

令和 6 年 5 月 14 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07423

研究課題名(和文) 異常蛋白の伝播、排出経路の解明に基づいたアルツハイマー病治療薬の開発

研究課題名(英文) Treatment for Alzheimer Disease based on Abnormal Protein Excretion and Propagation

研究代表者

伊藤 義彰 (Itoh, Yoshiaki)

大阪公立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：90265786

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：脳内の血管周囲腔はglymphatic系とも呼ばれ、Alzheimer病ではアミロイド(A β)などの分子の除去機構として機能する可能性がある。二光子顕微鏡を用いた頭窓を介したマウス大脳皮質の観察では、マウス脳表に投与されたデキストランは、時間とともに血管周囲を表面から深層へと移動した。分子量が大きくなるにつれて移動速度が低下するなど、物質移動には拡散が主たる機序とわかり、対流は計測されなかった。脳表A β 投与モデルでは、オリゴマーの移動は容易であったが、フィブリルの移動は緩徐で沈着しやすかった。アルツハイマー病の発症機序にA β の血管周囲腔拡散による排出障害が関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病の原因であるアミロイド(A β)の脳からの排出に、脳血管周囲腔におけるA β 拡散が重要であることが動物実験にて示された。排出機序として血管周囲腔の髄液対流(convection)を主たる機序とする過去の論文に対し、本研究ではデキストランを用いて拡散の存在を確認した一方、対流は観察されなかった。またA β が重合すると排出が低下し血管壁に付着しやすいことを観察、アミロイド血管症の原因や、抗A β 療法の際の副作用である血管炎症(ARIA)の原因となることを示した。

研究成果の概要(英文)：Perivascular space, also known as Glymphatic system, is regarded as a candidate mechanism involved in the transportation of large molecules including amyloid- β (A β), one of pathogens for Alzheimer disease. We observed dextran movement from the surface of the mouse cerebral cortex to the deep parenchyma through perivascular space with multi-photon microscopy under a closed cranial window. The transportation velocity was dependent on the size of dextran with no significant movement found in the largest dextran, suggesting that diffusion is the main mechanism involved. No convective flow was observed. Similarly A β is observed to travel through the perivascular space. Polymerization of A β reduced the transport speed, confirming the diffusion as the movement mechanism. The present study revealed that the perivascular system is involved in the clearance of A β as well as amyloid angiopathy, a key pathology for anti A β antibody treatment.

研究分野：Neurology

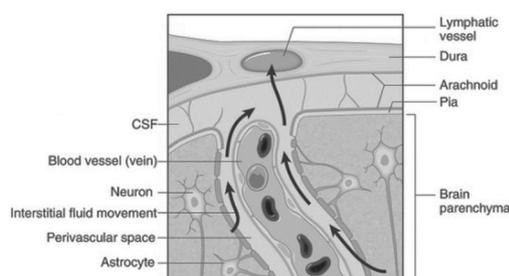
キーワード：アミロイド 血管周囲腔 glymphatic system 拡散 対流 dextran

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

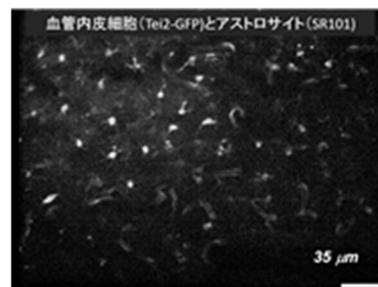
(1) このままでは 2025 年には日本人口のうち 700 万人が認知症に罹患すると予測されている。認知症の病態解明、治療法の開発は世界的な急務の課題である。その過半数を占めるアルツハイマー病の発症因子としてアミロイド (A) タウが治療標的とされ、2019 年新たな A 治療薬 aducanumab が部分的ではあるが有効性を示し急激に注目を浴びるようになった (その後 lecanemab が有効性を示し臨床使用された)。当研究室では認知症疾患センターとして臨床研究に従事し、アルツハイマー病に移行する可能性が高い軽度認知機能障害 (MCI) における A やタウ蛋白の蓄積を PiB-PET や PBB3-PET にて評価する研究を AMED アルツハイマー病プレクリニカル研究や、放射線医学総合研究所でのタウコンソーシアム研究の分担研究として行い、臨床における異常蛋白の解析に従事してきた。前述の OSAKA 変異を有する家族性アルツハイマー病の基礎、臨床研究も進行中である。

