度に差がなく、緑内障視野進行度を基準に比較してもMRIでの所見においても有意差が認められなかったこと、症例のリクルートが困難であったことから、さらなる検討をおこなわないこととした。

認知症関連疾患である高齢者正常圧水頭症患者における緑内障有病率の検討、病態について高齢者における認知症関連疾患である正常圧水頭症患者において、緑内障の有病率が高いという報告をふまえ、高齢正常圧水頭症患者における正常眼圧緑内障の頻度と進行度、認知症検査MMSE、脳脊髄圧、眼圧と光干渉断層計から算出される視神経乳頭陥凹の深さの相関を検討したところ、高齢者正常圧水頭症患者では日本人で有病率が高い正常眼圧緑内障の頻度が高く、正常圧水頭症のない高齢正常眼圧緑内障患者と比較して、同程度の緑内障進行度であっても乳頭陥凹が有意に浅いことを明らかにした(Igarashi, Honjo et al., Sci Rep 2019)。脳脊髄圧が低い場合に緑内障性視神経障害の進行がみられるという報告が、臨床データや動物実験をもとにいくつか報告されているが、正常圧水頭症における視神経障害はそれらの報告とは異なる可能性があり、脳脊髄液のターンオーバーの低下、神経栄養因子の低下などが機序として関与している可能性が示唆された。詳細な病態解明のためには、さらなる検討を要すると考えられる。

高齢者緑内障の病態の特徴の検討、落屑緑内障と脂質メディエーターの関係について
高齢者緑内障に多い落屑緑内障は、正常眼圧緑内障や原発開放隅角緑内障と比較して著明な高眼圧を呈し、治療に抵抗を示し、手術加療も不成功に終わることが多い。緑内障の眼圧上昇機序についてはまだ詳細は不明な点が多いが、前房水中のメディエーター、酸化ストレス、ステロイド刺激などの影響が示唆されている。以前我々のグループから、原発開放隅角緑内障では前房水中のTGF- β 2が上昇していることが報告されているが、より高眼圧を呈する続発緑内障や落屑緑内障で眼圧上昇に寄与するような前房水中のメディエーターは明らかではなかった。各緑内障病型の前房水をLS-MSで解析したところ、脂質メディエーターであるリゾフォスファチジン酸(LPA)およびその産生酵素オートタキシン(ATX)が続発緑内障、落屑緑内障で有意に上昇しており、眼圧値と有意な正の相関を示し、病型のバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された(Honjo et al., IOVS 2018b) 培養線維柱帯細胞を用いた実験では、ステロイド刺激にてATXの発現上昇、活性上昇、分泌が確認され、線維柱帯細胞の線維化に関与することが明らかになり、ATX-LPA経路の活性化が続発緑内障、落屑緑内障における眼圧上昇に関与している可能性が高いことが示唆された(Honjo et al., IOVS 2018a)。また、術後の癒痕形成に係る因子として前房水中脂質メディエーターに注目し検討したところ、術後のS1P上昇が緑内障濾過手術の術後癒痕形成に関与していることが判明した(Aoyama-Araki, Honjo et al., IOVS 2017)。また、ATX-LPA経路が活性化している落屑緑内障では、濾過手術における癒痕形成が強く、予後不良であることが前向き研究の結果から明らかとなった(Igarashi, Honjo et al., Sci Rep 2018)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計14件)

Igarashi N, Honjo M, Asano S, Takagi K, Aihara M. Optic disc cupping characteristics of normal pressure hydrocephalus patients with normal-tension glaucoma. Sci Rep. 2019 Feb 28;9(1):3108. doi: 10.1038/s41598-019-39526-2.

Totsuka K, Ueta T, Uchida T, Roggia MF, Nakagawa S, Vavvas DG, Honjo M, Aihara M. Oxidative stress induces ferroptotic cell death in retinal pigment epithelial cells. Exp Eye Res. 2018 Aug 29. pii: S0014-4835(18)30228-8. doi: 10.1016/j.exer.2018.08.019.

Igarashi N, Honjo M, Kurano M, Yatomi Y, Igarashi K, Kano K, Aoki J, Aihara M. Increased aqueous autotaxin and lysophosphatidic acid levels are potential prognostic factors after trabeculectomy in different types of glaucoma. Sci Rep. 2018 Jul 27;8(1):11304. doi: 10.1038/s41598-018-29649-3.

Yamagishi-Kimura R, Honjo M, Aihara M. Contribution of prostanoid FP receptor and prostaglandins in transient inflammatory ocular hypertension. Sci Rep. 2018 Jul 23;8(1):11098. doi: 10.1038/s41598-018-29273-1.

Yamagishi-Kimura R, Honjo M, Komizo T, Ono T, Yagi A, Lee J, Miyata K, Fujimoto T, Inoue T, Tanihara H, Nishida J, Uchida T, Araki Y, Aihara M. Interaction Between Pilocarpine and Ripasudil on Intraocular Pressure, Pupil Diameter, and the Aqueous-Outflow Pathway. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018 Apr 1;59(5):1844-1854.

Honjo M, Tanihara H. Impact of the clinical use of ROCK inhibitor on the pathogenesis and treatment of glaucoma. Jpn J Ophthalmol. 2018 Mar;62(2):109-126.

Honjo M, Igarashi N, Kurano M, Yatomi Y, Igarashi K, Kano K, Aoki J, Weinreb RN, Aihara M. Autotaxin-Lysophosphatidic Acid Pathway in Intraocular Pressure Regulation and Glaucoma Subtypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Feb 1;59(2):693-701.

Sekine Y, Shimada M, Satake S, Okubo M, Hisaka A, Hara T, Honjo M, Aihara M. Pharmacokinetic Analysis of Intraocular Penetration of Latanoprost Solutions with Different Preservatives in Human Eyes. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018 Apr;34(3):280-286.

