

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07909

研究課題名(和文) エクソソームによる脳梗塞後グリア瘢痕制御と軸索再生の治療効果の検証

研究課題名(英文) Investigation for therapeutic effects of exosomes on post-stroke glial scar formation and axonal regeneration

研究代表者

上野 祐司 (Ueno, Yuji)

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：00349002

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究目的は軸索再生や機能回復を促すべく脳梗塞慢性期グリア瘢痕を制御するエクソソームを介した分子病態の解明である。虚血負荷後の培養アストロサイトマイクログリア培地とP2Y1受容体拮抗薬を投与することで、炎症系の遺伝子発現が低下し、MAPK/NF- κ B/TNF- α /IL-1 シグナルが抑制されていることを確認した。更にこの培養アストロサイトから放出されたエクソソームを脳梗塞peri-infarct areaに局所投与すると運動機能が改善すること、脳組織において活性化アストロサイトにおけるNF- κ BやTNF- α の発現が低下すること、軸索再生マーカーであるpNFHが発現上昇していることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症が脳梗塞慢性期においても依然存在し、グリア瘢痕の形成に重要であることを確認した。マイクログリアがアストロサイトの炎症制御に関与し、炎症が抑制されたグリア瘢痕は軸索再生や機能回復を促進させる環境となりうるということがわかった。アストロサイト由来エクソソーム中のmiR-146a-5pが抗炎症作用を有し、グリア瘢痕制御により、脳梗塞後遺症改善を目的とした新規治療薬となる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study is to elucidate the molecular mechanisms that regulate the glial scar formation by exosomes in the chronic phase of cerebral infarction, for facilitating axonal regeneration and functional recovery. Administration of microglia-conditioned media (MCM) and P2Y1 receptor antagonist reduced the expression of inflammatory genes, and downregulated MAPK/NF- κ B/TNF- α /IL-1 signals in cultured astrocytes after ischemia. Furthermore, treatment with exosomes derived from the anti-inflammatory cultured astrocytes, enriched miR-146a-5p, to the peri-infarct area, decreased the expression of NF- κ B and TNF- α in reactive astrocytes, increased pNFH+ axonal regeneration, and thereby improved motor function after stroke.

研究分野：神経内科学

キーワード：脳梗塞 エクソソーム 細胞外膜小胞 マイクログリア アストロサイト 機能回復

1. 研究開始当初の背景

脳卒中は、疾患別死亡原因の第 3 位であるのみならず、その後遺症により多くの患者が介護を必要としている。血栓溶解療法やカテーテルによる血栓回収療法等、脳梗塞急性期治療はこの 10 年で飛躍的に進歩した。一方、脳梗塞慢性期において、リハビリテーションにより機能回復効果が期待されるが、依然としてその効果は限定的である。脳梗塞後遺症からの回復を目的とした新規治療薬の開発・社会実装は喫緊の課題である。

申請者はこれまで、脳梗塞の病態と peri-infarct area(脳梗塞コアの 300 μ m 近傍)における軸索再生のメカニズム解明を目指して一貫して研究を進め、治療法を追究し、PTEN/AKT/GSK-3 を中心とした神経細胞内の情報伝達系を明らかにした(Stroke 2012; Stroke 2018;)。一方、脳梗塞慢性期にアストロサイトが形成するグリア瘢痕は、軸索再生の障壁となるとかつては考えられていたが(Silver J. Nat Rev Neurosci 2004)、近年、グリア瘢痕は軸索再生に必須で、*cspg4* や *cspg5* といった因子が関連することが報告された(Anderson MA et al. Nature 2016)。Liddelow らは、活性化したアストロサイトは A1 型(炎症型)/A2 型(神経保護型)の二極性があると報告したが(Liddelow SA et al., Nature 2017)、近年のトランスクリプトーム解析の発展に伴い、活性化したアストロサイトの遺伝子発現の詳細が明らかにされた。つまり、疾患や病態により個々の遺伝子発現が異なり、アストロサイトの多様性が現在では注目されている(Escartin C et al., Nat Neurosci 2021)。

