

令和元年6月4日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19384

研究課題名(和文) 生体適合型ステントが冠血管機能に与える有益性の検討

研究課題名(英文) Beneficial Effects of Bioabsorbable Polymer DES on Coronary Hyperconstricting Responses

研究代表者

西宮 健介(Nishimiya, Kensuke)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：10734238

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)：薬剤溶出性ステント(DES)はステント再狭窄予防に優れた効果を発揮してきたが、合併症として冠動脈過収縮反応を惹起することが明らかとなった。冠動脈過収縮反応は、ステント留置後も持続する狭心症の主因となり、生活の質を損なう重大な合併症である。本研究は、新世代生体適合型ポリマーDES(BP-DES)が冠動脈過収縮反応の予防効果をもつことを、恒久ポリマーDES(DP-DES)と比較することで解明してきた。第一にブタモデルを用いて、BP-DESによる冠動脈過収縮反応と血管外膜の炎症の抑制効果を示した。第二にヒト生体において、BP-DESが外膜の炎症血管増生を抑制することを臨床的に示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤溶出性ステント(DES)留置によって冠動脈狭窄症を解除しても、約20-40%の症例に胸痛の再燃が起こるといわれる。持続性胸痛は患者の生活の質を著しく損ない、薬剤増量や入院によるカテーテル再検査が必要となり、医療費の面で悪影響を及ぼす。我々は持続性胸痛の主因がDES留置後の冠動脈過収縮反応であること、薬剤溶出を一定化させるポリマーがその本態であることを報告した。今回、生体吸収性の向上したポリマーDES(BP-DES)が冠動脈過収縮の予防効果をもつことを証明した。BP-DESによって冠動脈過収縮を制御できれば、薬剤増量や再入院を減らすことで患者の生活の質と医療費削減の両面に効果を期待できる。

研究成果の概要(英文)：Drug-eluting stent(DES) has potentially reduced the rate of in-stent restenosis. Among those who underwent percutaneous coronary intervention(PCI) with DES, some are suffer from unremitting chest pain even after DES implantation, and then limit their quality of life. We have demonstrated that DES induces coronary hyperconstricting responses through adventitial inflammation caused by non-biocompatible durable polymer. This study examined whether or not newly developed bioabsorbable polymer DES(BP-DES) suppresses the DES-induced coronary hyperconstriction when compared to durable-polymer DES(DP-DES). In the swine study, BP-DES allowed to prevent adventitial inflammation around polymers followed by cancellation of coronary hyperconstriction in swine in vivo. Second, in the human study, BP-DES significantly reduced optical coherence tomography(OCT) delineated adventitial vasa vasorum augmentation as compared to DP-DES in patients in vivo.

