

平成 30 年 6 月 9 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462163

研究課題名(和文) 脳血管周皮細胞の活性酸素生成酵素Nox4に着目した高血圧性脳出血の発症機序の研究

研究課題名(英文) Pathogenic mechanism of spontaneous hypertensive intracerebral hemorrhage focused on ROS-producing enzyme Nox4 expressed in brain microvascular pericytes

研究代表者

脇坂 義信 (Wakisaka, Yoshinobu)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：50631694

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：脳血管周皮細胞は血液脳関門の維持に重要な役割を果たす。脳血管周皮細胞に活性酸素生成酵素Nox4が過剰に発現した高齢マウスでは、アンジオテンシンIIによる高血圧性脳出血モデル作成には成功しなかった。しかし脳血管周皮細胞ではアンジオテンシンIIによる刺激でNox4発現が亢進すること、Nox4発現亢進により血液脳関門の破綻と強く関連するNF- κ BとMMP-9の発現と活性化が亢進することを見いだした。そのため脳血管周皮細胞のNox4が脳血管構築を破壊し脳出血に至る可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Brain microvascular pericytes plays a pivotal role in blood-brain barrier (BBB) maintenance. We did not succeed in developing spontaneous intracerebral hemorrhage model through angiotensin II-mediated hypertension in aged mice with overexpression of Nox4, an enzyme producing reactive oxygen species, in pericytes. However, we found that 1) Nox4 expression was upregulated through angiotensin II stimulus in cultured brain pericytes, and that 2) Nox4 overexpression in cultured brain pericytes upregulated expression and activity of NF κ B and MMP-9, both of which are highly associated with BBB breakdown. Our results may indicate that Nox4 upregulation in brain pericytes could be one of possible mechanism for hypertensive intracerebral hemorrhage.

研究分野：脳血管障害

キーワード：脳出血 脳卒中 高血圧 酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳出血の主要な原因は高血圧による脳細小血管の破綻である。しかし降圧療法の普及にも関わらず、高血圧性脳出血の発症患者は近年増加してきている。高血圧性脳出血の機能予後・生命予後は不良であるため、脳出血の発症予防が重要な課題となっているが、降圧療法以外に有効な予防法はない。新たな予防法の確立のためには、高血圧性脳出血の詳細な発症メカニズムの解明が必要である。

(2) 脳細小血管は内腔を一層の血管内皮細胞が覆い、その基底膜側から周皮細胞が裏打ちし、さらに血管周囲に細胞外基質が包囲して血管は構造的に安定する。周皮細胞は全身の臓器の中で脳に最も多く存在する。脳血管の特徴は、物質の透過性を厳密に制限する血液脳関門(Blood brain barrier: BBB)が存在することであり、周皮細胞は脳血管においてBBBを構成するとともに、BBBの構造保持や血管透過性の調節に重要な役割を果たしている。この透過性の調節は周皮細胞で産生される種々のサイトカインを介して、血管内皮細胞や周皮細胞のマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-9の産生を誘導し、細胞外基質の分解を制御することで行われている。また脳血管周皮細胞の生存には、周皮細胞上の血小板由来成長因子(platelet-derived growth factor: PDGF)に対する受容体(PDGF α R)を介したシグナル伝達が重要な役割を担っており、周皮細胞の脱落が血管透過性の亢進に関与している。

(3) これまで脳出血の詳細な発症メカニズムが解明されていない理由として、脳出血を発症する動物モデルがなかったことが挙げられる。我々は慢性高血圧下にアンジオテンシン(Ang)-IIにより急速に血圧を上昇させることで、ヒトでの脳出血好発部位(基底殻など)に脳出血を発症するモデルを野生型マウスを用いて開発した(Wakisaka Y, et al. J Cereb Blood Flow Metab 2010)。また、活性酸素を消去する酵素であるsuperoxide dismutase (SOD)の発現を抑制したマウスに対して脳出血モデルを作成することで、脳出血の発症にAng-II由来の活性酸素生成酵素(NADPH oxidase: Nox)の活性亢進と活性酸素レベルの上昇が関与すること、脳出血の発症に脳内のNox4発現亢進が関連すること、脳出血の発症にMMP-9発現/活性亢進が関連することが見いだした(Wakisaka Y, et al. Stroke 2010)。

