

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月17日現在

機関番号：12612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01944

研究課題名(和文) 脳血管新生・脳微小血流増強による抗認知症作用機序の解明

研究課題名(英文) Understanding a role of cerebral angiogenesis and hyperemia on cognitive decline

研究代表者

正本 和人 (Masamoto, Kazuto)

電気通信大学・大学院情報理工学研究科・教授

研究者番号：60455384

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)：全身循環に影響を与えることなく脳血流を局所的に増加させる手法について検討した。実験には、光応答性のチャネルたんぱく質をアストロサイトもしくはニューロンに特異的に遺伝子導入した遺伝子組換えマウスを使用した。ウレタン麻酔下でマウス大脳に局所的にレーザー光を照射すると、照射部位に限局した一過性の血流応答が観測された。さらに刺激強度に依存して血流の変化量を調整可能であることを確認した。一方、脳微小血管の増強として、引き続き低酸素誘導性の血管新生メカニズムについて検討した。その結果、新生血管が新たなネットワークを構築する際に既存のネットワークを取り込むために周辺グリアの役割が重要であるという知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症は5人に1人が罹患するといわれている。本研究では、全身状態とは独立に脳の局所の血流あるいは微小血管密度を高めることによって得られる神経作用について検討した。まず、認知症のモデル動物では正常脳で見られる神経と血管の機能的な連関が阻害されていることを確認した。その上で、本研究ではオプトジェネティクスの技術を用いることで局所的な脳血流の調節が生体外から可能であることを示した。本研究で得られた知見は、認知症の研究のみならず、脳卒中や神経変性疾患において血流の増強による治療効果の検討に有用なモデルともなりうることを示唆する。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we investigated the novel technique that enable us to modulate regional cerebral blood flow in dependent of systemic circulation and physiology. For this end, we used double-transgenic mice which express light-sensitive cation channel in neurons or astrocytes. Following brief transcranial photostimulation to the cortical surface, local cerebral blood flow measured with laser speckle flowgraphy showed reproducible transient increases in the stimulated site. And we found stimulation power-dependent increases in blood flow responses to the photostimulation. Next, we investigated physiological mechanisms in promoting cerebral angiogenesis under chronic hypoxia conditions. We found that the surrounding glia play a key role in connecting the newly-formed capillary with the pre-existing capillaries.

研究分野：脳計測学

キーワード：オプトジェネティクス 脳血流 神経血管カップリング 二光子顕微鏡 グリア

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

1. 研究開始当初の背景

認知症は、高齢者の5人に1人が罹患する恐れのある深刻な脳の疾患である。しかし、認知症に対する根本的な治療法は未だ確立されていない。これまでの研究によって、認知症の発症および病態の増悪には、脳の血流の低下が密接に関係することが分かっている。しかし、脳の血流低下と認知症の発症との因果関係は明らかではない。

2. 研究の目的

全身状態に影響することなく、脳内局所の血流を任意に増加させるモデルを構築すること、また脳血管の密度亢進における周辺グリアの役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

3.1 実験動物の準備

実験にはアストロサイトに特異的なプロモーターの下に光感受性のチャンネルたんぱく質であるチャンネルロドプシン 2 (ChR2) を発現させた遺伝子改変マウス (25-35 g, N = 27) と ChR2 を神経細胞に発現させた遺伝子改変マウス (25-37 g, N = 29) を用いた。ウレタン麻酔下においてマウスの頭皮を正中切開し両側の前頭頭頂骨を露出させた。マウスの頭部を定位固定装置に固定し、体温を保温パッドによって 37°C に維持し、血圧を非観血式血圧モニターで測定した。

3.2 光刺激に対する脳血流の変化に関する計測実験

脳血流の測定には波長 830 nm, フレームレート 30 frame/sec のレーザースペックル組織血流計 (LSFG Micro, Softcare, Japan) を用いて左頭頂部の大脳皮質脳血流を測定した。

