

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 25 日現在

機関番号：32682

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25610036

研究課題名(和文)心室細動における自発的スパイラル波の生成メカニズムの解明

研究課題名(英文)The mechanism of spontaneous spiral formation in ventricular fibrillation

研究代表者

二宮 広和 (Ninomiya, Hirokazu)

明治大学・総合数理学部・教授

研究者番号：90251610

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)：2次元領域のFitzHugh-Nagumo方程式では障害物によって自発的にスパイラルが形成されることがある。障害物の幾何学的形状と自発的スパイラル波形成の関係を数学的に明らかにするために新しい自由境界問題を導出した。自発的スパイラル波形成において、進行スポット解が重要な役割を果たしていることがわかり、この自由境界問題における進行スポット解の存在証明を行った。複数の障害物による影響についても調べた。更に一般的な障害物を含む非一様場における興奮波の伝播についても化学実験とそのモデルの数値シミュレーションの両面から研究を行い、非一様性を起因とする興奮波伝播の一方向性の重要性を指摘した。

研究成果の概要(英文)：In two-dimensional excitable media, spirals may be formed spontaneously due to the influence of obstacles. For the mathematical understanding of the mechanism of spontaneous spiral formation, we introduce a new free boundary problem that is derived from the modified FitzHugh-Nagumo equation as a singular limit. We prove the existence of traveling spots of this system, which play important role on the spontaneous spiral formation by obstacles. We also study the influence of several obstacles. As more general setting, we consider the inhomogeneous excitable media. We pointed out that the unidirectional failure of propagation is a key of the spiral reentry.

研究分野：応用数学

キーワード：数理医学 不整脈 パターン形成 自由境界問題

1. 研究開始当初の背景

心室細動は、心室内の電位が正常に伝播せず、スパイラル波を形成することで心臓全体の同期した収縮が失われることによって起きる。つまり、興奮場におけるスパイラル波の生成と大きく関係している。興奮場は、FitzHugh-Nagumo 方程式のような連続モデル（反応拡散系）や振動子をつないだ離散モデルなどでモデル化される。スパイラル波の発生要因としては、心筋細胞の異常自動能や不応答などの非一様性および心肥大のような結合関係の変化が考えられている。数値計算を用いてスパイラル波の生成を調べた研究は数多くあるが、心室細動はさまざまな要因が絡み合っているため原因の究明は進んでいない。複合的な要因を単純な要因に分解し、本質的なメカニズム解明が求められていた。

2. 研究の目的

数学が医学分野においても応用される例が増えてきている。本研究課題では、数学を心室細動に応用する問題を取り上げ、そのメカニズムの解明を目指す。心室細動は、電位の伝播がスパイラル波となることによって発生すると考えられている。障害物によるスパイラル波の生成メカニズムを数学的に考察することで、スパイラル波生成に必要な条件を求め、得られた諸条件が実際の心筋では、どのようなものに対応するのかを調べる。そのため、連続モデルと離散モデルの関係、ミクロな状態がマクロなスパイラル波生成に与える影響、理論と実験との関係も調べて、心室におけるスパイラル波生成の条件の解明およびこれらを容易に扱うことのできるモデリングを行う。

3. 研究の方法

神経伝播の基本的な方程式である Hodgkin-Huxley 方程式を簡約化した FitzHugh-Nagumo 方程式を用い、障害物を含む 2 次元領域での数値計算を行う。興奮波が障害物をすりぬける際、スパイラル波を形成されることがあり、これは細動状態に対応している。本研究課題では、

テーマ 1：tip の自発的生成メカニズム（担当：二宮，上山）

テーマ 2：障害物の形状とスパイラル波の発生の関係（担当：二宮，上山）

テーマ 3：ミクロな障害物のマクロな影響（担当：上山，稲垣，二宮）

テーマ 4：実験によるミクロな状態変化のマクロな影響（担当：稲垣，二宮，上山）

の 4 つのテーマについて研究を進める。

まず、FitzHugh-Nagumo 方程式の数値計算及びその特異極限問題として得られる wave front interaction model と呼ばれる自由境界問題を用いて tip の自発的生成条件を解析的に求める。障害物は、スパイラル波を生成する役割と消滅する役割をもっ