(2) A の排出経路として血管周囲腔を介した「リンパ流」Glymphatic system が注目されている (右図) 特に A は従来から、毛細血管にて脳実質から血管内に排出される経路と、血管周囲腔を伝わって髄液中に排出される経路の二つが想定されていたが、いまだに詳細は不明である。アルツハイマー病の最大のリスク遺伝子である Apo-E4 は、毛細管レベルでのアミロイドクリアランスを低下させる (J



Neurochem 2004; 89:807-11)。一方、アルツハイマー病では高率に穿通動脈から軟膜動脈にアミロイドの沈着する脳アミロイド血管症を合併することから、血管周囲を伝わるアミロイドの排出も示唆される。

(3) 我々はこれまで、Neurovascular Unit の様々な病態における役割を画像化技術にて明らかにしてきた (右図、血管周囲を取り囲むアストロサイト endfoot の *in vivo* imaging)。基礎的モデルとしては脳循環の調節 (Itoh Y, Suzuki N. J Cereb Blood Flow Metab. 2012)、エネルギー代謝の維持 (Itoh Y, Sokoloff L et.al. PNAS. 2003)、シナプス伝導性の調節、血管の新生 (Itoh Y. Brain Res. 2011 ;1406:74) などを報告してきた。また臨床的には、こうした概念が脳梗塞などの脳卒中、高血圧性脳症、子癇、白質脳症、脱髄疾患などの病態に関与していることを解明してきた。



2. 研究の目的

こうしたニューロンの活動と脳血管系のダイナミックな関係を明らかにしてきた研究経験・知識と技術力を背景に、本研究では、中枢神経系における A の生成、脳組織液への排出、局所の重合・集積、毛細血管でのクリアランスなどを評価する。またそれらを調節する因子を検討し、アミロイドの沈着を抑制する方法を探索する。また病的には辺縁系から大脳皮質へと病巣が進展することが知られているが、局所で産生された A やタウ蛋白がどのように脳内に伝播していくのかを *in vivo* 画像化によって解明していこうと考えた。

3. 研究の方法

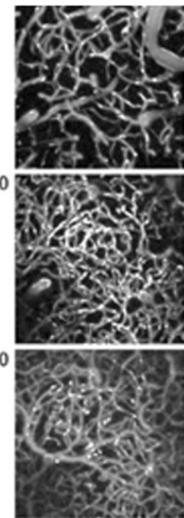
(1) 光学系：脳内の異常蛋白の描出には、現有のニコン社製高速多光子共焦点レーザーシステム A1R MP+1080 を用いる。このシステムでは超高感度 GaAsP NDD を用いて、頭窓下に脳表から深部 1200 μm までを観察することができるため、海馬錐体細胞周辺までを可視化することができる。また血管系を空間の指標に用いることで約一か月間、繰り返し同じひとつひとつのニューロンを追跡できる（右図、大脳皮質深部の血管 in vivo イメージング）。

頭窓の作成および長期間にわたる in vivo の大脳皮質の観察は我々の研究室では数多くの成果を発表してきている（Sekiguchi Y, et al. J Cereb Blood Flow Metab 2014;34:1761-70 など）。蓄積したアミロイド蛋白およびタウ蛋白の検出には methoxy-X04 や thiazin red などの蛍光色素や PBB3 などの PET トレーサーを用いる。これらのトレーサーは脳内移行が良好で標的への選択性も高い。また繰り返し投与し標的物質の増減や移動をトレースすることができる。また周囲のニューロンやミクログリア、アストロサイトの変化を同時に画像化することも可能である。またアミロイド 自体は蛍光を有するため、凝集すればトレーサーがなくとも可視化は可能である。

0-100 脳表からの深さ (μm)

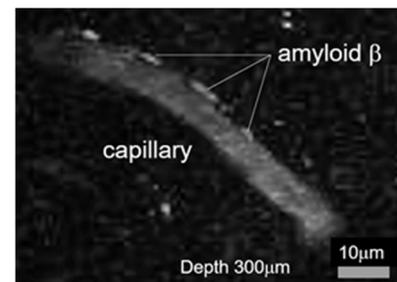
100-300

300-500



(2) 血管周囲リンパ流 Glymphatic Flow の測定方法：血管周囲のリンパ流の同定・描出には蛍光標識 dextran を用いる。これにより脳実質から血管周囲への移行、さらに脳表への排出が測定でき、これを経時的に測定することでリンパ流の方向、動脈・静脈選択性、拡散と対流の区別などが可能となり、脳実質の蛋白質の排泄経路を明らかにすることができる。また逆に脳表から脳実質に流入する経路は、標識物質を脳表へ滴下したり大槽内へ注入したりした後で血管周囲および実質への移行を評価する。