エクソソームは、脳梗塞後の組織再生においてグリア細胞、神経細胞間での統合ネットワークにおける伝達因子として重要である。エクソソームは従来の細胞治療と同等の脳梗塞後の再生効果があったと報告され(Doepfner et al, Stem Cells Transl Med 2015)、また細胞治療と比較して免疫応答や腫瘍化のリスクがなく、安全で治療効果が期待できる。これまで脳梗塞に対して間葉系幹細胞(MSC)由来 EV 治療が有効であると報告されているが、臨床応用する上で十分な量の MSC 由来 EV を回収するためには、大量の培養細胞が必要で高コストとなるデメリットがある。

2. 研究の目的

本研究ではアストロサイトの多様性に着目し、脳梗塞後慢性期軸索再生に適した環境を調整するアストロサイトの同定、またアストロサイト由来エクソソームの脳梗塞後機能回復に対する治療効果を検証した。

3. 研究の方法

本研究では、グリア瘢痕制御、軸索再生を目的とした新規脳梗塞治療薬の実用化に向けて実施事項①～③を設定して戦略的にアプローチした。

① Peri-infarct area におけるマイクログリア、アストロサイトの時間的変化の解析

ラット中大脳閉塞モデル(MCAO)において、MCAO 後急性から慢性期において、活性化マイクログリアとアストロサイト、更に A1/A2 型アストロサイトの時間的プロファイルを解析した。

② *In vitro* におけるマイクログリアのアストロサイトへの作用の解明

アストロサイトに対するマイクログリアの制御機構を明らかにするため、培養アストロサイトに対して虚血負荷後にマイクログリア培地(MCM)、P2Y₁ 受容体阻害薬(P2Y₁ 受容体は ADP をリガンドとする Gq/G11 共役型の受容体である)を投与し、C3d(A1 マーカー)や S100A10(A2 マーカー)をウェスタンブロットで解析した。更に、トランスクリプトーム解析にて詳細な遺伝子発現の変化を同定し、IPA ソフトウェアでパスウェイを同定した。

③ アストロサイト由来エクソソームが虚血後軸索再生へ作用するメカニズムの解明

MCM や P2Y₁ 受容体阻害薬を投与した虚血アストロサイト培地からエクソソームを回収した。エクソソームを初代培養神経細胞へ投与し軸索伸張促進効果があるか、またラット MCAO モデルの peri-infarct area に stereotaxic に投与し、個体の運動機能や組織変化を解析した。

4. 研究成果

① Iba-1 陽性細胞は MCAO 後に増加し、7 日でピークに達し、その後慢性期にかけて減少した。GFAP 陽性細胞は、MCAO 後 3 日から 56 日にかけて増加した。活性化アストロサイトの A1 型および A2 型の発現に関しては、C3d 陽性 GFAP 陽性アストロサイトは MCAO 後 3 日から 56 日にかけて増加した。S100A10 陽性 GFAP 陽性アストロサイトは急性期に穏やかに減少し、28 日にかけて増加し、そして MCAO 後 56 日で低下した。以上から、マイクログリアは脳梗塞急性期、アストロサイトは慢性期にかけて徐々に増加することがわかった。中でも A2 アストロサイトのマーカーは脳梗塞慢性期のグリア瘢痕では発現が少なく、A1 型が優位であることを確認した。

② 培養アストロサイトにおいて、非 OGD(Oxygen-glucose deprivation)、OGD、OGD 後 MCM 単独、OGD 後 P2Y₁ 受容体拮抗薬単独治療、及び OGD 後 P2Y₁ 受容体拮抗薬と MCM 併用治療の 5 群間で、活性化アストロサイト、A1/A2 表現型の変化を Western blot にて解析した。OGD 群では非 OGD 群に比較して GFAP レベルが増加し、P2Y₁ 受容体拮抗薬、及び P2Y₁ 受容体拮抗薬と MCM 併用治療によって減少した。A1 型のマーカーである C3d の発現は、OGD 群で増加し(非 OGD と比較して)、P2Y₁ 受容体拮抗薬単独治療、及び P2Y₁ 受容体拮抗薬と MCM 併用治療によって減少した。A2 型のマーカーである S100A10 の発現は、P2Y₁ 受容体拮抗薬と MCM 併用