ているので、まず、1 つの障害物の形状に関するスパイラル波生成条件を調べる。この考察をもとに、複数の障害物によるスパイラル波生成条件を調べる方法を開発する。また、離散モデルにおける tip 生成条件、スパイラル生成条件を調べて、連続モデルの場合の条件と比較する。上述の条件は、単発的な波面の場合と周期的な波面の場合についてスパイラル波生成条件を調べる。典型的な障害物形状を心筋組織または培養心筋細胞シート上に再現し、スパイラル波生成条件を検証する。これらの理論的な結果を実験と合わせて、再度、モデリングを修正してスパイラル波生成条件を導き出す。これらを通じてミクロレベルの障害物がマクロなレベルに与える影響をモデル化する手法を開発する。

4. 研究成果

心臓内の瘢痕組織や不応答領域などの障害物によりスパイラルができることは、Jalife et al 1998 など知られているが、その形状との因果関係はまだ詳しく調べられていない。それは、反応拡散系の解の挙動を数学的に解明することが難しいことを意味している。障害物のある 2 次元領域において FitzHugh-Nagumo 方程式の数値計算を行い、障害物の形状に依存して、いくつかの障害物をすりぬける際、スパイラル波を形成することが確認された。これを自発的スパイラル形成と名付けた。これら数値計算をもとに障害物の幾何学的形状と自発的スパイラル波形成の関係を明らかにするために FitzHugh-Nagumo 方程式の特異極限問題として表れる wave front interaction model を用いたが、抑制因子の部分に関して情報が十分に得られないため、新しい自由境界問題

$$V = W(v) - \kappa,$$

$$v_t = g(\chi_{\omega(t)}, v)$$

を導出した。ここで V は法線速度、 κ は平均曲率であり、第 1 式は自由境界問題で、第 2 式は、抑制因子の分布に関する方程式になっている。この方程式は、これまで得られていた FitzHugh-Nagumo 方程式の特異極限問題よりもいくつかの優れた点をもっている。主に

(1) 活性因子の分布の極限がステップ関数となり、興奮領域の情報だけがとりだせること

(2) wave front interaction モデルと異なり、興奮因子間の相互作用が考慮されていること

(3) 新しい波の生成が行われないことである。この新しい方程式を提案することで、興奮系のダイナミクスは数学的に理解することができるようになった。

上記の自由境界問題の導入により、自発的スパイラル波形成を数学的に取り扱うこ

とが可能になり，障害物の幾何学的形状との関係を調べ，現在論文を書いているところである．また，自発的スパイラル波形成において，進行スポット解が重要な役割を果たしていることもわかり，2次元，多次元についてその存在に関する研究を行い，論文にまとめて発表した．さらに，1次元のダイナミクスに関しては漸近挙動を決定できることもわかり，論文を執筆中である．

興奮波が障害物にぶつくと消滅する．障害物はスパイラルを生成する役割も果たすが，消滅させる役割も担っている．これは梗塞巣のようなまだら状の瘢痕においては重要な役割を果たしている可能性があり，重要な問題である．そのため1年延長して，複数の障害物による影響を数値計算により調べ，簡単な状況において，その影響に関する予想を立てた．その結果，いくつかの簡単な状況においても，消滅・生成の両方が起きることがわかり，現在，論文にまとめているところである．

障害物を含むようなより一般的な非一様場における興奮波の伝播に関する研究も行った．化学実験とそのモデルの数値シミュレーションの両面からの研究により，スパイラル形成には，非一様性を起因とする興奮波伝播の方向性が重要な役割を果たしていることを明らかにし，論文として発表した．

さらに動物実験的側面からも，心室細動（スパイラル波）の自発的生成メカニズムを検討した．ウサギのLangendorff灌流心標本において心内膜側を凍結凝固することによって2次元的媒質を作り，さらに凍結凝固法により心筋梗塞後の瘢痕組織を模した障害物を左心室中央に作成して，2次元的媒質における障害物の形状とスパイラル波の誘発を検討した．心尖部から期外刺激ペーシングを行い，興奮伝播の光学的活動電位マッピングを行った．円形の障害物を作成した場合には，心室細動様のスパイラル波の安定した誘発は困難であり，時に障害物の周囲を安定して巡回する興奮波が誘発された．矩形の障害物を作成した場合は，連結期の短い期外刺激によりスパイラル波が誘発された．一方，通常のLangendorff灌流心標本（3次元的媒質）に凍結凝固法により半球状障害物を左心室中央に作成した場合には，スパイラル波は容易に誘発された．