(3) A クリアランスの測定方法：当研究室では、すでにプレリミナリーな検討を始めている。まずイソフルラン麻酔下で雄性 C57/BL6 マウスの左側頭頂部の頭皮を切除し頭骨(径 3.5mm)を除去した。A の追跡として、脳表に HiLyte488-A 1-42(Anaspec)を滴下し、その後カバークラスによって閉鎖頭窓を作製した。早期相の血管および後期相のアストロサイトの描出には SR101(Dojindo) をマウス腹腔に投与した。こうした処置後に多光子顕微鏡による脳微小血管周囲の反復イメージングを行ったところ、画像化 30 分ですでに A が血管周囲腔に豊富に沈着している様子を捉えることに成功した。



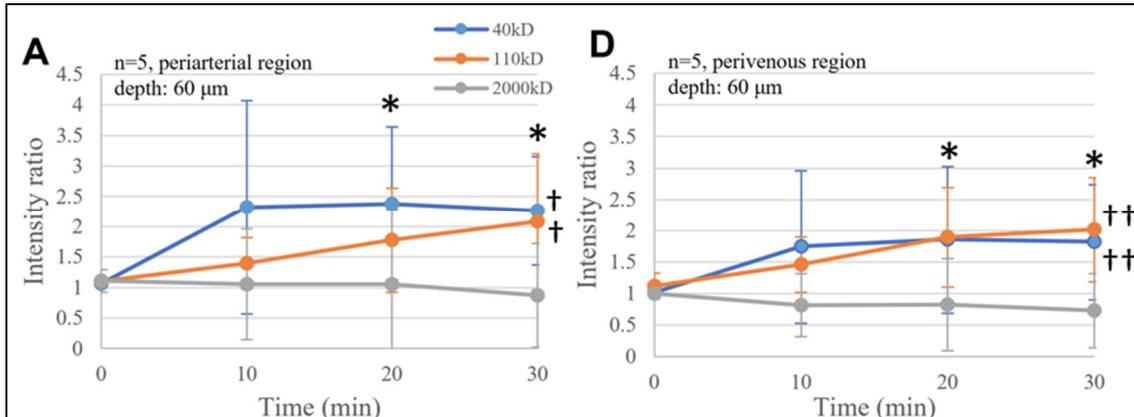
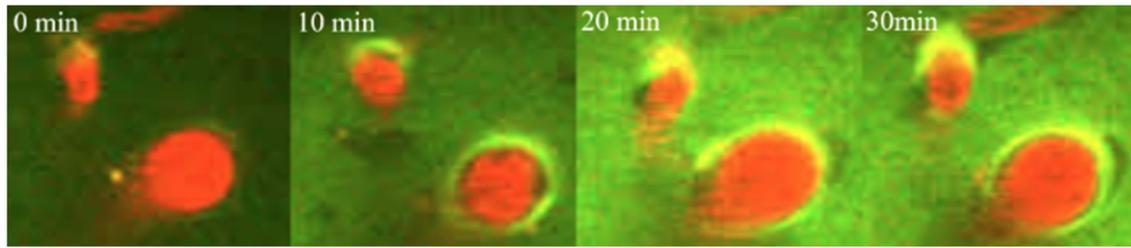
これにより脳表から脳深部へタンパク質を運ぶ経路が明らかとなったが、生理的・病的過程ではニューロンにて生成された A が脳実質の間質液を介して血管周囲へ運ばれ、脳表から排出されると考えられている。こうした流れを明らかにするためには、脳実質への注入や過剰に A を産生するマウスでの A の動態、排泄を測定する必要がある。

また髄液、血管周囲液、組織液の相互の流入を明らかにするためには、脳室内へのトレーサー投与（側脳室に 33GA 針を刺入し、シリンジポンプで 200nl/min でトレーサーを注入、同時に大槽から同速度で髄液を吸引する）や大槽注入（大槽に 33GA 針を刺入し、2 $\mu\text{l}/\text{min}$ で 5 分間注入する）などの方法を検討する（Iliff JJ. Sci Transl Med 2012;4:147）。