研究分野：循環器内科学分野

キーワード：薬剤溶出性ステント 経皮的冠動脈インターベンション 虚血性心疾患 外膜 冠攣縮 ステント OCT 炎症

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

1. 研究開始当初の背景

狭心症や急性心筋梗塞に対して、ステントを用いた冠動脈インターベンション治療 (Percutaneous coronary intervention, PCI) が広く行われている。薬剤溶出性ステント (Drug eluting-stent, DES) が登場すると長く問題視されてきたステント再狭窄の問題が大きく解決され (Morice MC, et al. *NEJM* 2002) 薔薇色の治療としてもはやされた。一方、DES が生命予後を改善しないことが報告され (Spaulding C, et al. *NEJM* 2007) ステント血栓症などの新たな問題点が浮かび上がってきた。同時に、DES 留置後も頑強に胸痛が残存する狭心症症例や異種の胸痛が出現する例があることが明らかとなり、原因として DES 留置後の冠動脈過収縮反応 (Maekawa K, et al. *Circulation* 2006) が注目されるに至った。狭心症治療後も約 2-4 割の症例に胸痛が残存することが報告されている (Crea F, Shimokawa H, et al. *EHJ* 2019)。臨床で広く用いられている第 2 世代 Everolimus-eluting stent (EES) においても、治療後の胸痛頻度は同程度であることが報告されている (Serruys PW, *Lancet* 2015)。DES 留置後の冠動脈過収縮反応は、DES 留置症例の約 5 割に認められるといわれている (Ong P, et al. *Clin Res Cardiol* 2014)。従って、DES 留置後の冠動脈過収縮反応の詳細な病態解明と予防・治療法の構築が急務であった。我々は、第 1 世代 Sirolimus-eluting stent (SES) の留置後、アセチルコリン冠注に対する冠動脈収縮反応が増強されることを報告し (Aizawa K, Shimokawa H, et al. *Circ J* 2012)、次にブタモデルを用いて、DES 留置後冠動脈過収縮の病態解明に取り組んできた (Shimokawa H. *EHJ* 2014)。同時に、DES 留置後の炎症性変化の軽減を介して、冠動脈過収縮反応が抑制できるような生体適合性 DES の基礎的・臨床的検討を進めてきた。第一に、留置後 9 か月で生体に完全吸収される Poly-lactic acid polymer (PLA-polymer) を搭載した第 3 世代 Biolimus A9-eluting stent (BES) 留置群において、第 1 世代 SES 留置群に比較して、Vasa vasorum 増生が抑制されたり、炎症波及の軽減とともに Rho-kinase 発現/活性化の抑制を介して冠動脈過収縮が減弱することを突き止めた (Nishimiya K, et al. *Circ J* 2015)。光干渉断層装置 (Optical coherence tomography, OCT) を用いた Vasa vasorum のヒト生体内画像化手法を開発し、第 3 世代 BES 留置症例において、第 2 世代 EES 留置症例に比較して、Vasa vasorum 増生が少ないことを報告した (Nishimiya K, et al. *Circ J* 2014, 2015)。2015 年 10 月より、本邦において生体吸収性がさらに改善し約 3 か月で完全吸収される PDLLA-PCL co-polymer を反管腔側にのみ塗布した第 4 世代 DES が臨床応用され始めた。

我々のこれまでの検討で、ポリマーが惹起する血管外膜の炎症が DES 留置後の冠動脈反応の主因であることが明らかとなった。血管外膜は、外膜側自律神経系やリンパ管、脂肪組織といった種々の組織構造で構成されている。さらに踏み込んだ機序解明のために、これら 3 つの器官に注目して基礎研究を行う必要があった。また、臨床的にこれらの機序に迫る際に、血管外膜側の炎症を評価する手法を確立する必要があった。

2. 研究の目的

本研究の背景は、第 4 世代 DES の冠動脈過収縮反応に対する抑制効果を臨床的に検討すること、であった。

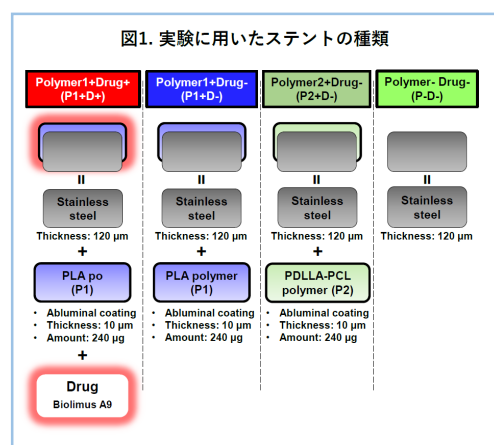
以下に記載するとおり、本臨床研究のための倫理申請及びその承認に当初の予想よりも時間を要したため、申請書に記載したが如く、DES を用いた基礎実験 (ブタ) を並行して実施した。