Honjo M, Igarashi N, Nishida J, Kurano M, Yatomi Y, Igarashi K, Kano K, Aoki J, Aihara M. Role of the Autotaxin-LPA Pathway in Dexamethasone-Induced Fibrotic Responses and Extracellular Matrix Production in Human Trabecular Meshwork Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Jan 1;59(1):21-30.

Terao R, Honjo M, Aihara M. Apolipoprotein M Inhibits Angiogenic and Inflammatory Response by Sphingosine 1-Phosphate on Retinal Pigment Epithelium Cells. *Int J Mol Sci*. 2017 Dec 31;19(1). pii: E112. doi: 10.3390/ijms19010112.

Uchida T, Honjo M, Yamagishi R, Aihara M. The Anti-Inflammatory Effect of Ripasudil (K-115), a Rho Kinase (ROCK) Inhibitor, on Endotoxin-Induced Uveitis in Rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Oct 1;58(12):5584-5593. doi: 10.1167/iovs.17-22679.

Honjo M, Numaga J, Hara T, Asaoka R. The association between structure-function relationships and cognitive impairment in elderly glaucoma patients. *Sci Rep*. 2017 Aug 2;7(1):7095. doi: 10.1038/s41598-017-07714-7.

Aoyama-Araki Y, Honjo M, Uchida T, Yamagishi R, Kano K, Aoki J, Aihara M. Sphingosine-1-Phosphate (S1P)-Related Response of Human Conjunctival Fibroblasts After Filtration Surgery for Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Apr 1;58(4):2258-2265. doi: 10.1167/iovs.16-21288.

Honjo M, Omodaka K, Ishizaki T, Ohkubo S, Araie M, Nakazawa T. Retinal Thickness and the Structure/Function Relationship in the Eyes of Older Adults with Glaucoma. *PLoS One*. 2015 Oct 27;10(10):e0141293. doi: 10.1371/journal.pone.0141293. eCollection 2015.

〔学会発表〕(計 15 件)

Megumi Honjo: New Frontiers in the Medical Therapy of Glaucoma. Asia-Pacific Academy of Ophthalmology, 2019 Symposium (BangKok) 2019年3月

本庄 恵: デキサメサゾン刺激したヒト培養線維柱帯細胞における ATX-LPA pathway の検討 第 122 回日本眼科学会総会セミナー 2018年4月

本庄 恵: 緑内障: 治療の決め手薬物治療 第 122 回日本眼科学会総会セミナー 2018年4月

本庄 恵: 緑内障点眼薬の薬理作用 第 28 回日本緑内障学会シンポジウム 2017年09月

Megumi Honjo: THE ASSOCIATION BETWEEN STRUCTURE-FUNCTION RELATIONSHIPS AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN ELDERLY GLAUCOMA PATIENTS. World Glaucoma Congress (Helsinki) 2017年6月

本庄 恵: ROCK 阻害薬の生理的意義と眼圧下降薬の未来 第 121 回日本眼科学会総会シンポジウム 2017年4月

本庄 恵: リゾホスファチジン酸および基質、産生酵素の房水中濃度と眼圧、緑内障病型 第 121 回日本眼科学会総会 2017年4月

本庄 恵: 薬物治療の現状 第 119 回日本眼科学会総会セミナー 2015年4月

Megumi Honjo: Effect of Rho kinase (ROCK) inhibitor K-115 on Endotoxin-induced Uveitis. AAO 2016 (Chicago) 2016年10月

Megumi Honjo: Biological and Cytoskeletal Interactions of Glaucomatous Medications in Trabecular Meshwork. ISER symposium 2016 (Tokyo) 2016年9月

本庄 恵: 薬剤特性による眼圧下降の限界 第 27 回日本緑内障学会シンポジウム 2016年09月

本庄 恵: 高齢者の認知と視機能 第 5 回日本視野学会学術集会シンポジウム 2016年5月

Megumi Honjo: ROCK Inhibitor, as a New Treatment for Glaucoma. The 12th Japan-Taiwan Joint Meeting of Ophthalmology (Taipei) 2015年11月

本庄 恵: 流出路関連薬物 第 26 回日本緑内障学会シンポジウム 2015年09月

Megumi Honjo: Basic Science of Rho kinase inhibitors. World glaucoma congress (HongKong) 2015年06月

〔図書〕(計 4 件)

本庄 恵ほか: 緑内障なんでも質問箱 医学書院 p357 (303-306) 2015

本庄 恵ほか: 眼底所見で診る緑内障乳頭 文光堂 p151(128-129, 140-143) 2015

本庄 恵ほか: 眼科開業医のための診療・連携のポイント 30 診断と治療社 p188(32-33) 2015

本庄 恵ほか: 緑内障治療のアップデート 医学書院 p406(332-345) 2015

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

なし

取得状況（計0件）

なし

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：相原 一

ローマ字氏名： Aihara Makoto

研究協力者氏名：朝岡 亮

ローマ字氏名： Asaoka Ryo

研究協力者氏名：中澤 徹

ローマ字氏名： Nakazawa Toru

研究協力者氏名：蔵野 信

ローマ字氏名： Kurano Makoto

研究協力者氏名：山岸 麗子

ローマ字氏名： Yamagishi-Kimura Reiko

研究協力者氏名：内田 孝俊

ローマ字氏名： Uchida Takatoshi

研究協力者氏名：荒木 裕加

ローマ字氏名： Aoyama-Araki Yuka

研究協力者氏名：寺尾 亮

ローマ字氏名： Terao Ryo

研究協力者氏名：五十嵐 希望

ローマ字氏名： Igarashi Nozomi

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。