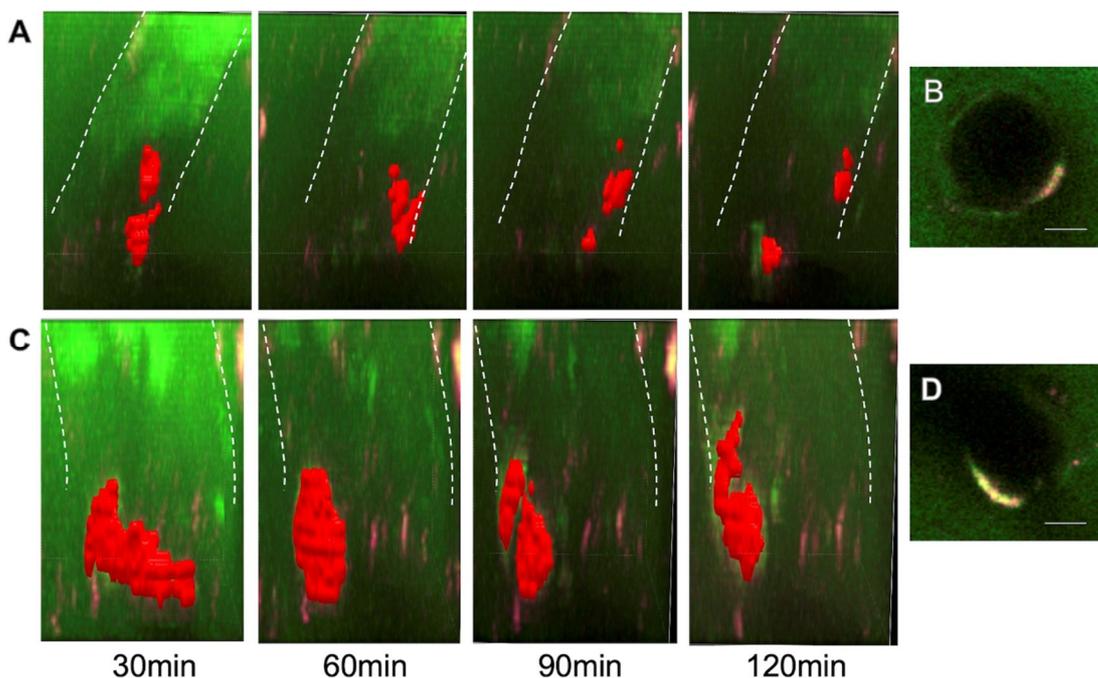
4. 研究成果

(1) デキストラン注入群では、時間経過とともにデキストランが血管周囲を表層から深層へと

移動の様子が測定直後から観察できた。動脈と静脈で血管周囲のデキストランの動態に時間的な遅延はなく、脳実質でも同様の変化が見られた。また分子量が大きくなるにつれて移動は遷延した。血管周囲腔の分子の移動は主に拡散によるもので、有意な対流は観察されなかった。拡散速度は分子量の平方根に反比例することが知られており、血管周囲のデキストランの移動には対流ではなく拡散が主たる機序であることが示唆された(Tanaka et al., IJMS 2024)。



(2) 脳表 A 投与モデルでは、投与 30 分より穿通動脈/静脈の周囲には A の凝集体を認め、形態、大きさを変え、結合/解離しながら緩徐に移動するのが観察された。A オリゴマーは容易に移動し、結合/解離も活発も認めたと、A フィブリルの移動は相対的に緩徐であった。脳実質の毛細血管周囲への A の集積は 50, 100, 150 μm いずれの深度でも認められ、時間とともに有意に集積は増加した。大脳皮質上に灌流された A が貫通血管を通じて毛細血管周囲実質に輸送される可能性があることを報告した(Hasegawa et al., IJMS 2022)。