3. 研究の方法

本研究は、(1) 前臨床研究、(2) 臨床研究、(3) 関連研究に分けて行った。

(1) 前臨床研究

遅速吸収型ポリマーを塗布した薬剤溶出性ステント (DES 群) 薬剤無しで従来型生体吸収性ポリマーを塗布したステント (従来ポリマー群) 薬剤無しで超速吸収型ポリマーを塗布したステント (超速ポリマー群) 金属のみの金属ステント群の 4 群のステントを実験用に準備した (図 1)。各種ステントを 6 本ずつ、ミニブタ計 12 頭の左前下行枝と左回旋枝 (すなわち計 24 冠動脈) に留置した。留置 1 ヶ月後の選択的 Rho-kinase 阻害薬投与前後のセロトニン (低・高用量) L-NMMA 投与前後でのブラジキニンに対する冠血管反応を In vivo で評価した後、ブタを Sacrifice しステント近接部の冠動脈の炎症と Rho-kinase の発現と活性化を組織学的に評価した。



(2)臨床研究

①後ろ向き研究

2013年4月から2018年12月まで東北大学病院で心臓カテーテル検査を受けた患者の内、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）施行前と6-12ヶ月の慢性期フォローアップカテーテル検査時の2回、冠攣縮誘発試験と光干渉断層イメージング（OCT）を施行された患者12名を、生体吸収ポリマー群6名（BES/Sirolimus-eluting BP-stents/Evelorimus-eluting BP-stents）と恒久ポリマー群6名（EES/Zotarolimus-eluting stents）に分けて検討した。評価項目は、冠攣縮反応の程度に関する血管造影評価（QCA）とOCTで観察されたVasa vasorumの定量的評価とした。

前向き研究

2019年2月以降東北大学病院に入院した安定狭心症患者のうち虚血が証明された冠動脈器質狭窄を認めた症を前向きに登録し、生体吸収ポリマーDESと恒久ポリマーDESを無作為に留置する。留置前と慢性期フォローアップカテーテル検査時の2点でアセチルコリンを用いた冠攣縮誘発試験とOCTを施行する。評価項目は、アセチルコリンに対する冠攣縮反応の程度に関する血管造影評価（Quantitative coronary angiogram, QCA）とOCTで観察されたVasa vasorumの定量的評価とする。

(3) 関連研究

①冠動脈過収縮反応に対する自律神経系の役割（ブタ）

第一に、家畜ブタ6頭に対してEES(恒久ポリマー)を留置し、1ヶ月後のセロトニンに対する冠動脈収縮反応及び外膜側交感神経の発達が増強されるか、あるいは2つの指標の間に相関があるか否かを評価した。次いで、アブレーションによる腎動脈周囲交感神経焼灼術（腎デナベーション、RDN）を施した群とSham群（各9頭）を設定し、RDNが外膜自律神経の増生と冠動脈過収縮反応に如何なる影響を及ぼすか検討した。この際、腎脳-心臓連関を介した全身性の交感神経系抑制効果を機序として想定し、オートラジオグラフィーによってブタ脳幹の興奮発火部位についても検討を加えた。

冠動脈過収縮反応に対するリンパ管の役割（ブタ）

第一に、家畜ブタ10頭に対してEES（恒久ポリマーDES）を留置する群と非ステント群（各5頭）を作成し、1ヶ月後のセロトニンに対する冠動脈収縮反応とリンパ管形成の程度を評価し、これら2つの指標の間に相関があるか否かを評価した。次いで、ステント留置手技の2週前に開胸下で心臓リンパ管を結紮し、その後ステント留置を行い、1ヶ月後の冠動脈収縮反応とリンパ管の変化や機能、炎症を評価した。

