

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03806

研究課題名（和文）超高磁場MRIによる脳内代謝物計測法の開発と病態フィンガープリントの解明

研究課題名（英文）Development of brain metabolite measurement and finding of pathological fingerprints using a ultra-high field MR system

研究代表者

岡田 知久（OKADA, Tomohisa）

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：30321607

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 9,000,000円

研究成果の概要（和文）： 超高磁場7テスラMRI装置で脳神経代謝物質を短時間で計測可能なshort-TE STEAM撮像法により、30分以内に脳内の多部位を対象に10種類以上の代謝物を計測を可能とした。加えて定量計測に影響を与える巨大分子を計測して解析モデルに組み込んだ。脳神経活動によるグルタミン酸の経時変化を捉えるダイナミックMRSを呈示した。

さらに精神神経疾患・神経変性疾患患者を対象とした共同研究を実施、難病である神経線維腫症 型では一次視覚野でグルタミン酸、GABAとも対照群より高値を有していることが判明しており、論文作成中である。他にもうつ病や統合失調症などの共同研究を並行して実施している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来診療MR装置でMRSにより計測可能な脳神経物質は主に5種類程度であったが、超高磁場MRI装置とshort-TE STEAM計測の組み合わせにより10種類以上の脳神経代謝物質が観察可能となった。神経伝達物質や酸化ストレスを反映する物質など多様な代謝物量変化の組み合わせから、疾患の病態を解明することが可能となった。

本研究で30分以内に4部位以上を計測可能となった。病態変化の鍵となる脳部位を含めた複数部位での計測により多様な脳神経疾患の病態解明につながるるとともに、その成果を診療用MR装置へとトランスレートすることで、ビッグデータ解析による病態や治療モニタリングに資すると期待される。

研究成果の概要（英文）： Using short-TE STEAM imaging, it has become possible to measure 10 or more neurochemicals in multiple parts of the brain within 30 minutes with an ultra-high magnetic field 7 Tesla MRI. Macromolecules that affect quantitation were measured and incorporated into the analysis model. We presented dynamic MRS that captures changes in glutamate over time due to brain activity.

Based on these achievements, we conducted joint research targeting patients with neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. We found that patients with neurofibromatosis type 1 had higher levels of both glutamate and GABA in the primary visual cortex than controls. The paper is under preparation. We are also conducting joint research on other areas such as depression, schizophrenia and others.

研究分野：脳神経画像

キーワード：MRスペクトロスコピー 超高磁場磁気共鳴装置 グルタミン酸 -アミノ酸 巨大分子 精神神経疾患 神経変性疾患

1. 研究開始当初の背景

MR画像による脳病態の観察は、高精細・高コントラスト画像による構造変化や領野間の機能的・構造的結合能を主体としており、必ずしも特異性が高くないという問題がある。これに対してポジトロン断層撮像(PET)に代表される核医学検査では特定の物質や受容体と結合する放射性同位体で標識したトレーサー薬剤を用いることで特異性の高い計測が可能である。その一方で、観察対象となる病態は狭く、放射線被曝を伴い、計測コストが高いという問題がある。MR装置により上記の特長を広く兼ね備えた脳撮像法および解析法を開発できれば、ワンストップで診断や治療モニタリングに必要な画像データを収集・解析して、病態を評価可能となる。

脳内化学物質はその組成により、静磁場内で核磁気共鳴を生じる周波数がわずかに異なること(化学シフト)が知られており、MRスペクトロスコピー(MRS)計測において活用されてきた。化学シフトの大きさは、静磁場強度に比例して大きくなり、個別化学物質の分離が容易となる。近年、ヒト用超高磁場(7テスラ)MR装置が活用可能となってきている。数多くの脳内化学物質を対象として非侵襲的に継続観察可能なMRS計測とMRIデータをマルチ・パラメトリックに解析する手法を開発することで、病態を特徴づけるフィンガープリントを明らかにできるのではないかと考えるに至った。