ChR2 開閉用の刺激光としてスポット径 0.5 mm, 波長 488, 460 nm の青色光および刺激強度 $37 \mu\text{W}/\text{mm}^2$ 波長 595 nm の黄色光を使用した。青色光を 3 秒間照射した直後に 3 秒間黄色光を照射し光刺激に対する脳血流の変化率を計測した。

3.3 解析方法

レーザースペックルで得られる計測値は MBR (mean blur rate) と呼ばれる連続 3 フレームにおける反射光の揺らぎの大きさを各ピクセルで計測した値であり、血流そのものを定量化しているわけではない。揺らぎの大きさが赤血球の変動量に依存することから組織中の平均的な血流速度の変化を信号原理としている。そのため、計測値そのものに物理的な意味はない。本研究では血流の変化率として、刺激後の信号変化量を刺激前の信号値で除した相対値で評価した。なお、死後脳で計測した結果、ゼロ点のずれはほぼ無視できることを事前に確認している。まず取得した 560×600 pixel のレーザースペックル MBR 画像を 280×300 pixel にリサイズした。全フレーム画像を刺激前の 20 秒間の平均画像によって除することにより比率画像を作成した。

光刺激部位の中心に半径 0.25 mm (2 975 pixel) の円形の関心領域 (ROI) を設置し各刺激条件において相対的な脳血流変化の時間変化を ROI 内の値の平均により算出した。刺激後 10 秒間の血流変化率の平均値を血流変化率と定義した。また照射中心から半径 1.5、2.0 mm の同心円領域 (18、224 pixel) を辺縁部と定義し、照射部位と辺縁部において脳血流増加率を比較した。

3.4 光刺激に対する脳血管反応の計測実験

脳血管の観察には二光子顕微鏡を用いた。血管を蛍光造影するためにスルホローダミン 101 (SR101) を観察直前にマウスの腹腔に投与し、血漿を蛍光染色した (Masamoto et al., NS 2012)。血漿は赤色 (575-630 nm), ChR2-YFP は緑色 (495-540 nm) のバンドパスフィルターで観察した。励起波長は 910 nm, 対物レンズには 25 倍の水浸レンズを使用した。また撮像範囲は一辺が $300 \times 1,024$ pixel の長方形 (解像度 $0.5 \mu\text{m}/\text{pixel}$) で、撮像深さ 0-400 μm を 100 μm 毎に各深さを 5 秒毎に撮像した。本実験では刺激光として顕微鏡に搭載の水銀ランプ (バンドパス 470-490 nm) を用いた。

撮像した脳血管画像は脳表血管、脳表血管から脳実質に潜る終末血管、脳実質内血管の 3 種類に分類した。実質内血管では画像上で血管が存在する領域の約 2 倍の面積を切り出し、血管径を解析した。各フレームにおいて領域内の信号値の上位 95% 以上の平均輝度を最大値、領域内輝度の最頻値を最小値として輝度値を正規化し、最大値の 60% の値で二値化処理を行った。二値化後の画像に楕円近似処理を施して短径を血管径と定義した。光刺激前 50 秒間の平均血管径で全フレームの血管径の値を除することで刺激前に対する相対的な血管径の変化率を算出した。

3.5 血管増強の評価

ミクログリア特異的に緑色蛍光蛋白質 (green fluorescent protein; GFP, 蛍光波長 509 nm) を発現させた遺伝子改変マウス (CX3CR1-GFP, The Jackson Laboratory) 47 匹 (雄性 12 匹, 雌性 35 匹, 16 - 33g) を用いた。同一個体における大脳皮質を長期にわたって観察するために頭蓋骨部位の一部を麻酔下で除去し、直径 3 mm のカバーガラスで置き換えた閉鎖頭窓を作製した。

[Tomita et al., JCBFM 2005]. また、後頭骨に顕微鏡ステージ固定用の円筒状の金属棒を固定した。通常の大気圧環境下にて飼育し、頭窓を設置した日を 0 日目として最大 21 日後まで観察箇所におけるミクログリアの形状と血管の構造を反復観察した。