③¹⁸F-FDG PETによる血管周囲脂肪の炎症評価法の確立（ブタ・ヒト）

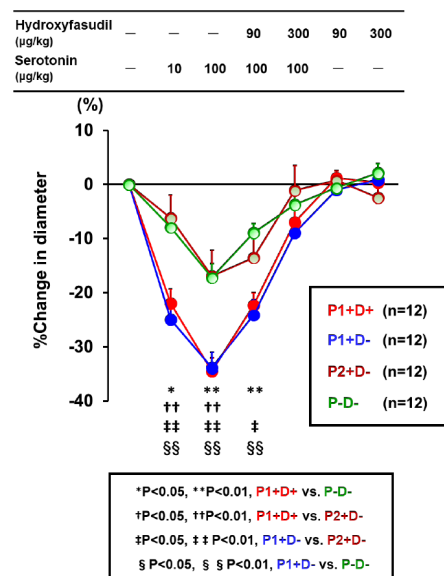
第一に、家畜ブタ10頭に対してEESを留置し、1ヶ月後のセロトニンに対する冠動脈収縮反応及び冠動脈周囲脂肪（PVAT）の炎症を¹⁸F-FDG PETとオートラジオグラフィーで評価し、冠動脈収縮反応と炎症の間に相関があるか検討した。第二に、冠攣縮誘発試験の陽性群（27例）と陰性群（13例）を対象に、PETでPVATの炎症を評価した。

4. 研究成果

(1) 前臨床研究 - ブタを用いた超速生体吸収型ポリマーの有益性の検討

冠動脈収縮反応はDES群で増強を認め、薬剤無し従来ポリマー群でやや減弱、薬剤無し超速吸収型ポリマー群で金属ステント群と同程度まで顕著に抑制されていた（図2）。選択的Rho-kinase阻害薬は、セロトニンによる冠動脈過収縮反応に予防効果を示した。L-NMMA投与前後のブラジキニンに対する冠血管拡張反応は群間で差を認めなかった。組織学的検討で、外膜側の炎症性変化あるいはRho-kinaseの発現と活性化は超速吸収型ポリマー群で有意に抑制されていた。以上より、DES留置後の冠動脈過収縮反応の主因は、ポリマーである可能性が高く、また、ポリマーの生体吸収性に依存して冠動脈収縮反応も改善することが示された(Nishimiya K, et al. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016;9:281-291)。

図2. セロトニンに対する冠動脈過収縮反応（ブタ）



(2) 臨床研究

① 後ろ向き研究

OCTを用いた検討において、BP-DES群は留置後のVasa vasorumの変化量が、DP-DES群に比較して有意に大きかった(図3)。興味深いことに、内腔や血管径を含む形態学的指標は2群で同等であった。

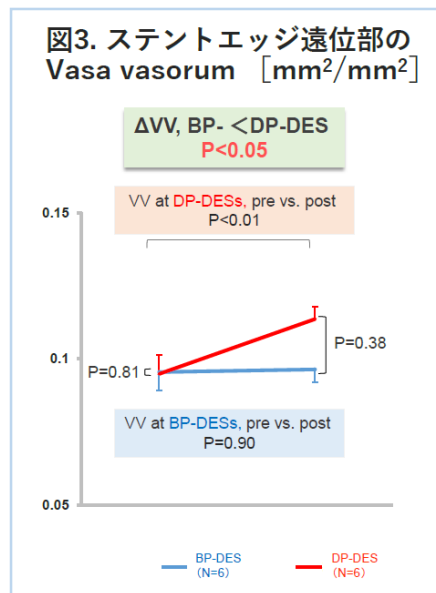
前向き研究

院内倫理申請を提出し最終承認を得るのに2年を要した。現在、患者を前向き登録中である。

(3) 関連研究

① 冠動脈過収縮反応に対する自律神経系の役割(ブタ)

EES(恒久ポリマーDES)を留置し1ヶ月後、冠動脈収縮反応が増強していた。組織学的検討において、Vasa vasorumの増生と外膜側の交感神経の増生を認め、冠動脈収縮反応との間に有意な正相関を認めた。介入実験において、Sham群に比較してRDN群で、EES留置後1ヶ月の冠動脈過収縮反応、外膜の炎症、Vasa vasorumと外膜交感神経の発達が有意に抑制されていた。オートラジオグラフィの結果から、延髄孤束核内の₂線維由来の信号増強を認めた。RDNによって₂受容体の発現が亢進した一方で交感神経自体の活性は低下し、冠動脈過収縮反応に抑制効果を与えたとする腎-脳-心連関の関与が示された(Uzuka H, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:1869-1880)。