(4) また脳血管周皮細胞の減少によりマウスでは胎仔期に脳出血死することが知られている。そして糖尿病性網膜症では、網膜毛細血管の周皮細胞内での活性酸素レベル上昇により、周皮細胞がアポトーシスを起こすこと、血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の発現増

加を介してMMP-9の発現/活性を亢進させることにより毛細血管構築が破綻することが動物モデルで報告されている。

(5) しかし高血圧性脳出血の発症に脳血管周皮細胞の細胞数減少か否か、また脳血管周皮細胞でのNox4の役割とともにNox4による活性酸素生成が脳出血発症に関連するか全く不明であった。

2. 研究の目的

(1) 脳血管周皮細胞の細胞数を減少させた遺伝子改変マウスとその正常対照マウスを用いて、慢性高血圧下にAng-IIによる急速な血圧上昇を組み合わせた脳出血発症モデルを作成し、周皮細胞数の減少と脳出血の発症率・脳出血量・BBB構築の変化の関連を検討する。さらに正常対照マウスにて、血圧上昇刺激による活性酸素レベルと周皮細胞喪失の有無をも検討する。

(2) 脳血管周皮細胞によるNox4を過剰発現するマウスを用いて脳出血発症モデルを作成し、Nox4過剰発現により脳出血発症にどのような影響があるのかを検討する。また脳出血の発症に関連している可能性があるVEGFとMMP-9のシグナル経路に着目して検討を行う。

(3) Nox4を過剰発現させた培養脳血管周皮細胞を用いて、Nox4による活性酸素生成が、脳血管周皮細胞の喪失に関わる細胞内シグナル伝達に及ぼす影響を検討する。

3. 研究の方法

(1) 使用するマウス:

脳血管周皮細胞の生存に関与する血小板由来成長因子(platelet-derived growth factor: PDGF)受容体のヘテロ欠損マウスとその正常対照マウスを用いた。またTie2プロモーターを用いて血管内皮細胞特異的にヒトNox4を過剰発現させたマウスと正常対照マウスを用いた。

(2) 高血圧性脳出血モデルの作製:

上述のマウスに対して、L-NAME(一酸化窒素合成酵素阻害薬)内服(100mg/kg/日)とAng-II皮下灌流(1500ng/kg/min)により慢性高血圧(収縮期血圧160mmHg前後)とする。慢性高血圧作成7日後より、Ang-II(0.5 μ g/g)皮下注(2回/日、連日、最長3週間)により一過性の急性高血圧(収縮期血圧230mmHg前後)を誘導し、脳出血モデルを作成する。PDGF α R発現抑制マウス、Nox4過剰発現マウス、またそれぞれの正常対照マウス(野生型マウス)に対して、コントロール群、慢性高血圧群、慢性高血圧+急性高血圧群の3群を作成する。

(3) 脳出血発症率、出血量、血圧の評価：
マウスの神経症状発症の有無を、慢性高血圧作成開始 4 週間後まで追跡する。神経症状が発症した時点で、また神経症状未発症の場合は第 28 日目に、マウス脳切片を作成し、脳出血無と脳出血量を評価する。各群のマウスに対してマウス尾動脈を用いて非観血的に血圧を測定する。

(4) 活性酸素レベルの評価：
上記マウスの各群の脳ホモジェネートサンプルに対して、ルシジェニン化学発光法を使用して活性酸素レベルを測定する。

(5) BBB 破綻、血管周囲細胞外基質分解、周皮細胞喪失の評価：
BBB を構成する血管内皮を互いに密に接合させている tight-junction 蛋白(occludin、ZO-1)の発現を、免疫組織染色および脳組織より調整した蛋白質を用いた Western blot などにより評価する。また血管周囲細胞外基質を分解する MMP-9 の発現と活性を gel zymography と *insitu* zymography を使用して評価する。そして血管周皮細胞の数や分布、アポトーシスの有無についても病理組織学的に評価する。