(3) 今回の研究では、アルツハイマー病の発症機序、治療における重要な知見が得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11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 Tanaka Marie, Hirayoshi Yoko, Minatani Shinobu, Hasegawa Itsuki, Itoh Yoshiaki | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 Diffusion Mediates Molecular Transport through the Perivascular Space in the Brain | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 2480 ~ 2480 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms25052480 | 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 Takita Hirotaka, Doishita Satoshi, Yoneda Tetsuya, Tatekawa Hiroyuki, Abe Takato, Itoh Yoshiaki, Horiuchi Daisuke, Tsukamoto Taro, Shimono Taro, Miki Yukio | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Correlation between Phase-difference-enhanced MR Imaging and Amyloid Positron Emission Tomography: A Study on Alzheimer's Disease Patients and Normal Controls | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences | 6. 最初と最後の頁 67 ~ 78 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2021-0123 | 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 Hasegawa Itsuki, Hirayoshi Yoko, Minatani Shinobu, Mino Toshikazu, Takeda Akitoshi, Itoh Yoshiaki | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 In Vivo Dynamic Movement of Polymerized Amyloid in the Perivascular Space of the Cerebral Cortex in Mice | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 6422 ~ 6422 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23126422 | 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 Takeda Akitoshi, Minatani Shinobu, Ishii Akira, Matsuo Takashi, Tanaka Masaaki, Yoshikawa Takahiro, Itoh Yoshiaki | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Impact of depression on mental fatigue and attention in patients with multiple sclerosis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders Reports | 6. 最初と最後の頁 100143 ~ 100143 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jadr.2021.100143 | 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 Senda M., Ishii K., Ito K., Ikeuchi T., Matsuda H., Iwatsubo T., Iwata A., Ihara R., Suzuki K., Kasuga K., Ikari Y., Niimi Y., Arai H., Tamaoka A., Arahata Y., Itoh Y., Tachibana H., Ichimiya Y., Washizuka S., Odawara T., Ishii K., Ono K., Yokota T., Nakanishi A., Matsubara E., Mori H., Shimada H. | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 A Japanese Multicenter Study on PET and Other Biomarkers for Subjects with Potential Preclinical and Prodromal Alzheimer's Disease | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The Journal Of Prevention of Alzheimer's Disease | 6. 最初と最後の頁 1~8 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14283/jpad.2021.37 | 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 Mino Toshikazu, Sakaguchi Hiroka, Hasegawa Itsuki, Takeda Akitoshi, Yoshizaki Takahito, Abe Takato, Itoh Yoshiaki | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 Multiple Cerebral Infarctions Accompanied by Subcortical and Subarachnoid Hemorrhaging in Bilateral Border Zone Areas in a Patient with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Internal Medicine | 6. 最初と最後の頁 891~895 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.7999-21 | 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 Sakaguchi Hiroka, Hasegawa Itsuki, Minatani Shinobu, Miyazawa Naotaka, Okamoto Kosuke, Mino Toshikazu, Takeda Akitoshi, Hatsuta Hiroyuki, Yoshizaki Takahito, Abe Takato, Kondo Yasufumi, Yoshida Kunihiro, Itoh Yoshiaki | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Progression of cortical dysfunction in CSF1R related leukoencephalopathy detected using single photon emission computed tomography | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 369~375 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ncn3.12525 | 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 Miyazawa Naotaka, Hasegawa Itsuki, Mino Toshikazu, Takeda Akitoshi, Hatsuta Hiroyuki, Yoshizaki Takahito, Takao Masaki, Itoh Yoshiaki | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Case of cortical superficial siderosis presenting with corticobasal syndrome | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 95~97 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ncn3.12572 | 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 Willemijn J. Jansen, Olin Janssen, Betty M. Tijms, Yoshiaki Itoh, Shinobu Minatani, Akitoshi Takeda et al. | 4. 巻 79 |
| 2. 論文標題 Prevalence Estimates of Amyloid Abnormality Across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 JAMA Neurol | 6. 最初と最後の頁 228 ~ 243 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaneurol.2021.5216 | 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 Takahito Yoshizaki, Shinobu Minatani, Hiroto Namba, Akitoshi Takeda, Joji Kawabe, Hideko Mizuta, Yasuhiro Wada, Aya Mawatari, Yasuyoshi Watanabe, Hitoshi Shimada, Makoto Higuchi, Yoshiaki Itoh. | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Tau accumulates differently in four subtypes of Alzheimer's disease | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 231 ~ 238 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ncn3.12715 | 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 Kosuke Okamoto, Akitoshi Takeda, Hiroyuki Hatsuta, Terunori Sano, Masaki Takao, Masahiko Ohsawa, Yukio Miki, Kazuo Nakamichi, Yoshiaki Itoh. | 4. 巻 43 |
| 2. 論文標題 An autopsy case of progressive multifocal leukoencephalopathy with massive iron deposition in juxtacortical lesions | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Neuropathology | 6. 最初と最後の頁 396 ~ 402 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12898 | 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 - |