冠動脈過収縮反応に対するリンパ管の役割(ブタ)

EESを留置し1ヶ月後、冠動脈収縮反応が増強していた。組織学的検討において、外膜側のリンパ管の増生を認め、冠動脈収縮反応との間に有意な正相関を認めた。次いで、心臓リンパ管を結紮すると1ヶ月後の冠動脈収縮過反応がさらに増強した。ICG局注によりリンパ管の運搬能を評価すると、リンパ管の結紮によって運搬能は低下し、組織学的にリンパ管数の減少を認めていた。即ち、炎症細胞のドレナージを担うリンパ管の機能的、構造的障害が、冠動脈外膜局所の炎症性変化を遷延させ、冠動脈収縮反応を増強するとの機序が示された(Amamizu H, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:741-53)。

③ ¹⁸F-FDG PETによる血管周囲脂肪の炎症評価法の確立(ブタ・ヒト)

第一にブタモデルにおいて、組織との対比によって¹⁸F-FDG PETが冠動脈周囲脂肪(PVAT)の炎症を評価できることを確認した(Ohyama K, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:1757-64)。EES留置後の冠動脈収縮反応とPETによるPVATの炎症の程度は有意に正相関していた。第二に、¹⁸F-FDG PETによるPVATの炎症は、陰性群と比較して、冠攣縮陽性群において有意に増強していた。PETによるPVATの炎症は、狭心症の症状改善に対応するように減弱を認めた。DES留置後冠動脈過収縮反応と同様に、外膜(PVAT)の炎症が冠攣縮の病態にも関与することが臨床的に示された(Ohyama K, et al. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:414-25)。

この他、中途の段階よりハーバード大学マサチューセッツ総合病院・Guillermo J Tearney教授が主宰する光医用研究所と連携し、次世代OCTとして μ OCTの開発も行った。 μ OCTはヒト冠動脈の構造物を1 μ mの解像度で画像化する技術であり、炎症細胞一個体を画像化できることから、冠動脈過収縮反応と外膜炎症の病態解明にも有用なツールと成り得る(Nishimiya K, et al. *J Am Coll Cardiol Img*. In-press)。

総括: 3カ年でDES留置後の冠動脈過収縮反応の解決策をDESの生体適合性に注目して基礎的・臨床的に探索し、DES留置後の冠動脈過収縮反応の機序を個々の外膜組織に注目して詳細に解明し、冠動脈外膜の炎症を客観的に評価できる手法として¹⁸F-FDG PETを用いる方法論を確立した。各段階で国際一流誌に複数の論文を発表することに成功した。今後は、生体適合型ポリマーDESを用いた前向き試験を進めるとともに、外膜炎症の抑制を目指した新規治療法の開発に取り組む予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文、全て査読有](計10件)

1. Nishimiya Kensuke, Yin Biwei, Piao Zhonglie, Ryu Jiheun, Osman Hany, Leung Hui Min, Sharma Gargi, Liang Chia Pin, Gardecki Joseph A, Zheng Hui, Shimokawa Hiroaki, Tearney Guillermo J. Micro-Optical Coherence Tomography for Endothelial Cell Visualization in the

Coronary Arteries. Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging 2019. In-press. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.021.

2. Amamizu Hirokazu, Matsumoto Yasuharu, Morosawa Susumu, Ohyama Kazuma, Uzuka Hironori, Hirano Michinori, Nishimiya Kensuke, Gokon Yusuke, Watanabe-Asaka Tomomi, Hayashi Moyuru, Miyata Satoshi, Kamei Takashi, Kawai Yoshiko, Shimokawa Hiroaki. Cardiac Lymphatic Dysfunction Causes Drug-Eluting Stent Induced Coronary Hyperconstricting Responses in Pigs In Vivo. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2019; 39:741-753. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312396.