(6) 培養細胞を用いた検討：
アデノウイルスを用いてヒト Nox4 を培養脳周皮細胞に過剰発現させ、細胞内シグナル伝達の変化や蛋白質の発現変化について、定量 PCR や Western Blot により検討する。蛋白質の細胞内局在については免疫細胞染色にて評価する。そして培養細胞での活性酸素レベルはルシジェニン化学発光法を使用して評価する。

4. 研究成果

(1) L-NAME による一酸化窒素産生阻害はこれまで血管内皮障害モデルとして頻用されてきている。脳血管周皮細胞の障害に焦点を当てる目的に、PDGF 受容体のヘテロ欠損マウスとその正常対照マウス(8 ヶ月齢, 雄, それぞれ n=8)に対して L-NAME の投与を行わずに、Ang-II 皮下灌流のみを開始したところ、既報と同様に開始 3-4 日目までには収縮期血圧はそれぞれのマウス群で 100mmHg 前後から 160mmHg 前後まで上昇した。その後慢性高血圧作成 7 日目より一過性の高血圧を誘発するために Ang-II を皮下投与した。当初は既報と同様に収縮期血圧 230mmHg 前後まで上昇することを期待していたが、収縮期血圧は 180mmHg 前後までしか上昇を示さなかった。また慢性高血圧作成開始 4 週間後まで 3 週間連続 Ang-II を皮下投与したが、他覚的に明らかな神経症状を示さなかった。4 週経過後に安楽死処置後に脳を摘出して観察したが明らかな脳出血の発症を認めなかった。そこ

で次に慢性高血圧を誘導する際に L-NAME の投与を組み合わせた。その結果、Ang-II 皮下灌流と L-NAME 内服開始 3-4 日後までに収縮期血圧はそれぞれのマウス群で 100mmHg 前後から 170mmHg 前後まで上昇した。その後慢性高血圧作成 7 日後より Ang-II 皮下注により一過性高血圧を誘導したところ、収縮期血圧は一過性に 220-250mmHg 前後までの上昇を認めた。これらの処置により PDGF 受容体のヘテロ欠損マウスは 8 匹中 2 匹に、また正常対照マウスにても 8 匹中 2 匹に肉眼的に明らかな脳出血の発症を認めた。しかし脳出血発症率には差を認めなかったため、脳血管周皮細胞の減少のみが脳出血発症に関連している可能性は低いこと、また脳出血発症には血管内皮細胞の障害が関連していることが示唆された。

(2) 脳血管内皮での Nox4 が脳出血の発症に関連するかを検討する目的に、血管内皮細胞特異的にヒト Nox4 を過剰発現させたマウスと正常対照マウス(24 ヶ月齢, 雄, それぞれ n=8)に対して脳出血発症モデルの作成を試みた。人では脳出血は高齢者に多いため、脳出血発症が顕在化することを期待して高齢マウスを用いた。Ang-II 皮下灌流と L-NAME 内服により収縮期血圧はそれぞれのマウス群で 100mmHg 前後から 180mmHg 前後まで上昇した。しかし血圧の上昇のみならず全身浮腫をもきたし、薬剤投与と開始 7 日目までに多くのマウスが死亡した。解剖で肉眼的に明らかな脳出血を認めない一方で、多くのマウスで心肥大と腹水を認めた。そのため Ang-II 皮下灌流と L-NAME の内服により高齢マウスでは、脳出血の発症前に心不全または腎不全で死亡する可能性が示唆された。高齢の Nox4 過剰発現マウスに対して既報と同様の方法で脳出血を誘発させることは困難と判断した。