2. 研究の目的

超高磁場7テスラのヒト用MR装置で、後述する新たな撮像法の研究開発により、生体内においてより多くの脳内化学物質を計測可能とし、海馬などの計測困難部位で計測可能とすべく研究開発を行う。さらにマルチ・パラメトリック解析手法により、精神神経疾患や脳神経変性疾患の病的変化を捉えて、病態のフィンガープリントを解明する研究は新たなものであり、これを可能とする非侵襲的なMRデータ計測・解析手法を提唱し、それらを診療に役立つものとして検証する意欲的な研究である。

超高磁場MR装置により神経伝達物質をはじめとする多様な脳内化学物質を短時間・多部位で計測可能な手法を提唱するとともに、精神神経疾患・脳神経変性疾患の病態を特徴づける非侵襲MRS計測による画像特徴量を明らかにする。さらに、他のMR画像データを総合したマルチ・パラメトリック解析により、感度・特異度を向上させ、病態を表すフィンガープリントとして解明する。

3. 研究の方法

【研究項目1】脳内化学物質マッピング計測法の研究開発

1) 単一ボクセルMRS高速計測法

MRS計測の基本とである等方1-2cmの立方体内部における物質計測であり、脳内の重要拠点に焦点を当てた効率的な計測を可能とするが、こうした部位は脳内に多数存在する。さらに神経伝達物質等はより直接的に脳機能を反映するが、その量はNAAの1/3-1/10であり、3テスラMR装置では、安定した計測が困難で撮像時間も長くなり、医療検査としての実用性が低いという問題があった。

超高磁場(7テスラ)MR装置は高い信号ノイズ比(SNR)と大きな化学シフト効果により脳内代謝物の分離・計測を容易となるが、我々はデータ収集までのエコー時間(TE)を従来の30ms程度から5msへと大きく短縮させることで、信号低下を来すJ-evolutionを抑えてより高い信号を収集可能なshort-TE Stimulated Echo Acquisition Mode (STEAM)撮像法により、撮像時間3分半(加算平均回数48回)で神経伝達物質のGlu・GABAや抗酸化物質のGSHをNAAに近い安定性で計測可能なことを示した。本撮像法を中心とすることで、複数の脳内機能拠点を実用的な時間で計測可能であるか、さらに領域ごとに脳化学物質分布の特徴を示すフィンガープリントが得られるかを研究する。

ただし、STEAM法で得られる信号はPoint-RESolved Spectroscopy (PRESS)撮像法の半分であり、計測信頼性に改善余地がある。そこでPRESS法に属しながらもTEを短縮可能な新たな撮像法であるSPin-Echo-full-Intensity-Acquired-Localization (SPECIAL)撮像法もあわせて検討した。これらを脳機能上重要な後部帯状回(PCC)や前部帯状回(ACC)に加えて、両側背外側前頭前野(DLPFC)などの計測へと拡大し、患者撮像にも適用可能な30分以内の撮像手法の開発を実施した。

2) 2D-MRSI撮像法

これは、データ収集位置をコーディングする傾斜磁場を用いることで、単一ボクセルを2次元に配列して同時に計測するMRS imaging (MRSI)手法である。PCCやACC、DLPFCなど病態に関連する重要部位は脳の高位円蓋部に位置しており、同一の軸位断面内で同時計測できるため、一層の撮像高速化が図れる。しかし面内静磁場の均一化や信号減衰を抑制するためのshort-TE化などの課題があり、単一ボクセル法に近い高精度撮像を可能とすべく並行して検討を行った。

【研究項目2】定量的7T-MRS指標による病態評価

研究開発した手法を用いて、精神神経疾患や神経変性疾患の患者に生じる脳代謝物の変化を計測し、病態の指標となる代謝物の検討を診療科とともに共同研究した。精神神経疾患では、Glu・GABAをMRS計測した報告が見られる。未治療の統合失調症患者では視床で上昇していたGlu値が治療により正常化した。ACCではGlu・GABAともに治療前に低下しており、治療により変化しなかったと報告されている (Bojesen KB, et al. Psychol Med. 2019)。以前より前頭葉・頭頂葉・下側頭葉での血流低下と視床・後部帯状回・小脳での血流増加 (Andreassen NC, et al., Lancet 1997) や、幻覚に関連した皮質体積の減少を前頭葉・島回で、増加を視床で認めたとの報告 (Spalletta G, et al., Psychiatry Res. 2013)、さらに研究分担者の吉原は、これらの脳部位と統合失調症の陽性・陰性症状との有意な関連性を指摘しているが、依然として一致した結論は示されていない。本研究では、統合失調症患者を対象に、これらの主要病変部位を対象とした高精度のMRS計測を実施した。