3. Nishimiya Kensuke, Matsumoto Yasuharu, Wang Hongxin, Piao Zhonglie, Ohyama Kazuma, Uzuka Hironori, Hao Kiyotaka, Tsuburaya Ryuji, Takahashi Jun, Ito Kenta, Shimokawa Hiroaki. Absence of Adventitial Vasa Vasorum Formation at the Coronary Segment with Myocardial Bridge -. An Optical Coherence Tomography Study. International Journal of Cardiology 2018;250:275-77. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.211.

4. Ohyama Kazuma, Matsumoto Yasuharu, Takanami Kentaro, Ota Hideki, Nishimiya Kensuke, Sugisawa Jun, Tsuchiya Satoshi, Amamizu Hirokazu, Uzuka Hironori, Suda Akira, Shindo Tomohiko, Kikuchi Yoku, Hao Kiyotaka, Tsuburaya Ryuji, Takahashi Jun, Miyata Satoshi, Sakata Yasuhiko, Takase Kei, Shimokawa Hiroaki. Coronary Adventitial and Perivascular Adipose Tissue Inflammation in Patients With Vasospastic Angina. Journal of American College of Cardiology 2018;71:414-25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.046.

5. Nishimiya Kensuke, Matsumoto Yasuharu, Shimokawa Hiroaki. Viewpoint: Recent Advances in Intracoronary Imaging for Vasa Vasorum Visualization. European Cardiology Review 2017;12:121-123. doi: 10.15420/ecr.2017:13:1.

6. Ohyama Kazuma, Matsumoto Yasuharu, Amamizu Hirokazu, Uzuka Hironori, Nishimiya Kensuke, Morosawa Susumu, Hirano Michinori, Watabe Hiroshi, Funaki Yoshihito, Miyata Satoshi, Takahashi Jun, Ito Kenta, Shimokawa Hiroaki. Association of Coronary Perivascular Adipose Tissue Inflammation and Drug-Eluting Stent Induced Coronary Hyperconstricting Responses in Pigs: 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging Study. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2017;37:1757-64. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309843.

7. Uzuka Hironori, Matsumoto Yasuharu, Nishimiya Kensuke, Ohyama Kazuma, Suzuki Hideaki, Amamizu Hirokazu, Morosawa Susumu, Hirano Michinori, Shindo Tomohiko, Kikuchi Yoku, Hao Kiyotaka, Shioto Takashi, Ito Kenta, Takahashi Jun, Fukuda Koji, Miyata Satoshi, Funaki Yoshihito, Ishibashi Ueda Hatsue, Yasuda Satoshi, Shimokawa Hiroaki. Renal Denervation Suppresses Coronary Hyperconstricting Responses After Drug-Eluting Stent Implantation in Pigs In Vivo Through the Kidney-Brain-Heart Axis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2017;37:1869-80. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309777.

8. Nishimiya Kensuke, Matsumoto Yasuharu, Uzuka Hironori, Ogata Tsuyoshi, Hirano Michinori, Shindo Tomohiko, Hasebe Yuhi, Tsuburaya Ryuji, Shioto Takashi, Takahashi Jun, Ito Kenta, Shimokawa Hiroaki. Beneficial Effects of Novel Bioabsorbable Polymer Coating on Enhanced Coronary Vasoconstricting Responses after Drug-Eluting Stent Implantation in Pigs in Vivo. Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions 2016;9:281-91. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.041.

他 2 件

〔学会発表〕(計 18 件)

1. Kensuke Nishimiya, Biwei Yin, Zhonglie Piao, Hany Osman, Jiheun Ryu, Hui Min Leung, Gargi Sharma, Joseph Gardecki, Guillermo Tearney. High-Definition Micro-Optical Coherence Tomography for Endothelial Cell Visualization in the Coronary Arteries. TCT 2018 (国際学会, 口頭発表) .