(3) ヒト脳血管周皮細胞には NADPH oxidase ファミリーのうち、Nox4 が優勢に発現しており、同細胞の膜分画は NADH または NADPH 存在下で活性酸素の一種であるスーパーオキシドの生成を認めた。スーパーオキシドの生成は Nox の阻害薬(diphenyleneiodonium)で抑制されたが、他のスーパーオキシド生成源の阻害薬では抑制されなかった。周皮細胞は Ang-II 受容体が発現しており、Ang-II の添加により Nox4 の発現が増加した。RNAi により Nox4 の発現を抑制すると活性酸素の生成は著明に減少した。そのため Nox4 はヒト脳血管周皮細胞の主要なスーパーオキシド生成酵素であり、Ang-II により Nox4 の発現が調整されていることが示唆された。

(4) アデノウイルスを用いて培養周皮細胞に Nox4 を過剰発現させると、対照細胞と比較しての BBB 破綻に強く関連する MMP-9 の遺伝子発現亢進とともに MMP-9 活性が亢進する

こと、Nox4 阻害薬 (VAS2870, 10 μM; GKT137831, 10 μM) の投与で MMP-9 活性が有意に抑制された。MMP-9 発現と活性を調節する因子を検討したところ、Nox4 過剰発現培養周皮細胞では対照細胞と比較して、NF-κB のリン酸化の亢進を認めた。そのため脳血管周皮細胞において Nox4 の発現が亢進することにより、NF-κB および MMP-9 の活性化を介して BBB の破綻を増強することが示唆された。この一連のメカニズムが高血圧性脳出血の発症に関連することが期待された。

(5) 上記の結果から、脳血管周皮細胞数の減少は高血圧性脳出血の発症には関連する可能性は低いこと、また脳血管周皮細胞での Nox4 過剰発現により NF-κB および MMP-9 の活性化を介して BBB の破綻を増強させ、ひいては脳出血に結びつく可能性があることが示唆された。Nox4 は脳出血発症を予防するためのターゲットとなり得る可能性が考えられた。

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 17 件)

Ago T, Matsuo R, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, Kitazono T, Kamouchi M: Insulin resistance and clinical outcomes after acute ischemic stroke. *Neurology* 90(17): e1470-e1477, 2018 (査読有り) DOI: 10.1212/WNL.0000000000005358
Shono Y, Sugimori H, Matsuo R, Fukushima Y, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kamouchi M, Kitazono T: Safety of antithrombotic therapy for patients with acute ischemic stroke harboring unruptured intracranial aneurysm. *Int J Stroke*. in press, 2018 (査読有り) DOI: 10.1177/1747493018765263
Matsuo R, Tamaguchi Y, Matsushita T, Hata J, Kiyuna F, Fukuda K, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kitazono T, Kamouchi M: Association between onset-to-door time and clinical outcomes after ischemic stroke. *Stroke*, 48(11):3049-3056, 2017 (査読有り) DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018132.
Kiyohara T, Mizoguchi T, Kuroda J, Wakisaka Y, Irie A, Kitaoka C, Fujisaki K, Nakamura U, Tsuruya K, Kitazono T, Ago T: Repeated paradoxical brain infarctions in a patient on self-managed home hemodialysis using a long-term indwelling catheter. *J Stroke Cerebrovasc*. 26(9): e183-e185, 2017 (査読有り) DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017

.06.004.