3.6 ミクログリアと脳血管の撮像

マウス大脳の血管を蛍光染色するために、蛍光色素 Sulforhodamine 101 (シグマアルドリッチ, 蛍光波長 610 nm, 濃度 10 mM) を顕微鏡観察の直前にマウスの腹腔に投与し、二光子顕微鏡を用いて撮像した。励起波長は 920 nm で、25 倍の水浸対物レンズ (NA = 1.05, もしくは NA = 1.00) を用いた。画像サイズは、1024 × 1024 pixel (202 × 202 μm) で脳表から深さ最大 1000 μm までを 1.0 または 2.0 μm のステップ間隔で撮像した。

3.7 画像解析

取得した画像に対して MATLAB (Math Work 社) を用いて以下の手順で解析した。

(a) 画像サイズを 512 × 512 pixel にリサイズし、オープニング処理を施した。

(b) スライスごとに画像内の最大輝度値の 50% の輝度値を閾値として二値化処理を行った。

(c) 連結数処理により三次元連結数が 80,000 pixel 以上のものは除去した。

(d) 得られたオブジェクトの重心座標を求め、重心を中心として 400 × 400 × 81 voxel (80 μm × 80 μm × 81 μm) の領域を切り出した。このとき切り出す範囲が元画像の端から出る場合は、開始点を元画像の端に設定して切り出した(図 1 a)。

(e) ミクログリア画像に対してガウシアンローパスフィルタ (半値幅 1 μm) を施した。

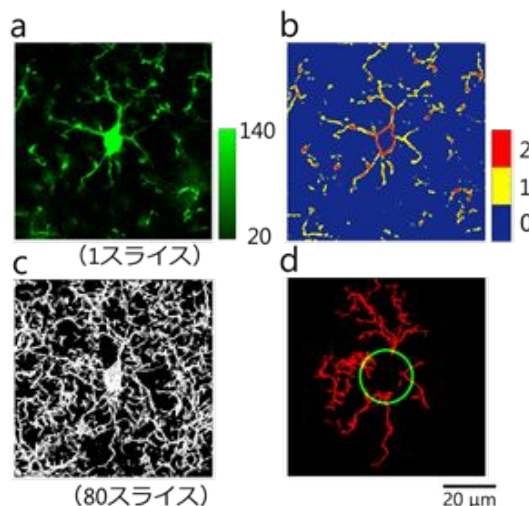


図 1. ミクログリアの切り出しと形状解析

(f) 重心点とその 8 近傍点の平均輝度を信号輝度とし、信号輝度に応じて線形に補正した閾値で二値化処理を施した。

(g) 重心点と重なるオブジェクトのみを残し、Z 方向への最大値投影画像もしくは重心点を含む 1 スライス上で細胞体の面積を測定した。

(h) ミクログリア画像に対して、ガウシアンローパスフィルタ (半値幅 0.5 μm) を施した。

(i) 画像内輝度分布を K 平均法によって 3 クラスに分類し、上位 2 クラスを細胞体・突起領域として抽出した(図 1 b)。

(j) 計測対象の細胞体領域と三次元的に連結している領域以外を除去した(図 1 c)。

(k) Z 方向に最大値投影し、ShoII 分析法によって細胞体重心から 10 μm の距離における突起本数を計測した(図 1 d)。

4. 研究成果

4.1 光刺激時の脳血流変化率の測定

光刺激部位において ChR2-アストロサイトへの刺激では 9~45% の脳血流の増加がみられた (N = 5)。刺激強度に応じて脳血流の増加率は増大し、照射中心および辺縁部での脳血流変化の間には正の相関が見られた。ChR2-ニューロンへの刺激では 32~85% の脳血流の増加がみられた (N = 3)。照射中心および辺縁部での脳血流変化と刺激強度との間には正の相関が見られた。