心筋梗塞後の瘢痕組織は心室細動の自発的生成の原因となり，その形状が心室細動の生成に影響することが示唆された．二次元的心筋組織では心室細動が発生しにくい形状が存在したが，三次元的心筋組織では心室細動の自発的生成をもたらさない形状を見つけることはできなかった．

このように3次元領域における興奮波ダイナミクスの数理的考察が求められている．しかし，3次元におけるダイナミクスは複雑で理解するのが難しいため，低次元化する手法の開発を行った．また，3次元における興奮

波のコアは渦系のようなため，コアの運動を捉えることは一般に難しいが，他の反応拡散系と興奮波系を組み合わせた新しい反応拡散系を導入することにより，その動きの可視化に成功した．こうした数学的な基盤整備は，複雑な3次元興奮波のダイナミクスのメカニズム解明に役立つと期待される．

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 27 件)

1. H. Monobe and H. Ninomiya: Traveling wave solutions with convex domains for a free boundary problem, to appear in Discrete and continuous dynamical systems. Ser. A, 査読有, 印刷中
2. Y. Tanaka, M. Mimura and H. Ninomiya: A reaction diffusion model for understanding phyllo-tactic formation, Japan Journal of Industrial and Applied Mathematics, 33 (2016), 183-205, 査読有, DOI 10.1007/s13160-015-0202-8
3. Y.-Y. Chen, H. Ninomiya and R. Taguchi: Traveling spots on multi-dimensional excitable media, Journal of Elliptic and Parabolic Equations, 1,(2015) 281-305, 査読有
4. T. Miyamoto, H. Nakahara, S. Ueda, K. Manabe, E. Kawai, M. Inagaki, T. Kawada, M. Sugimachi : Periodic Breathing in Heart Failure Explained by Dynamic and Static Properties of Respiratory Control, Clin Med Insights Cardiol, Oct 29;9(Suppl 1): (2015), 133-42, 査読有 , doi: 10.4137/CMC.S18761. eCollection 2015.
5. K. Uemura, M. Inagaki, C. Zheng, M. Li, T. Kawada, M. Sugimachi: A novel technique to predict pulmonary capillary wedge pressure utilizing central venous pressure and tissue Doppler tricuspid/mitral annular velocities, Heart Vessels, 30(2015),516-26, 査読有, doi: 10.1007/s00380-014-0525-4
6. T. Aiba, T. Noda, I. Hidaka, M. Inagaki, R.G. Katare, M. Ando, K. Sunagawa, T. Sato, M. Sugimachi: Acetylcholine Suppresses Ventricular Arrhythmias and Improves Conduction and Connexin-43 Properties During Myocardial Ischemia in Isolated Rabbit Hearts, J Cardiovasc Electrophysiol, 26(6), Jun(2015), 678-85, 査読有,