2. Kensuke Nishimiya, Biwei Yin, Zhonglie Piao, Jiheun Ryu, Hany Osman, Gargi Sharma, Hui Min Leung, Chia-Pin Liang, Joseph Gardecki, Guillermo Tearney. High-Resolution Micro-Optical Coherence Tomography for Endothelial Cell Visualization in the Coronary Arteries. AHA Scientific Session 2018 (国際学会, ポスター発表) .

3. Kensuke Nishimiya, Osman O. Ahsen, Biwei Yin, Zhonglie Piao, Jiheun Ryu, Hany Osman, Gargi Sharma, Hui Min Leung, Chia-Pin Liang, Joseph A Gardecki, Guillermo J Tearney. High-Resolution Micro-Optical Coherence Tomography for Endothelial Cell Visualization in the Coronary Arteries. ESC Congress 2018 (国際学会, トラベルアワード受賞) .
4. Hirokazu Amamizu, Yasuharu Matsumoto, Susumu Morosawa, Kazuma Ohyama, Hironori Uzuka, Michinori Hirano, Jun Sugisawa, Satoshi Tsuchiya, Kensuke Nishimiya, Moyuru Hayashi, Yoshiko Kawai, Shimokawa H. Important roles of cardiac lymphatic vessels in the regulation of coronary vasomotion after DES implantation in pigs in vivo. ESC Congress 2018 (国際学会, 若手研究者賞受賞) .
5. Kensuke Nishimiya, Biwei Yin, Zhonglie Piao, Gargi Sharma, Hany Osman, Joseph A Gardecki, Guillermo J Tearney. Super High-Resolution Micro-Optical Coherence Tomography for Endothelial Cell Visualization in the Coronary Arteries Ex Vivo. ACC 2018 (国際学会, ポスター) .
6. Kensuke Nishimiya, Yasuharu Matsumoto, Hongzine Wang, Zhonglie Piao, Kazuma Ohyama, Hironori Uzuka, Kiyotaka Hao, Ryuji Tsuburaya, Jun Takahashi, Kenta Ito, Hiroaki Shimokawa. Absence of Adventitial Vasa Vasorum Formation at the Coronary Segment With Myocardial Bridge -An Optical Coherence Tomography Study. AHA Scientific Session 2017 (国際学会, ポスター発表) .
7. Kazuma Ohyama, Yasuharu Matsumoto, Kentaro Takanami, Hideki Ota, Kensuke Nishimiya, Jun Sugisawa, Hirokazu Amamizu, Hironori Uzuka, Akira Suda, Tomohiko Shindo, Yoku Kikuchi, Kiyotaka Hao, Jun Takahashi, Yasuhiko Sakata, Hiroaki Shimokawa. Evidence for Enhanced Inflammation of Coronary Adventitia and Perivascular Adipose Tissue in Patients with Vasospastic Angina -A Multi-Modality Imaging Study. ESC Congress 2017 (国際学会, 若手研究者賞受賞) .

他 11 件

6 . 研究組織

(1)研究協力者

研究協力者氏名：下川 宏明

ローマ字氏名：Shimokawa Hiroaki

研究協力者氏名：松本 泰治

ローマ字氏名：Matsumoto Yasuharu

研究協力者氏名：宇塚 裕紀

ローマ字氏名：Uzuka Hironori

研究協力者氏名：大山 宗馬

ローマ字氏名：Ohyama Kazuma

研究協力者氏名：天水 宏和

ローマ字氏名：Amamizu Hirokazu

研究協力者氏名：土屋 聡

ローマ字氏名：Tuchiya Satoshi

研究協力者氏名：Guillermo J. Tearney

ローマ字氏名：Guillermo J. Tearney

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。