他にも、神経変性疾患発症の要因として酸化ストレス仮説が提唱されており (Galasko DR, et al. Arch Neurol. 2012)、抗酸化ストレス作用があるとされているグルタチオン (GSH) やタウリン (Tau) の計測により神経障害の状況を確認可能となる。他にもGluの神経興奮毒性が関与しているとするグルタミン酸仮説もあり、従来の知見にもとづき、疾患において重要とされている脳領域での脳神経化学物質と病態との関係を検討した。

【研究項目3】マルチ・パラメトリック解析による病態フィンガープリントの解明

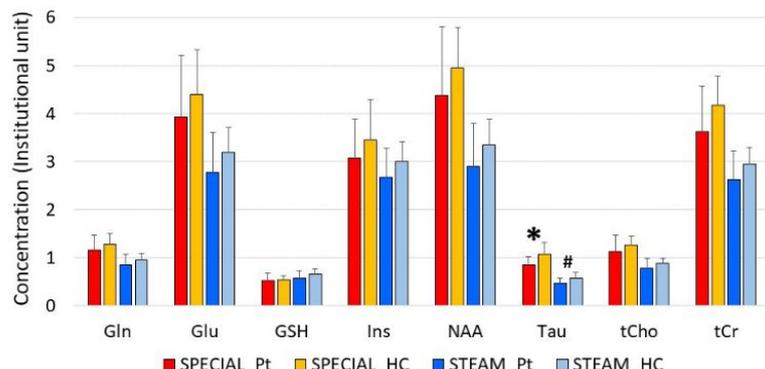
本研究によりMRS計測性能向上し、多くの計測部位でより多くの物質を対象として計測できれば、計測データからマルチ・パラメトリック解析が可能となり、疾患ごとの部位特異性を検討可能となる。さらに、局所における脳萎縮や定量的な緩和定数の変化に加えて、神経突起の密度や分散、神経細胞の変性で生じる鉄沈着を観察するQSM・T2*値計測を用いた指標を加えて計測を拡大したマルチ・パラメトリック解析を進めることで、感度・特異度を向上させて、精神神経疾患や神経変性疾患の病態フィンガープリントを非侵襲的MR計測により解明する。

4. 研究成果

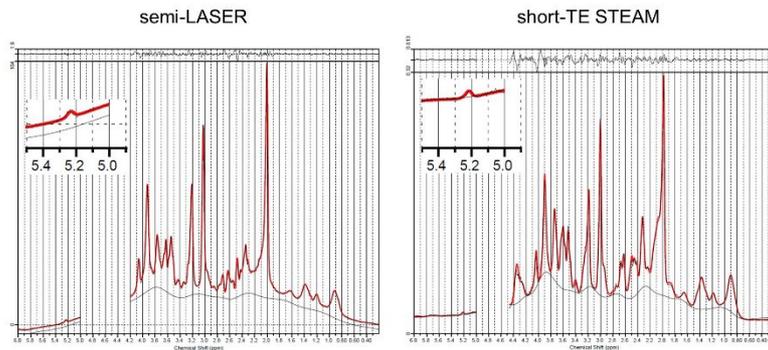
【研究項目1】脳内化学物質マッピング計測法の研究開発

Short-TE STEAM撮像法では算平均回数48回 (撮像時間4分32秒) という短時間で安定して撮像可能であることを示し、磁場を均一化するシングを含めて撮像時間5-8分で安定したデータ収集を可能とした。それにより、脳機能上重要な拠点となる後部帯状回 (PCC) や前部帯状回 (ACC)、両側背外側前頭前野 (DLPFC) などの4領域のMRS計測を30分以内で高速に撮像可能となった。計測対象となる脳内代謝物質は、3テスラでは通常5種類ほどであるが、超高磁場7テスラでは10種類以上、興奮性神経伝達物質グルタミン酸に加えて、抑制性神経伝達物質であるGABAや酸化ストレスの指標となるグルタチオンやタウリンなど、脳機能に直接関係する物質を安定して計測可能であることを示した。脳内の複数部位を計測する手法として2D-MRSI法も使用されており、その検討を行ったが、撮像領域内の静磁場均一性を確保できず、GABAをはじめとする低濃度代謝物質を安定して計測することは困難であった。撮像断面内の静磁場均一化操作に要する時間と計測の安定性からは、対象領域を単一ボクセルMRS法で個別に計測するほうが効率的であり、診療への応用も容易であると考えられた。