4.2 光刺激に対する脳血管径変化の測定

ChR2-アストロサイトへの光刺激によって脳表動脈で 15%、終末細動脈で 14%、実質内動脈において 24~40% の拡張がみられた。一方、ChR2-ニューロンへの光刺激では脳表動脈 7% の拡張に対して、終末動脈で 43%、実質内動脈では 38~50% と顕著な拡張が認められた。一方、アルツハイマーモデルマウスでは血管壁への Aβ の蓄積に伴いこれらの血管反応性が消失することを確認している (Takuwa et al., in prep.)。

4.3 血管増強におけるミクログリアの評価

ミクログリアの細胞体断面積と突起本数に関してそれぞれマウス大脳皮質の深さ 100 μm ごとに比較したところ、どちらも深さに対して一定値を示した。このとき、得られた細胞体断面積の平均値は 33 μm² (n = 457 個, N = 5) であり、突起本数の平均値は 10.3 本 (n = 239 個, N = 4) であった。また、頭窓設置後においては細胞体断面積の平均値は 32 μm² であり、頭窓設置 8 日後以降において統計的に有意な変化は認められなかった。突起本数の平均値は 9 本であり、こちらも頭窓設置後において統計的に有意な変化は認められなかった。

低酸素誘導血管新生の発芽率および伸展率については薬理投与群と対照群との間に有意な差

が認められなかった。対照群では、新生微小血管の先端に CX3-CR1 陽性ミクログリアの突起が接触している場合は、その後他の微小血管と接続し、細胞の接触が確認できない場合は新生部位が消失することが確認された。また薬理投与群では、3つの新生部位のうち2つの新生部位において、ミクログリアの接触は確認できず、対照群同様に新生血管の接続は確認されなかった。一方、もう一つの薬理投与群では4つの新生部位のうち1つの新生部位に関して、14日後までにミクログリアの接触が確認できなかった部位において、その後近傍のミクログリアが新生部位の先端に移動し、近くの微小血管へと突起を伸ばすことが確認された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

1. Masamoto K, Vazquez A. Optical imaging and modulation of neurovascular responses. *J Cereb Blood Flow Metab.* 38(12):2057-2072 (2018) [IF: 6.0]査読有
2. Kanno I, Seki C, Takuwa H, Jin ZH, Boturyn D, Dumy P, Furukawa T, Saga T, Ito H, Masamoto K. Positron emission tomography of cerebral angiogenesis and TSPO expression in a mouse model of chronic hypoxia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 38:687-696 (2018) 査読有
3. 結城浩弥, 正本和人, 畝川美悠紀, 富田 裕, 菅野 巖, 鈴木則宏: Tomita-Seylaz 法による慢性頭窓作製後のマウス大脳皮質ミクログリアの長期反復 in vivo リアルタイム解析. *脳循環代謝* 28: 249-256 (2017) 査読有

〔学会発表〕(計 39 件)