治療において有意に増加した。CSPG の発現は 4 群間にて有意な差異は無かった。また、MCM 単独治療では有意な変化は無かった。つまり、培養アストロサイトにおいて P2Y1 受容体拮抗薬と MCM 併用治療は、虚血後に A1 型を抑制するのみならず A2 型マイクログリアを促進させた。更に P2Y1 受容体拮抗薬と MCM 併用治療は虚血アストロサイトにおける炎症関連分子の発現を抑制し、MAPK/NF- κ B/TNF- α (IL-1) シグナルが制御されることをトランスクリプトーム解析で明らかにした。

③ 脳梗塞モデルラットにおける P2Y1 受容体拮抗薬が peri-infarct area におけるグリア瘢痕および脳梗塞慢性期の神経徴候に及ぼす影響を解析した。ラット脳 peri-infarct area に浸透圧ミニポンプ (Alzet Corporation) を使用して P2Y1 受容体拮抗薬を投与した。Vehicle 群、1、10 nM の P2Y1 受容体拮抗薬投与の間では、生存率に有意差は見られなかった。また、3 群間においても modified Neurological Severity Score (mNSS) による神経徴候で有意差は認めなかった。OGD 後アストロサイト培地、OGD 後に P2Y1 受容体阻害薬と MCM を併用投与したアストロサイト培地由来のエクソソームを抽出し、脳梗塞ラットへ投与した。P2Y1 受容体阻害薬と MCM 併用したアストロサイト由来のエクソソームは mNSS を改善させた。Rotarod における落下までの時間も併用群のアストロサイト由来エクソソーム投与で有意に延長が見られ、運動機能回復が示された。脳組織においても GFAP 陽性アストロサイトにおける TNF- α や NF- κ B の発現低下が見られた。更に、peri-infarct area における軸索タンパクの pNFH の発現も上昇していた。miR-146a-5p が有意に多いことが示され、グリア瘢痕の抗炎症作用を介して、2 次的に軸索再生が促進され運動機能が回復される可能性が示唆された。