Short-TE STEAM撮像法 (TE 5ms) と同様にTE値を短縮可能な撮像方としてSPECIAL撮像法 (TE 16ms) がある。両方を用いてうつ病患者群と健常対象者とを対比して計測の安定性を確認した。うつ病患者8名と健常対象者13名とを対比したところ、全計測者のうち、%SD (ノイズレベル) が20以下と安定して計測できたのは、STEAM撮像法・SPECIAL撮像法の順にGABAで90.5%・76.2%、グルタミンで100%・95.2%、グルタチオン (GSH) とタウリン (Tau) さらにグルタミン酸、イノシトール、NAA、コリン、クレアチンではともに100%であり、STEAM撮像法に対してSPECIAL撮像法でやや計測が不安定なことが判明した。両撮像法でともに、脳内化学物質の全てでうつ病患者の方が低値であったが、症例数が少なく結果は確定的ではなかった (右図参照、国際磁気共鳴医学会 ISMRM2022:3077で報告)。



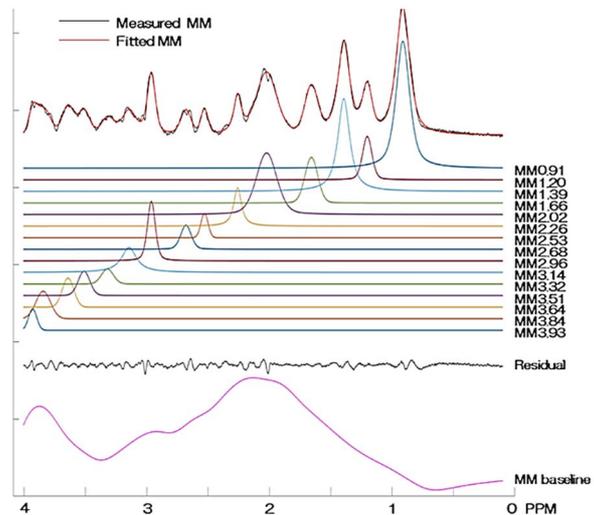
これに加えて、脳機能を観察する上で重要なグルコースを計測する手法の開発を行った。通常MRSで解析する範囲(0.2 - 4 ppm)とは異なり、自由水を起点として反対側の解析範囲である5.23 ppmのグルコースピーク(H1-β-Glucose)は他の代謝物と重ならず独立したものとして計測可能であった。ただし自由水に近いため、その消え残り信号の影響が大きく、これを外して解析することでより安定した計測が可能であると判明した。



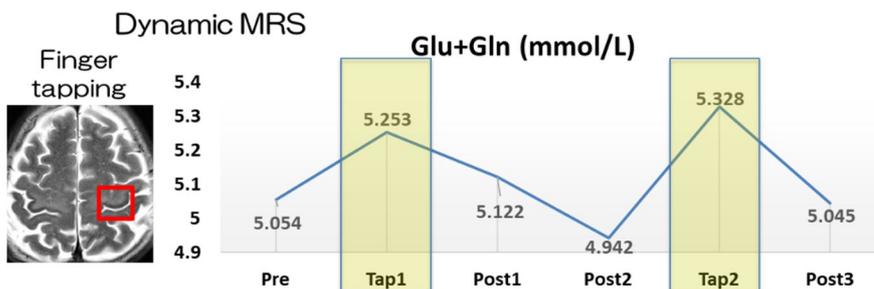
これにより、GABAと同程度の濃度である約1 mMのピークを計測可能とした(左図、Kuribayashi H, ..., Okada T. 2024)。