1. 正本和人、ミクログリアによる血管新生調節：NVU 研究会 2019/01/26
2. 畠山菜緒、正本和人、畝川美悠紀、伊澤良兼、菅野巖、田中謙二、富田裕、中原仁、脳血管平滑筋賦活による脳血流空間揺動：オプトジェネティクスによる検討：第 61 回日本脳循環代謝学会学術集会 2018/10/20
3. Hatakeyama N, Unekawa M, Takuwa H, Kanno I, Matsui K, Tanaka K, Tomita Y, Suzuki N, Nakahara J, Masamoto K, Capillary dilation and constriction during brain activation in the somatosensory cortex of awake mouse : 11th World Congress for Microcirculation 2018/09/10
4. Hachiya R, Yuki H, Sugashi T, Unekawa M, Tomita Y, Suzuki N, Nakahara J, Kanno I, Masamoto K, Hypoxia induced remodeling of cerebral capillaries and microglia revealed with repeated longitudinal imaging with two-photon microscopy : 11th World Congress for Microcirculation 2018/09/10
5. Yuika Kurihara, Takuma Sugashi, Kazuto Masamoto, Apparent dwell time of red blood cells in the cerebral capillaries : 第 43 回日本微小循環学会総会 2018/06/09
6. Nao Hatakeyama, Kazuto Masamoto, Miyuki Unekawa, Hiroyuki Takuwa, Iwao Kanno, Ko Matsui, Kenji Tanaka, Yutaka Tomita, Norihiro Suzuki, Spatiotemporal dynamic comparisons of cerebral blood flow responses evoked by optogenetic photostimulation to cortical neurons or astrocytes : 第 43 回日本微小循環学会総会 2018/06/09
7. 栗原唯花、須貸拓馬、正本和人、脳微小血管床における血流変動の可視化と定量化：日本機械学会 関東支部 第 24 期総会・講演会 2018/03/18
8. 渡部真子、須貸拓馬、蜂谷亮太、安部貴人、畝川美悠紀、鳥海春樹、富田 裕、鈴木則宏、田桑弘之、菅野 巖、正本和人、脳虚血後のグリア細胞の形状変化に関する in vivo 長期解析：日本機械学会 第 30 回バイオエンジニアリング講演会 2017/12/14
9. 武田寛史、須貸拓馬、田桑弘之、季 斌、佐原成彦、須原哲也、樋口真人、富田 裕、鈴木則宏、菅野 巖、正本和人、マウス大脳における神経血管連関の 3 次元イメージングと定量画像解析：レーザー学会第 510 回研究会「ニューロフォトニクス」2017/10/27
10. Hatakeyama N, Masamoto K, Unekawa M, Takuwa H, Kanno I, Matsui K, Tanaka KF, Tomita Y, Suzuki N, Cerebral blood flow response to photostimulation in the transgenic mice expressing channel rhodopsin-2 in the cortical neurons or astrocytes. : World Congress of Neurology 2017/09
11. 曾我直人、結城浩也、須貸拓馬、畝川美悠紀、富田 裕、菅野 巖、鈴木則宏、正本和人、低酸素誘発性脳微小血管リモデリングにおけるミクログリアの関与：第 21 回酸素ダイナミクス研究会 抄録集 2017/09/30
12. Sugashi T, Takuwa H, Kanno I, Unekawa M, Tomita Y, Suzuki N, Masamoto K, Capillary dilation and tissue shrinkage during adaptation to chronic hypoxia in mouse cerebral cortex. : ISOTT 2017 Abstract Book 2017/08/21
13. 栗原唯花、須貸拓馬、正本和人、GFP 標識赤血球ラットを用いた脳微小血管における赤血球分配の時空間変動：第 40 回日本バイオレオロジー学会年会 抄録集 2017/05/28
14. Takeda H, Sugashi T, Takuwa H, Ji B, Sahara N, Suhara T, Higuchi M, Kanno I, Masamoto K, Individual neural activity and capillary diameter responses measured in a three-dimensional spatial domain of awake mouse somatosensory cortex : *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2017/04/02