P2Y1 阻害薬とマイクログリアとの相互作用により神経保護的なアストロサイトが誘導され、脳梗塞慢性期の軸索再生と機能回復につながる可能性を始めて明らかにしている。更にエクソソームによるグリア瘢痕の極性の制御と慢性期における軸索再生、機能回復の可能性を見出した。本邦の脳卒中の治療の進歩は、主に急性期に限定されており、依然として後遺症により要介護となる患者多く、慢性期にわたって機能回復が期待できる治療の展望として臨床的にも非常に意義のある論文である。細胞治療と比較し、エクソソーム治療の安全性、コストが抑えやすい面も将来の臨床応用に繋がる利点といえる。将来的な脳梗塞治療薬として期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ueno Yuji, Saito Asami, Nakata Junichiro, Kamagata Koji, Taniguchi Daisuke, Motoi Yumiko, Ito Hiroaki, Andica Christina, Shindo Atsuhiko, Shiina Kenta, Miyamoto Nobukazu, Yamashiro Kazuo, Urabe Takao, Suzuki Yusuke, Aoki Shigeki, Hattori Nobutaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Possible Neuroprotective Effects of L-Carnitine on White-Matter Microstructural Damage and Cognitive Decline in Hemodialysis Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1292 ~ 1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13041292	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima Sho, Tanaka Ryota, Yamashiro Kazuo, Chiba Asako, Noto Daisuke, Inaba Toshiki, Kurita Naohide, Miyamoto Nobukazu, Kuroki Takuma, Shimura Hideki, Ueno Yuji, Urabe Takao, Miyake Sachiko, Hattori Nobutaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Mucosal Associated Invariant T Cells Are Involved in Acute Ischemic Stroke by Regulating Neuroinflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e018803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueno Yuji, Hira Kenichiro, Miyamoto Nobukazu, Kijima Chikage, Inaba Toshiki, Hattori Nobutaka	4. 巻 21
2. 論文標題 Pleiotropic Effects of Exosomes as a Therapy for Stroke Recovery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6894 ~ 6894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21186894	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanazawa Kazo, Miyamoto Nobukazu, Hira Kenichiro, Kijima Chikage, Ueno Yuji, Hattori Nobutaka	4. 巻 22
2. 論文標題 Baseline platelet count may predict short-term functional outcome of cerebral infarction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-022-02845-5	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hira Kenichiro, Ueno Yuji, Watanabe Masao, Shimura Hideki, Kurita Naohide, Miyamoto Nobukazu, Haginiwa Haruna, Yamashiro Kazuo, Hattori Nobutaka, Urabe Takao	4. 巻 22
2. 論文標題 Impact of D-dimer for pathologic differentiation on transesophageal echocardiography in embolic stroke of undetermined source: a single-center experience	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-022-02867-z	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morishima Yuto, Ueno Yuji, Satake Akane, Fukao Toko, Tsuchiya Mai, Hata Takanori, Ogawa Tatsuyuki, Oishi Naoki, Nakajima Sho, Hirata Shuji, Shindo Kazumasa, Takiyama Yoshihisa	4. 巻 44
2. 論文標題 Recurrent embolic stroke associated with adenomyosis: A single case report and literature review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 2421 ~ 2429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10072-023-06701-3	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima Sho, Kawano Hiroyuki, Yamashiro Kazuo, Tanaka Ryota, Kameda Tomoaki, Kurita Naohide, Hira Kenichiro, Miyamoto Nobukazu, Ueno Yuji, Watanabe Masao, Hirano Teruyuki, Fujimoto Shigeru, Urabe Takao, Hattori Nobutaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Post-Treatment Plasma D-Dimer Levels Are Associated With Short-Term Outcomes in Patients With Cancer-Associated Stroke	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 868137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2022.868137	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 McCabe John J., Walsh Cathal, Gorey Sarah, Harris Katie, Hervella Pablo, Iglesias-Rey Ramon, Jern Christina, Li Linxin, Miyamoto Nobukazu, Montaner Joan, Pedersen Annie, Purroy Francisco, Rothwell Peter M., Sudlow Catherine, Ueno Yuji, Vicente-Pascual Mikel, Whiteley William, Woodward Mark, Kelly Peter J.	4. 巻 54
2. 論文標題 C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Vascular Recurrence After Stroke: An Individual Participant Data Meta-Analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 1289 ~ 1299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.122.040529	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 上野祐司
2. 発表標題 脳梗塞後の軸索再生と機能回復
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木島千景、上野祐司、平健一郎、稲葉俊東、宮元伸和、山城一雄、卜部貴夫、服部信孝
2. 発表標題 Crosstalk between microglia and astrocyte in the peri-infarct area after stroke
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平健一郎、上野祐司、稲葉俊東、木島千景、宮元伸和、山城一雄、卜部貴夫、服部信孝
2. 発表標題 Serum-derived exosomes treatment for functional recovery after stroke
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木島千景、上野祐司、稲葉俊東、平健一郎、宮元伸和、山城一雄、卜部貴夫、服部信孝
2. 発表標題 脳梗塞後におけるマイクログリアとA1/A2アストロサイトの相互作用についての検討
3. 学会等名 第64回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平健一郎、上野祐司、稲葉俊東、木島千景、宮元伸和、山城一雄、卜部貴夫、服部信孝
2. 発表標題 脳梗塞慢性期における新規治療としてのエクソソームの検討
3. 学会等名 第64回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲葉俊東、山城一雄、栗田尚英、上野祐司、宮元伸和、平 健一郎、中島翔、木島千景、服部信孝、卜部貴夫
2. 発表標題 腸内細菌叢異常は神経炎症を介して認知機能と白質病変に関与する
3. 学会等名 第64回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木島千景、上野祐司、稲葉俊東、平健一郎、宮元伸和、山城一雄、卜部貴夫、服部信孝
2. 発表標題 脳梗塞後peri-infarct areaにおけるMicrogliaとAstrocyteの相互作用についての検討
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木島千景、上野祐司、稲葉俊東、平健一郎、宮元伸和、山城一雄、卜部貴夫、服部信孝
2. 発表標題 脳梗塞後におけるmicroglia-astrocyte crosstalkとグリア瘢痕制御の検討
3. 学会等名 第45回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名	Nobukazu Miyamoto , Shunsuke Magami , Yuji Ueno , Kenichiro Hira , Kazuo Yamashiro , Takao Urabe , Nobutaka Hattori
2. 発表標題	The Mitochondria Transfer Effect From Astrocyte To Glial Cells Under Chronic Cerebral Hypoperfusion
3. 学会等名	第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年	2020年～2021年