MRS計測値はなだらかなpeakとして観察される巨大分子(MM)の影響を受けることが知られている。特にTEが短い場合や少量の脳内化学物質では、その影響は大きなものとなる。これを排除するため、short-TE STEAM撮像法用のMMモデルを作成して解析に組み込む研究をおこなった。MMモデルの作成では、MRS計測の最初に反転パルスを使用することで、縦緩和時間が非常に短いIMMの信号を回復させるとともに脳内化学物質の信号を抑える計測が可能であった。健常者17人を対象として得られたMMのスペクトラムに対して、Voigt関数でのfittingにより、残存する脳内化学物質のピークを除去するとともに個別のMMピークの化学シフトと大きさ(量)を解析することで、short-TE STEAM撮像法に合わせた実測値でのMMモデルを作成でき、それを使用して影響を取り除く事が可能となった。

実測データに基づく巨大分子モデリングでは、それ自体だけでなくfittingのbaselineの自由度を規定するDKNTMN値の設定が重要である。Short-TE STEAM用に開発した巨大分子モデルにDKNTMN値を最も自由度の高い0.15からより自由度の低い値へと変化させて解析した結果、GABA、グルタミン酸とそれらの比の全てで、0.3の値において、多施設共同研究結果と最も近い値が得られることがわかった。これにより、脳神経代謝物をより精度の高く計測・解析可能とした(右図参照、Okada T, et al. 2023)。



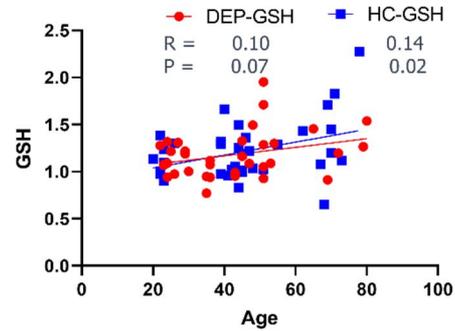
さらに、比較的短時間で安定したMRS計測が可能であることを利用して、神経活動に伴う脳神経代謝物の経時変化を捉えるためのダイナミックMRSの可能性を検討したところ、2分半の指タッピングでグルタミン酸が増加し、やめた後では低下していくことが確認できた(左図参照、Okada T, et al. 2022)。



【研究項目2】定量的7T-MRS指標による病態評価

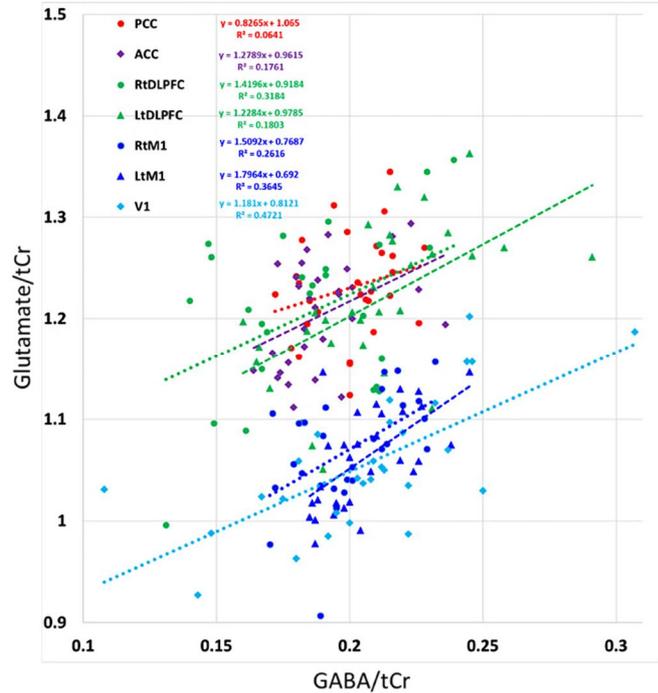
難病である神経線維腫症 型を対象に、開発したShort-TE MRSを用いた共同研究を実施した。同疾患ではneurofibrominをコードする遺伝子異常により、細胞増殖が適切に抑えられず、神経線維腫や視神経膠腫をはじめとする多彩な症候を呈する。健常対照群と比較して一次視覚野でGlutamate・GABAともにより高値を示したが、特に後者は有意であった。神経線維腫症 型患者に於いてベースに神経細胞数増加もしくはその活動亢進があり、それを抑制するようにGABAが増加している可能性を含めて論文化中である。