- 15 . Hatakeyama N, Masamoto K, Unekawa M, Takuwa H, Kanno I, Matsui K, Tanaka KF, Tomita Y, Suzuki N, Spatiotemporal changes in cerebral blood flow induced by transcranial photostimulation to cortical neurons or astrocytes in the transgenic mice expressing channelrhodopsin-2. : Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2017/04/02
- 16 . Kanno I, Masamoto K, Yuki H, Sugashi T, Unekawa M, Tomita Y, Suzuki N, Repeated longitudinal in vivo imaging of cortical microglia under chronic hypoxia in the mice using two-photon microscopy with a closed cranial window technique : Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2017/04/03
- 17 . Hiroya Yuki, Kazuto Masamoto, Miyuki Utekawa, Takuma Sugashi, Yutaka Tomita, Iwao Kanno, Norihiro Suzuki, Longitudinal two-photon imaging of microvascular remodeling and microglial response to chronic hypoxia in in vivo mouse cortex. : 第 42 回日本微小循環学会総会 2017/03/27
- 18 . Yuika Kurihara, Takuma Sugashi, Hiroyuki Takuwa, Iwao Kanno, Kazuto Masamoto, Dynamic two-photon microscopic imaging of spatiotemporal fluctuations in the volumes of blood plasma and red blood cells in the capillaries of the anesthetized rat brains : 第 42 回日本微小循環学会総会 2017/03/27
- 19 . 畠山菜緒, 正本和人, 畝川美悠紀, 田桑弘之, 菅野 巖, 松井 広, 田中謙二, 富田 裕, 鈴木則宏, 神経細胞賦活とグリア賦活による脳血流反応の比較 : オプトジェネティクスによる検討 : 第 42 回日本脳卒中学会学術集会 2017/03/16
- 20 . 蜂谷亮太, 須貸拓馬, 田桑弘之, 菅野 巖, 正本和人, 二光子顕微鏡画像の輝度広がり を低減した脳微小血管の 3 次元形状評価法 : 第 29 回バイオエンジニアリング講演会 2017/01/19
- 21 . 須貸拓馬, 蜂谷亮太, 結城浩弥, 田桑弘之, 菅野 巖, 富田 裕, 鈴木則宏, 正本和人, 生体二光子顕微鏡法を用いたマウス大脳皮質における構造変化の長期追跡 : 第 29 回バイオエンジニアリング講演会 2017/01/19
- 22 . 板垣知樹, 中原智美, 新夕雅啓, 田桑弘之, 菅野 巖, 正本和人, 低酸素曝露に伴うマウス大脳グリア微小血管の適応変化 : 第 29 回バイオエンジニアリング講演会 2017/01/19
- 23 . 須貸拓馬, 蜂谷亮太, 田桑弘之, 菅野 巖, 正本和人, 二光子顕微鏡法で撮像したマウス大脳微小血管の形態解析 : 第 20 回酸素ダイナミクス研究会 2016/11/19
- 24 . 新夕雅啓, 板垣知樹, 須貸拓馬, 結城浩弥, 田桑弘之, 富田 裕, 鈴木則宏, 菅野 巖, 正本和人, 慢性低酸素によるマウス大脳グリア細胞の形状変化解析 : レーザー学会 第 498 回研究会 (第 5 回ニューロフォトンクス研究会) 2016/11/19
- 25 . 畠山菜緒, 正本和人, 畝川美悠紀, 田桑弘之, 菅野 巖, 松井 広, 田中謙二, 富田 裕, 鈴木則宏, オプトジェネティクスを用いたアストロサイト・ニューロン賦活による脳血流空間伝播の比較 : 第 59 回日本脳循環代謝学会学術集会 2016/11/12
- 26 . 結城浩弥, 正本和人, 畝川美悠紀, 富田 裕, 菅野 巖, 鈴木則宏, Tomita-Seylaz 法による慢性頭窓作成後のマウス大脳皮質ミクログリアの in vivo 長期反復解析 : 第 59 回日本脳循環代謝学会学術集会 2016/11/12
- 27 . 須貸拓馬, 吉原光一, 蜂谷亮太, 田桑弘之, 菅野 巖, 富田 裕, 鈴木則宏, 正本和人, 光学解像度の不均質性を補正した 3 次元生体画像の構造解析法 : 第 26 回インテリジェント・システム・シンポジウム (FAN2016) 2016/10/27
- 28 . Ryo Hoshikawa, Hiroshi Kawaguchi, Hiroyuki Takuwa, Yoko Ikoma, Yutaka Tomita, Miyuki Unekawa, Norihiro Suzuki, Iwao Kanno, Kazuto Masamoto, Dynamic flow velocity mapping based on transit time measurements of fluorescent dye. : 第 41 回日本微小循環学会総会 2016/09/24
- 29 . Hiroshi Takeda, Hideaki Suzuki, Rei Murata, Hiroyuki Takuwa, Iwao Kanno, Yutaka Tomita, Norihiro Suzuki, Katsuya Yamada, Kazuto Masamoto, In vivo imaging and quantification of glucose transfer using 2-NBDG in the mouse cortex with two-photon microscopy. : 第 41 回日本微小循環学会総会 2016/09/24
- 30 . 武田寛史, 田桑弘之, 季 斌, 佐原成彦, 富田 裕, 鈴木則宏, 菅野 巖, 須原哲也, 樋口真人, 正本和人, マウス大脳における神経細胞の空間分布と機能活動に関する定量解析 : 第 25 回日本バイオイメージング学会学術集会 2016/09/05
- 31 . 新夕雅啓, 中原智美, 星川 椋, 結城浩弥, 田桑弘之, 富田 裕, 鈴木則宏, 菅野 巖, 正本和人, 生体二光子顕微鏡法を用いたグリア脳血管の長期相互作用の解析 : 第 39 回日本神経科学大会 2016/07/21
- 32 . 正本和人, 「シンポジウム講演」 Biotransport for understanding neurovascular coupling in the brain. : 第 45 回生物機械システム研究会 2016/07/12
- 33 . Kazuto Masamoto, 「シンポジウム講演」 Neurovascular coupling: focal and global regulation of cerebral microcirculation : 第 44 回日本微小循環学会総会 2019/02/09
- 34 . 正本和人 : 「シンポジウム講演」 脳微小循環における機能的充血と認知症 : 第 48 回日本心脈管作動物質学会 2019/02/08
- 35 . Yuika Kurihara, Takuma Sugashi, Kazuto Masamoto : 「シンポジウム講演」