- doi: 10.1111/jce.12663.
7. P. Lovass, M. Branicki, R. Toth, A. Braun, K. Suzuno, D. Ueyama, and Istvan Lagzi : Maze solving using temperature-induced Marangoni flow, *RSC Advances*, 5(2015), pp.48563-48568, 査読有, DOI:10.1039/C5RA08207B.
 8. 飯田雅人, 二宮広和: 反応拡散近似とその周辺, *数学* 66 巻 3 号 (2014): 225-248, 査読有
 9. Y.-Y. Chen, Y. Kohsaka and H. Ninomiya: Traveling spots and traveling fingers in singular limit problems of reaction-diffusion systems, *Discrete and continuous dynamical systems. Ser. B* 19, Number 3 (2014), pp. 697 – 714, 査読有, doi:10.3934/dcdsb.2014.19.697
 10. H. Monobe and H. Ninomiya: Multiple existence of traveling waves of a free boundary problem describing cell motility, *Discrete and continuous dynamical systems. Ser. B* 19, (2014), pp. 789 – 799, 査読有, doi:10.3934/dcdsb.2014.19.789
 11. Y. Kabeya, T. Kawakami, A. Kosaka and H. Ninomiya: Eigenvalues of the Laplace-Beltrami operator on a large spherical cap under the Robin problem. *Kodai Mathematical Journal*, 37(3), (2014), pp. 620-645. 査読有
 12. M. Li, C. Zheng, T. Kawada, M. Inagaki, K. Uemura, M. Sugimachi: Adding the acetylcholinesterase inhibitor, donepezil, to losartan treatment markedly improves long-term survival in rats with chronic heart failure, *Eur J Heart Fail*, 16(10), (2014), 1056-1065, 査読有, doi: 10.1002/ejhf.164.
 13. K. Seo, M. Inagaki, I. Hidaka, H. Fukano, M. Sugimachi, T. Hisada, S. Nishimura, S. Sugiura: Relevance of cardiomyocyte mechano-electric coupling to stretch-induced arrhythmias: Optical voltage/calcium measurement in mechanically stimulated cells, tissues and organs.: *Prog Biophys Mol Biol*, 115(2-3), (2014), 129-139, 査読有, doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2014.07.008
 14. K. Uemura, M. Inagaki, C. Zheng, M. Li, T. Kawada, M. Sugimachi: A novel technique to predict pulmonary capillary wedge pressure utilizing central venous pressure and tissue Doppler tricuspid/mitral annular velocities, *Heart Vessels*, (2014) (in press), 査読有, doi: 10.1007/s00380-014-0525-4
 15. T. Miyamoto, DM. Bailey, H. Nakahara, S. Ueda, M. Inagaki, S. Ogoh: Manipulation of central blood volume and implications for respiratory control function, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 306(12), Jun 15 (2014), H1669-78, 査読有, doi: 10.1152/ajpheart.00987.2013
 16. M. Iwamoto, N.J. Suematsu, and D. Ueyama: Spontaneous Formation of Unidirectional Path, *Chemical Physics Letters*, 616-617(25), (2014), pp. 248-253, 査読有, DOI:10.1016/j.cplett.2014.10.010
 17. K. Suzuno, D. Ueyama, M. Branicki, R. Toth, A. Braun, and I. Lagzi : Maze Solving using Fatty Acid Chemistry, *Langmuir* 30 (31), (2014), pp. 9251 - 9255, 査読有, DOI:10.1021/la5018467
 18. M. Iwamoto, D. Ueyama, and R. Kobayashi : The Advantage of Mucus for Adhesive Locomotion in Gastropods, *Journal of Theoretical Biology*, 353(21), (2014), pp.133-141, 査読有, DOI:10.1016/j.jtbi.2014.02.024
 19. K. Suzuno, A. Tomoeda, and D. Ueyama : Analytical investigation of the faster-is-slower effect with a simplified phenomenological model, *Phys. Rev. E* 88, 052813, (2013), [5 pages] , 査読有, DOI:10.1103/PhysRevE.88.052813
 20. J.S. Guo, H. Ninomiya, M. Shimojo and E. Yanagida: Convergence and blow-up of solutions for a complex-valued heat equation with quadratic nonlinearity, *Transactions of AMS*, 365, (2013), 2447-2467 査読有, <http://dx.doi.org/10.1090/S0002-9947-2012-05797-7>
 21. C. Zheng, M. Li, T. Kawada, K. Uemura, M. Inagaki, M. Sugimachi : An intelligent flow control system for long term fluid restriction in small animals, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013*, (2013), 4533-6, 査読有, doi: 10.1109/EMBC.2013.6610555
 22. M. Li, C. Zheng, T. Kawada, M. Inagaki, K. Uemura, T. Shishido, M. Sugimachi : Donepezil markedly improves long-term survival in rats with chronic heart failure after extensive myocardial infarction,