うつ病患者の共同研究では、現時点で患者と健常対象者をそれぞれ36人登録できている。ACCでMRS撮像の結果として、健常被験者では加齢と抗酸化ストレス物質であるGSH量との間に有意でより強い相関があったのに対して、うつ病患者ではその相関が低下しており、酸化ストレスへの抵抗性が低下している可能性が示唆された(右図参照、Yoshihara Y, Okada T, et al. 2023)。さらに症例数を更に増加させながら、共同研究を継続している。これ以外にも、精神神経疾患を対象とした共同研究を並行して実施している。



【研究項目3】マルチ・パラメトリック解析による病態フィンガープリントの解明

多部位でのMRS計測による代謝物の関係から解析を進めている。下図は、健常被験者30人を対象として、グルタミン酸とGABAとの関係をPCC、ACC、左右のDLPFC、左右の一次運動野(M1)、及び左右にまたがり中央に計測領域を設定した一次視覚野(V1)である。PCC以外の領域では、グルタミン酸とGABAとの間に有意な正相関を認めており、興奮と抑制のバランスが保たれていることがわかった。ただし、相対的にグルタミン酸レベルが低いM1・V1と、より高い他の領域とに2つに区分できることがわかった。MRS計測時には閉眼・安臥しているために、M1・V1では活動そのものが低下しているためではないかと考えられた。またPCCに関しては、安静時に活動が高い領域として知られており、被験者の覚醒度により変動するため、相関が乱れているのではないかと推測された(投稿準備中)。



代謝物間の相対量や相関の変化は病態変化を反映している可能性があると考えられ、患者データを含めた解析を進めている。さらに、局所における脳萎縮や定量的な緩和定数の変化に加えて、神経突起の密度や分散、神経細胞の変性で生じる鉄沈着を観察するQSM・T2*値などを含めたマルチ・パラメトリック解析により感度・特異度を向上させて、精神神経疾患や神経変性疾患の病態フィンガープリントを非侵襲的MR計測により解明していく。

論文

- Okada T, Fujimoto K, Fushimi Y, Akasaka T, Thuy DHD, Shima A, Sawamoto N, Oishi N, Zhang Z, Funaki T, Nakamoto Y, Murai T, Miyamoto S, Takahashi R, Isa T. Neuroimaging at 7 Tesla: a pictorial narrative review. *Quant Imaging Med Surg.* 2022 Jun;12(6):3406-3435. doi: 10.21037/qims-21-969.
- Kuribayashi H, Urushibata Y, Imai H, Ahn S, Seethamraju RT, Isa T, Okada T. Quantification of Cerebral Glucose Concentrations via Detection of the H1-¹H-Glucose Peak in 1 H MRS at 7 T. *J Magn Reson Imaging.* 2024 Feb;59(2):661-672.
- Okada T, Kuribayashi H, Urushibata Y, Fujimoto K, Akasaka T, Seethamraju RT, Ahn S, Isa T. GABA, glutamate and excitatory-inhibitory ratios measured using short-TE STEAM MRS at 7-Tesla: Effects of macromolecule basis sets and baseline parameters. *Heliyon.* 2023 Jul 15;9(7):e18357. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18357.

学会抄録

- Hideto Kuribayashi, Yuta Urushibata, Dinh HD Thuy, Hirohiko Imai, Sinyeob Ahn, Ravi Seethamraju, Tadashi Isa, Tomohisa Okada. Baseline Correction of 1H MRS for Cerebral Glucose Quantification via Detecting H1-¹H-Glucose Peak at 7T. *Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2022:4365.*
- Tomohisa Okada, Yujiro Yoshihara, Manabu Kubota, Taro Suwa, Jun Miyata, Yuhei Takado, Jamie Near, Masoumeh Dehghani, Thai Akasaka, Dinh HD Thuy, Ravi Seethamraju, Sinyeob Ahn, Tadashi Isa, Toshiya Murai. Changes in neurochemicals of patients with depression observed using two MRS sequences at 7T. *Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2022:3077.*
- Tomohisa Okada, Hideto Kuribayashi, Yuta Urushibata, Thai Akasaka, Ravi Teja Seethamraju, Sinyeob Ahn Tadashi Isa. Analysis of short-TE STEAM data at 7T: Effects of a macromolecular basis set and baseline parameters on GABA, glutamate and their ratio. *ISMRM2023: 3442*
- Yujiro Yoshihara, Tomohisa Okada, Taro Suwa, Toshiya Murai. Relationship between glutathione and age in the anterior cingulate gyrus of patients with depression and healthy subjects using 7T MR spectroscopy. *Society for Neuroscience, Washington DC, USA, Nov 2023: JJ7.*