Tachibana M, Ago T, Wakisaka Y, Kuroda J, Shijo M, Yoshikawa Y, Komori M, Nishimura A, Makihara N, Nakamura K, Kitazono T: Early reperfusion after brain ischemia has beneficial effects beyond rescuing neurons. *Stroke* 48(8): 2222-2230, 2017 (査読有り) DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016689.
Wakisaka Y, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, Kitazono T, Kamouchi M, Ago T: Adverse influence of pre-stroke dementia on short-term functional outcomes in patients with acute ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis*. 43(1-2): 82-89, 2017 (査読有り) DOI: 10.1159/000453625.
Ishikawa H, Wakisaka Y, Matsuo R, Makihara N, Hata J, Kuroda J, Ago T, Kitayama J, Nakane H, Kamouchi M, Kitazono T: Influence of statin pretreatment on initial neurological severity and short-term functional outcome in acute ischemic stroke patients: the Fukuoka Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis*. 42(5-6): 395-403, 2016 (査読あり) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27376661>
Matsuo R, Ago T, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, Kuwahiro T, Kitazono T, Kamouchi M: Plasma C-reactive protein and clinical outcomes after acute ischemic stroke: a prospective observational study. *PLoS One*. 11(6) e0156790, 2016 (査読有り) DOI: 10.1371/journal.pone.0156790.
Nishimura A, Ago T, Kuroda J, Arimura K, Tachibana M, Nakamura K, Wakisaka Y, Sadoshima J, Iihara K, Kitazono T: Detrimental role of pericyte Nox4 in the acute phase of brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 36(6): 1143-1154, 2016 (査読有り) DOI: 10.1177/0271678X15606456
Nakamura K, Arimura K, Nishimura A, Tachibana M, Yoshikawa Y, Makihara N, Wakisaka Y, Kuroda J, Kamouchi M, Ooboshi H, Kitazono T: Possible involvement of basic FGF in the upregulation of PDGFR in pericytes after ischemic stroke. *Brain Res*. 1630:98-108, 2016 (査読有り) DOI: 10.1016/j.brainres.2015.11.003.
Kuroda J, Ago T, Nishimura A, Nakamura K, Matsuo R, Wakisaka Y, Kamouchi M, Kitazono T: Nox4 is a major source of superoxide production in human brain pericytes. *J Vasc Res*. 51(6): 429-438, 2014 (査読有り) DOI:

10.1159/000369930.
Irie F, Kamouchi M, Hata J, Matsuo R, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kitazono T: Sex differences in short-term outcomes after acute ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Stroke*. 46(2) 471-476, 2015 (査読有り) DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006739.
Makihara N, Arimura K, Ago T, Tachibana M, Nishimura A, Nakamura K, Matsuo R, Wakisaka Y, Kuroda J, Sugimori H, Kamouchi M, Kitazono T: Involvement of platelet-derived growth factor receptor in fibrosis through extracellular matrix protein production after ischemic stroke. *Exp Neurol*. 264:127-134, 2015 (査読有り) DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.12.007
Matsuo R, Kamouchi M, Fukuda H, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kitazono T: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for ischemic stroke patients over 80 years old; the Fukuoka Stroke Registry. *PLoS One* 9(10): e110444, 2014 (査読有り) DOI: 10.1371/journal.pone.0110444.
Wakisaka Y, Ago T, Kamouchi M, Kuroda J, Matsuo R, Hata J, Gotoh S, Isomura T, Awano H, Suzuki K, Fukuda K, Okada Y, Kiyohara Y, Ooboshi H, Kitazono T: Plasma S100A12 is associated with functional outcome after ischemic stroke: Research for Biomarkers in Ischemic Stroke. *J Neurol Sci* 340(1-2): 75-79, 2014 (査読有り) DOI: 10.1016/j.jns.2014.02.031
Matsuo R, Ago T, Hata J, Kuroda J, Wakisaka Y, Sugimori H, Kitazono T, Kamouchi M: Impact of the 1425G/A polymorphism of PRKCH on the recurrence of ischemic stroke: Fukuoka Stroke registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 23(6): 1356-1361, 2014 (査読有り) DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.11.011
Matsuo R, Kamouchi M, Ago T, Hata J, Shono Y, Kuroda J, Wakisaka Y, Sugimori H, Kitazono T: Thrombolytic therapy with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in Japanese older patients with acute ischemic stroke: Fukuoka Stroke Registry. *Geriatr Gerontol Int*. 14(4): 954-959, 2014 (査読有り) DOI: 10.1111/ggi.12205.