- Circ J, 77(10), (2013), 2519-25, 査読有, doi:10.1253/circj.CJ-13-0476
23. K. Uemura, T. Kawada, M. Inagaki, M. Sugimachi: A minimally invasive monitoring system of cardiac output using aortic flow velocity and peripheral arterial pressure profile, *Anesth Analg*, 116(5), May (2013), 1006-17, 査読有, doi: 10.1213/ANE.0b013e31828a75bd
 24. T. Masui, A. Tomoeda, M. Iwamoto, and D. Ueyama: Arch-Shaped Equilibrium Solutions in Social Force Model, *Traffic and Granular Flow '11*, Springer, (2013), pp. 179-185, 査読有.
 25. S. Kinoshita, M. Iwamoto, K. Tateishi, N.J. Suematsu, and D. Ueyama: Mechanism of spiral formation in heterogeneous discretized excitable media, *Phys. Rev. E* 87, 062815, (2013) [6 pages], 査読有, DOI:10.1103/PhysRevE.87.062815
 26. H. Notsu, D. Ueyama, and M. Yamaguchi: A self-organized mesh generator using pattern formation in a reaction-diffusion system, *Applied Mathematics Letters*, 26(2), (2013), pp.201-206, 査読有, DOI:10.1016/j.aml.2012.08.012
 27. C.-C. Chen, L.-C. Hung, T. Tohma, D. Ueyama, and M. Mimura : Semi-exact equilibrium solutions for three-species competition-diffusion systems, *Hiroshima Mathematical Journal*, 43(2)(2013), pp.179-206, 査読有
- 〔学会発表〕(計 24 件)
1. M. Li, C. Zheng, T. Kawada, M. Inagaki, K. Uemura, T. Shishido, M. Sugimachi, Central Donepezil Infusion Prevents Progression of Cardiac Remodeling and Improves Long-term Survival in Chronic Heart Failure Rats with Myocardial Infarction. 第 80 回日本循環器学会学術集会, 2016 年 3/18-20, 仙台
 2. H. Ninomiya: Obstacle-induced spiral formation in excitable media and ventricular fibrillation, *ALGORITMY, Conference on Scientific Computing*, March 13-18, 2016, Vysoke Tatry, Podbanske (スロバキア)
 3. D. Ueyama, Mechanism of spontaneous spiral formation on heterogeneous discretized excitable media, *GDRI ReaDiNet Stochastic PDE's, Large Scale Interacting Systems and Applications to Biology*, 2016.3.10, University Paris-Sud and ENSTA(フランス)
 4. 二宮広和:興奮場の特異極限問題と不整脈への応用, 北大 PDE セミナー, Nov, 30, 2015, 北海道大学(札幌)
 5. M. Li, C. Zheng, T. Kawada, M. Inagaki, K. Uemura, T. Shishido, M. Sugimachi, Central donepezil infusion prevents progression of cardiac remodeling and dysfunction in chronic heart failure rats with extensive myocardial infarction. *ESC CONGRESS LONDON 2015*, 2015 年 8/29-9/2, ロンドン(イギリス)
 6. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、穴戸 稔聡、杉町 勝、ドネペジルの早期投与による再灌流心筋梗塞ラットにおける心臓リモデリングの抑制作用, 第 36 回日本循環制御医学会総会, 2015 年 6/5-6, 名古屋
 7. M. Li, C. Zheng, T. Kawada, M. Inagaki, K. Uemura, T. Shishido, M. Sugimachi, Beneficial effects of Central Donepezil Infusion on Cardiac Remodeling in Chronic Heart Failure Rats with Extensive Myocardial Infarction. *HAKATA Cardiovascular Conference 2015*, 2015 年 5/29-30, 福岡
 8. M. Inagaki, M. Li, M. Sugimachi, Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Heart Failure, 第 79 回日本循環器学会学術集会, 2015 年 4/24-26, 大阪
 9. M. Li, C. Zheng, M. Inagaki, K. Uemura, M. Sugimachi, Early Donepezil Treatment is Superior to Metoprolol for Preventing Cardiac Remodeling in Reperfused Myocardial Infarction Rats., 第 79 回日本循環器学会学術集会, 2015 年 4/24-26, 大阪
 10. C. Zheng, M. Li, T. Kawada, K. Uemura, M. Inagaki, M. Sugimachi, Losartan Increases Urine Output and Dose not Affects Thirst and Fluid Consumption in Heart Failure Rats., 第 79 回日本循環器学会学術集会, 2015 年 4/24-26, 大阪
 11. H. Ninomiya: Traveling spots and obstacle-induced spirals in an excitable medium, *Geometric Aspects of Semilinear Elliptic and Parabolic Equations: Recent Advances and Future Perspectives*, May 26-30, 2014, BIRS Workshop, Banff International Research Station (Canada)
 12. H. Ninomiya, *Traveling spots and*