1. 発表者名	Chikage Kijima , Yuji Ueno , Toshiki Inaba , Kenichiro Hira , Nobukazu Miyamoto , Kazuo Yamashiro , Takao Urabe , Nobutaka Hattori
2. 発表標題	Microglia-astrocyte crosstalk in the periinfarct area after stroke in rats
3. 学会等名	第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年	2020年～2021年

1. 発表者名	宮元 伸和, 眞上 俊亮, 稲葉 俊樹, 上野 祐司, 平 健一郎, 木島 千景, 山城 一雄, 卜部 貴夫, 服部 信孝
2. 発表標題	慢性虚血下白質オリゴデンドロサイト細胞とA1/A2アストロサイトの細胞間相互作用の検討
3. 学会等名	第63回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年	2020年～2021年

1. 発表者名	木島千景, 上野祐司, 稲葉俊東, 平健一郎, 宮元伸和, 山城一雄, 卜部貴夫, 服部信孝
2. 発表標題	脳梗塞後peri-infarct areaにおけるマイクログリアとA1/A2アストロサイトの相互作用についての検討
3. 学会等名	第63回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年	2020年～2021年

1. 発表者名 平健一郎, 上野祐司, 稲葉俊東, 木島千景, 宮元伸和, 山城一雄, 卜部貴夫, 服部信孝
2. 発表標題 脳梗塞後機能回復を目的とした血中エクソソーム治療の検討
3. 学会等名 第63回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 木島千景, 上野祐司, 稲葉俊東, 平健一郎, 宮元伸和, 山城一雄, 卜部貴夫, 服部信孝
2. 発表標題 脳梗塞後peri-infarct areaにおけるマイクログリアとA1/A2 アストロサイトの相互作用についての検討
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 脳梗塞後の軸索再生と機能回復
2. 発表標題 上野 祐司, 平健一郎, 木島千景, 稲葉俊東, 宮元伸和, 山城一雄, 卜部 貴夫, 服部 信孝
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 上野 祐司, 木島 千景, 平 健一郎, 稲葉 俊東, 宮元 伸和, 宮内 淑史, 山城 一雄, 卜部 貴夫, 服部 信孝
2. 発表標題 Neuroprotection 脳梗塞機能回復を目指したエクソソーム治療
3. 学会等名 第65回脳循環代謝学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木島 千景, 稲葉 俊東, 平 健一郎, 宮元 伸和, 山城 一雄, 卜部 貴夫, 服部 信孝, 上野 祐司
2. 発表標題 Microgliaの抗炎症作用を介して制御されたastrocyte由来のEVsは脳梗塞の回復を促進する
3. 学会等名 第65回脳循環代謝学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲葉 俊東, 山城 一雄, 栗田 尚英, 上野 祐司, 宮元 伸和, 平 健一郎, 中島 翔, 木島 千景, 服部 信孝, 卜部 貴夫
2. 発表標題 腸内細菌LPSによる認知機能と白質病変への影響
3. 学会等名 第65回脳循環代謝学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 上野祐司	4. 発行年 2021年
2. 出版社 協和企画	5. 総ページ数 4
3. 書名 脳卒中治療ガイドライン2021	

1. 著者名 上野祐司	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本臨床	5. 総ページ数 5
3. 書名 【最新臨床脳卒中学(第2版)下-最新の診断と治療-】脳梗塞各論 ラクナ梗塞 病態と症候	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	木島 千景 (Kijima Chikage) (40710611)	順天堂大学・神経学講座・准教授 (32620)	
連携研究者	平 健一郎 (Hira Kenichiro) (60821725)	順天堂大学・神経学講座・准教授 (32620)	
連携研究者	稲葉 俊東 (Inaba Toshiki) (30879672)	順天堂大学・神経学講座・准教授 (32620)	
連携研究者	宮元 伸和 (Miyamoto Nobukazu) (10365661)	順天堂大学・神経学講座・准教授 (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関