[学会発表](計 8 件)

Wakisaka Y, Matsuo R, Kuroda J, Ago T,

Kamouchi M, Kitazono T: Influence of pre-stroke cholinesterase inhibitor treatment on short-term functional outcome in acute ischemic stroke patients with pre-stroke dementia. 8th Korena-Japan Joint Stroke Conference, 2017 年 10 月, 新潟

脇坂義信, 松尾龍, 黒田淳哉, 吾郷哲朗, 鴨打正浩, 北園孝成: 認知症を合併した脳梗塞患者の病態と機能転帰. 第 26 回日本脳ドック学会総会, 2017 年 6 月, 福岡(招待口演)

脇坂義信, 松尾龍, 黒田淳哉, 吾郷哲朗, 鴨打正浩, 北園孝成: 血小板低値と脳梗塞後の重篤な出血性合併症また短期・長期予後との関連. 第 11 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム, 2017 年 1 月, 東京(招待口演)

脇坂義信, 笠原直子, 吾郷哲朗, 立花正輝, 古森元浩, 芝原友也, 黒田淳哉, 松尾龍, 福永浩司, 北園孝成: 新規認知症薬候補薬(SAK3: T型電位依存性Ca²⁺チャネル活性化薬)による脳梗塞縮小効果. 第 59 回日本脳循環代謝学会学術集会, 2016 年 11 月, 徳島

Wakisaka Y, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, Ago T, Kamouchi M, Kitazono T:

Pre-stroke dementia is associated with poor functional outcome after acute ischemic stroke. International Stroke Conference 2016, 2016 年 2 月, LA, USA
脇坂義信, 松尾龍, 秦淳, 黒田淳哉, 吾郷哲朗, 鴨打正浩, 北園孝成: 認知症患者での脳梗塞発症前血糖管理状態と機能予後の関連. 第 34 回日本認知症学会学術集会. 2015 年 10 月, 青森

脇坂義信, 吾郷哲朗, 松尾龍, 秦淳, 鴨打正浩, 北園孝成: 認知症と脳梗塞急性期神経学的重症度および機能転帰の関連. 第 57 回日本老年医学会学術集会. 2015 年 6 月, 横浜

脇坂義信, 吾郷哲朗, 松尾龍, 秦淳, 鴨打正浩, 北園孝成: 認知症患者のける脳梗塞発症前のドネペジル塩酸塩内服と入院時神経学的重症度に関する検討. 第 56 回日本老年医学会学術集会. 2014 年 6 月, 福岡

[図書](計 8 件)

脇坂義信: 急性期脳梗塞モデル 1. 動物モデル(げっ歯類), 脳卒中病態学のすずめ, 下畑享良編, 東京, 南山堂, pp177-185, 2018

脇坂義信, 北園孝成: 脳梗塞一次・二次予防と降圧薬療法の進歩. 分子脳血管病, 東京, 先端医学社, 16:29-33, 2017

脇坂義信, 北園孝成: 虚血性脳卒中の予防と積極的内科治療. 虚血性中枢神経障害の基礎と臨床, 牛島一男編, 東京, 真興交易, pp80-101, 2016

脇坂義信,北園孝成: 脳梗塞病態におけるバイオマーカー探索の意義. 分子脳血管病, 東京, 先端医学社, 15:102-106, 2016

脇坂義信,北園孝成: 脳血管障害とRASバイオマーカー. Angiotensin Research, 東京, 先端医学社, 12:225-230, 2015

脇坂義信,北園孝成: 高齢者脳卒中の実態と留意点. Geriatric Medicine (老年医学), 東京, ライフ・サイエンス社, 53:577-581, 2015

脇坂義信,吾郷哲朗: 最近注目される病態関連分子 S100A12. 分子脳血管病, 東京, 先端医学社, 14:72-75, 2015

司城昌大, 脇坂義信, 北園孝成: 超高齢化社会におけるアンチエイジングとRAS. Angiotensin Research, 東京, 先端医学社, 11:198-203, 2014

黒田 淳哉 (KURODA Junya)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号: 70614858

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.stroke.med.kyushu-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

脇坂 義信 (WAKISAKA, Yoshinobu)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号: 50631694

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

吾郷 哲朗 (AGO Tetsuro)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号: 30514202