Capillary flow imaging with genetically-engineered red blood cells in the living animal brains Joint meeting of the ESCHM-ISB-ISCH 2018/07/06

36. 正本和人 「シンポジウム講演」低酸素による脳血管のリモデリング：第57回日本生体医工学会大会 2018/06/21

37. 正本和人 「シンポジウム講演」Restructuring of glio-vascular unit during adaptation to chronic hypoxia.：第60回日本脳循環代謝学会学術集会 2017/11/04

38. 正本和人 「シンポジウム講演」オプトジェネティクスによるマウス大脳グリア脳血管連関の揺動：第39回日本分子生物学会年会 2016/12/02

39. 正本和人, 菅野巖, 富田裕, 鈴木則宏 Cerebral microvascular restructuring and microglial adaptation to chronic hypoxia in the animal models.：第41回日本微小循環学会総会 2016/09/23

〔図書〕(計 3 件)

1. 正本和人(分担)血流改善成分の開発と応用 21-26 (シーエムシー出版) 2018/07/30 査読無

2. 正本和人脳卒中病態学のススメ 南山堂 2018/02 査読無

3. 正本和人 Vascular remodeling after cerebral ischemia. (In: Primer on Cerebrovascular Diseases, Second Edition)・Vascular remodeling after cerebral ischemia. (In: Primer on Cerebrovascular Diseases, Second Edition) San Diego: Academic Press (2017/03/18) 査読無

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

該当なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

該当なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：畠山 菜緒、結城 浩弥、栗原 唯花、曾我 直人、渡部 真子、蜂谷 亮太、須賀 拓馬、菅野 巖、富田 裕、畝川 美悠紀、鈴木 則宏、田中 謙二、松井 広

ローマ字氏名：Hatakeyama Nao, Yuki Hiroya, Kurihara Yuika, Soga Naoto, Watanabe Mako, Hachiya Ryota, Sugashi Takuma, Kanno Iwao, Tomita Yutaka, Unekawa Miyuki, Suzuki Norihiro, Tanaka Kenji, Matsui Ko

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。