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3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 2件）

1. 著者名 Okada Tomohisa, Kuribayashi Hideto, Urushibata Yuta, Fujimoto Koji, Akasaka Thai, Seethamraju Ravi Teja, Ahn Sinyeob, Isa Tadashi	4. 巻 9
2. 論文標題 GABA, glutamate and excitatory-inhibitory ratios measured using short-TE STEAM MRS at 7-Tesla: Effects of macromolecule basis sets and baseline parameters	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e18357 ~ e18357
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.heliyon.2023.e18357	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 Kuribayashi Hideto, Urushibata Yuta, Imai Hirohiko, Ahn Sinyeob, Seethamraju Ravi Teja, Isa Tadashi, Okada Tomohisa	4. 巻 59
2. 論文標題 Quantification of Cerebral Glucose Concentrations via Detection of the H1 Glucose Peak in 1H MRS at 7T	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 661 ~ 672
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jmri.28834	査読の有無 有
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 Okada T, Fujimoto K, Fushimi Y, Akasaka T, Thuy DHD, Shima A, Sawamoto N, Oishi N, Zhang Z, Funaki T, Nakamoto Y, Murai T, Miyamoto S, Takahashi R, Isa T.	4. 巻 12(6)
2. 論文標題 Neuroimaging at 7 Tesla: a pictorial narrative review.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Quant Imaging Med Surg.	6. 最初と最後の頁 3406-3435
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/qims-21-969	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件／うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Okada T.
2. 発表標題 7T-MRI: Advantages and technical issues for neuroimaging
3. 学会等名 Arab Health Congress 2024（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yujiro Yoshihara, Tomohisa Okada, Taro Suwa, Toshiya Murai.
2. 発表標題 Relationship between glutathione and age in the anterior cingulate gyrus of patients with depression and healthy subjects using 7T MR spectroscopy.
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tomohisa Okada, Hideto Kuribayashi, Yuta Urushibata, Thai Akasaka, Ravi Teja Seethamraju, Sinyeob Ahn, Tadashi Isa.
2. 発表標題 Analysis of short-TE STEAM data at 7T: Effects of a macromolecular basis set and baseline parameters on GABA, glutamate and their ratio.
3. 学会等名 ISMRM 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hideto Kuribayashi, Yuta Urushibata, Thuy Ha Duy Dinh, Hirohiko Imai, Sinyeob Ahn, Ravi Teja Seethamraju, Tadashi Isa, Tomohisa Okada
2. 発表標題 Cerebral glucose quantification using 1H short-TE STEAM spectroscopy at 7T: Influence of macromolecule signals
3. 学会等名 ISMRM 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hideto Kuribayashi, Yuta Urushibata, Dinh HD Thuy, Hirohiko Imai, Sinyeob Ahn, Ravi Seethamraju, Tadashi Isa, Tomohisa Okada.
2. 発表標題 Baseline Correction of 1H MRS for Cerebral Glucose Quantification via Detecting H1- -Glucose Peak at 7T.
3. 学会等名 Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomohisa Okada, Yujiro Yoshihara, Manabu Kubota, Taro Suwa, Jun Miyata, Yuhei Takado, Jamie Near, Masoumeh Dehghani, Thai Akasaka, Dinh HD Thuy, Ravi Seethamraju, Sinyeob Ahn, Tadashi Isa, Toshiya Murai.
2. 発表標題 Changes in neurochemicals of patients with depression observed using two MRS sequences at 7T.
3. 学会等名 Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	吉原 雄二郎 (Yoshihara Yujiro) (00529464)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	
研究分担者	赤坂 太 (Akasaka Thai) (00883224)	京都大学・医学研究科・特定助教 (14301)	
研究分担者	澤本 伸克 (Sawamoto Nobukatsu) (90397547)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	

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
---------	---------