- obstacle-induced spirals in an excitable medium*, July 7-11, 2014, The 10th AIMS International Conference on Dynamical Systems, Differential Equations, and Applications, Universidad Autónoma de Madrid, (Spain)
13. H. Ninomiya, *Dynamics of a free boundary problem arising from excitable systems*, Sixth Euro-Japanese Workshop on Blow-up, September 1-5, 2014, Tokyo Institute of Technology(東京)
 14. 二宮広和: 心室細動の数学的理解に向けて, 第34回医療情報連合大会「生物および身体の数理的理解と数理による医療情報へのアプローチ」11月6日～11月8日2014,幕張メッセ(東京)
 15. M. Li, C. Zheng, T. Kawada, M. Inagaki, K. Uemura, M. Sugimachi, Peripheral $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors contribute to cardio-protective effects of central donepezil infusion in chronic heart failure rats., American Heart Association Scientific Sessions 2014, 2014年11月7-11日, オランダ(米国)
 16. K. Uemura, M. Inagaki, M. Sugimachi, Novel technique to monitor cardiac output by measuring pulmonary electrical impedance, potentially applicable to patients with a cardiac resynchronization / defibrillation device, ESC Congress 2014, 2014年8月30日-9月3日, バルセロナ(スペイン)
 17. 李梅花、稲垣正司、鄭燦、川田徹、上村和紀、杉町勝, 迷走神経の電気刺激による急性心筋梗塞ラットの致死性不整脈死の制御及び心臓リモデリングの予防改善作用, 第53回日本生体医工学会大会, 2014年6月24-26日, 仙台
 18. K. Uemura, M. Inagaki, C. Zheng, M. Li, T. Kawada, M. Sugimachi, A Novel Minimally-invasive Technique to Predict Pulmonary Capillary Wedge Pressure Utilizing Jugular Venous Pressure and Tissue Doppler Tricuspid/Mitral Annular Velocities, 第78回日本循環器学会総会・学術集会, 2014年3月23日, 東京
 19. D. Ueyama, Waves and Functions, Oscillation and Dynamic Instabilities in Chemical Systems, Gordon Research Conference, 2014.7.13 - 7.18, Melia Golf Vichy Catalan Business and Convention Center Girona(Spain)
 20. D. Ueyama, A self-organized mesh generator using pattern formation in a reaction-diffusion system, Miniworkshop on mathematical biology, 2014.6.6, Université de Paris-Sud(フランス)
 21. H. Ninomiya, *Bifurcations from infinity of reaction-diffusion systems*, May 1, 2013, National Taiwan University (台湾)
 22. H. Ninomiya, *Traveling Spots of the Singular Limit Problems of FitzHugh-Nagumo Equations*, Mathematical Modelling and Analysis in the Life Sciences, June 11-14, 2013, Carry-le-Rouet(フランス)
 23. H. Ninomiya, *Traveling Spots of the Singular Limit Problems of FitzHugh-Nagumo Equations*, One Forum, Two Cities 2013: Aspect of Nonlinear PDEs, Sept. 17-20, 2013, Waseda Univ. (東京)
 24. M. Li, C. Zheng, T. Kawada, M. Inagaki, K. Uemura, and M. Sugimachi, Central Administration of Donepezil Prevents Progression of Cardiac Remodeling in Rats After Extensive Myocardial Infarction, American Heart Association Scientific Sessions 2013, 2013年11月20日, ダラス(米国)
- 〔図書〕(計 2 件)
1. 二宮広和: 侵入・伝播と拡散方程式, ISBN 978-4-320-11003-8 (2014), 共立出版, p.185
 2. 稲垣正司, 杉町勝: 迷走神経刺激による心不全治療. Annual Review 循環器 2014. 65 - 74. 2014年
6. 研究組織
- (1)研究代表者
二宮 広和 (NINOMIYA, Hirokazu)
明治大学・総合数理学部・教授
研究者番号: 90251610
- (2)研究分担者
稲垣 正司 (INAGAKI, Masashi)
国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長
研究者番号: 80359273
- 上山 大信 (UEYAMA, Daishin)
明治大学・総合数理学部・教授
研究者番号: 20304389