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yoshiaki Itoh |
| 2. 発表標題 Microcirculatory Disturbance in Dementia |
| 3. 学会等名 The 12th World Congress for Microcirculation (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Marie TANAKA, Itsuki HASEGAWA, Yoko HIRAYOSHI, Shinobu MINATANI, Akitoshi TAKEDA, Yoshiaki ITOH |
| 2. 発表標題 Perivascular Flow Dynamics studied with Two Photon Microscopy. |
| 3. 学会等名 BRAIN&BRAIN PET2022 (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田中眞梨江, 長谷川樹, 平良庸子, 皆谷忍, 武田景敏, 伊藤義彰. |
| 2. 発表標題 Perivascular Flow Dynamics revealed with Two Photon Microscopy |
| 3. 学会等名 第47回日本微小循環学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 外川啓介, 皆谷忍, 田中眞梨江, 難波広人, 長谷川樹, 三野俊和, 武田景敏, 東山滋明, 川邊譲治, 伊藤義彰. |
| 2. 発表標題 アルツハイマー病患者と健常者における11C-PiBと18F-PiB-PETイメージングの比較 |
| 3. 学会等名 第65回日本脳循環代謝学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 難波広人, 武田景敏, 皆谷忍, 東山滋明, 河邊譲治, 伊藤義彰. |
| 2. 発表標題 非典型アルツハイマー病の診断における脳血流SPECT検査の有用性 |
| 3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 留永嵩文, 難波広人, 武田景敏, 長谷川樹, 三野俊和, 松原知康, 初田裕幸, 東山滋明, 河邊讓治, 伊藤義彰. |
| 2. 発表標題 剖検にてTDP-43蓄積を認めた大脳皮質基底核症候群の1例 |
| 3. 学会等名 日本神経学会第123回近畿地方会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 長谷川樹, 田中眞梨江, 平良庸子, 皆谷忍, 武田景敏, 伊藤義彰 |
| 2. 発表標題 Glymphatic system を介したアミロイド重合体oligomer/fibrilの輸送についての検討 |
| 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 宮澤直高, 武田景敏, 坂口裕香, 岡本光佑, 田上瑞記, 本田茂, 伊藤義彰 |
| 2. 発表標題 MOG抗体関連疾患の臨床像 |
| 3. 学会等名 第118回日本内科学会講演会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 武田景敏, 水田秀子, 皆谷忍, 東山滋明, 川邊讓治, 伊藤義彰 |
| 2. 発表標題 口ゴベニック型進行性失語症の髄液バイオマーカーとPET所見の関連 |
| 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 青原健太, 木村裕子, 武田景敏, 井上直人, 市川佳誉, 泉谷康宏, 西野一三, 伊藤義彰. |
| 2. 発表標題 FHL1遺伝子変異を伴う筋原線維性ミオパチーにより四肢筋力低下の自覚なく呼吸不全を来した1例 |
| 3. 学会等名 日本神経学会第119回近畿地方会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 武田景敏, 難波広人, 皆谷忍, 水田秀子, 東山滋明, 川邊謙治, 伊藤義彰 |
| 2. 発表標題 失語症状で発症したレビー小体型認知症の一例 |
| 3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計6件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 鈴木則宏 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 総合医学社 | 5. 総ページ数 456 |
| 3. 書名 最新主要文献とガイドラインでみる 脳神経内科学レビュー 2022-'23 | |

| | |
|-------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 協和企画 | 5. 総ページ数 299 |
| 3. 書名 脳卒中治療ガイドライン2021 | |

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 鈴木則宏 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 中外医学社 | 5. 総ページ数 340 |
| 3. 書名 Annual Review 神経 2023 | |

| | |
|-------------------------|------------------|
| 1. 著者名 福井 次矢 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 医学書院 | 5. 総ページ数 2208 |
| 3. 書名 今日の治療指針 2023年版 | |

| | |
|---------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 木村和美 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 中外医学社 | 5. 総ページ数 386 |
| 3. 書名 脳卒中治療Controversy | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 最新ガイドラインに基づく 神経疾患 診療指針 2023-'24 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 総合医学社 | 5. 総ページ数 588 |
| 3. 書名 最新ガイドラインに基づく神経疾患診療指針2023-'24 | |

〔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 | 木村 裕子 (Kimura Hiroko) (20815394) | 大阪市立大学・大学院医学研究科・後期臨床研究医 (24402) | |
| 研究分担者 | 三野 俊和 (Mino Toshikazu) (60597566) | 大阪公立大学・大学院医学研究科・講師 (24405) | |
| 研究分担者 | 武田 景敏 (Takeda Akitoshi) (90445015) | 大阪公立大学・大学院医学研究科・講師 (24405) | |

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 |
|---------|---------|
| | |