

令和元年6月21日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08486

研究課題名(和文) マルチスケールカルシウムイメージングによるパーキンソン病発症機序の解明

研究課題名(英文) Unraveling the pathogenesis of Parkinson's disease using multi-scale Ca²⁺ imaging

研究代表者

小山内 実 (Osanai, Makoto)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：90286419

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：大脳基底核の機能解明を目指し、マルチスケールイメージングによる神経活動計測法を開発し、パーキンソン病様モデルマウス等の脳機能計測を行った。

1. *in vivo* 全脳神経活動計測法としての定量的活動依存性マンガン造影 MRI (qAIM-MRI) の最適化を行い、パーキンソン病様マウスで神経活動が変化する領域を明らかにした。2. パーキンソン病様マウスの運動能力試験を行い、神経活動と相関を示す領域を見出すことに成功した。3. *in vitro* Ca²⁺ イメージング法により、線条体の直接路ニューロンと間接路ニューロンとでは応答の入力周波数依存性が異なることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、*in vivo*, *in vitro* イメージングによる神経活動計測に加えて表現型を行動学実験により定量化した。このようにある疾患モデル動物に対して、マルチスケールかつマルチディメンジョンのデータを組み合わせることで、疾患による細胞レベルから大規模神経回路までの多階層での神経活動の異常、及びその相互関係を明らかにすることができる。加えて、このマルチスケールイメージングは同一個体で行うことが可能であり、多階層から成る脳・神経系の理解に貢献する。

研究成果の概要(英文)：To reveal the functions of basal ganglia, we developed a multi-scale imaging method for neuronal activity recording, and used this method to measure brain functions of Parkinson's disease-like mice and others.

1. We optimized the methods of quantitative activation-induced manganese-enhanced MRI (qAIM-MRI). Using this method, we revealed where the neuronal activity changed in Parkinson's disease-like mice. 2. We assessed the motor function of Parkinson's disease-like mice using behavioral test. We found the brain region where the neuronal activity was correlated with the score of the behavioral test. 3. We found that the responses induced by cortical axon stimulation differed between the direct- and the indirect-pathway neuron in the beta band frequency range.

研究分野：神経生理学

キーワード：マルチスケールイメージング カルシウムイメージング MRI 大脳基底核 線条体 投射ニューロン 運動機能

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

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は線条体に投射する黒質ドーパミンニューロンが脱落し線条体のドーパミンが減少することが原因とされている。これにより線条体ニューロンの活動性が変化し、結果的に大脳皮質 - 基底核ループ全体の活動性が変化するといわれている (Murer et al., 2002; Obseo et al., 2008)。しかし、皮質 - 基底核ループの領野ごとの神経活動の変化と病態との関係を直接示した例はほとんど無いだけでなく、線条体のドーパミン枯渇に起因する代謝型受容体の活性の変化が、どのような機構を介して、皮質 - 基底核ループの神経活動を変化させるのかは明らかではない。

これらの問題点を解決するためには、パーキンソン病の病態の重篤度と連関して神経活動が変化する領域を同定する必要がある。神経活動が変化する領域を同定し、病態の重篤度との関連を明らかにするためには、全脳に渡って非侵襲的に神経活動を計測する方法が必要である。そこで、本研究では *in vivo* 非侵襲全脳神経活動計測法として、活動依存性マンガン造影 MRI (Activation-Induced Manganese-Enhanced MRI, AIM-MRI; Aoki et al., 2004) を定量的に改良した quantitative AIM-MRI (qAIM-MRI; Kikuta, Osanaï et al., 2015) を採用する (*in vivo* Ca^{2+} イメージング)。これは、 Mn^{2+} が電位依存性 Ca^{2+} チャネルを通して細胞内に流入するが、 Ca^{2+} 排出機構により排出されないため、細胞内に留まるという原理を利用したものである。MRI で計測できる H^+ の縦緩和時間 (T_1) は、 Mn^{2+} 存在下で短縮されるため、qAIM-MRI により神経細胞活動の履歴を脳全体に渡って非侵襲的に直接可視化することができる。

しかし、qAIM-MRI だけでは、どの細胞種にどのような神経活動の変化が起きているのか、どのような機序で神経活動に異常を来しているのかを明らかにすることはできない。このことを解決するために、*ex vivo* 脳スライス標本の Ca^{2+} イメージングによる多細胞神経活動同時計測を行い (*in vitro* Ca^{2+} イメージング)、パーキンソン病による神経活動異常の発生機序解明を目指す。

2. 研究の目的

パーキンソン病モデル動物に対して以下のマルチスケール研究を展開し、パーキンソン病の病態 - 脳活動 - 機能的神経回路構造、の関係を明らかにする。

- (1) パーキンソン病による神経活動の変化を qAIM-MRI を用いて領野ごとに定量化する (*in vivo* Ca^{2+} イメージング)。
- (2) 行動学実験、生化学実験により病態を定量化する (病態解析)。
- (3) 線条体直接路、間接路ニューロンを同定しそれらの活動、機能的ネットワーク構造の変化を明らかにする (*in vitro* Ca^{2+} イメージング)。

本研究では、*in vivo*, *in vitro* イメージングによる神経活動計測に加えて病態の重篤度を行動学実験、生化学実験により定量化する。このように一つの疾患に対してマルチスケールかつマルチディメンジョンのデータを組み合わせて解析を行うことで、パーキンソン病による細胞レベルから大規模神経回路までの多階層での神経活動の異常、及びその相互関係を明らかにすることができる。

3. 研究の方法

全ての動物実験は、東北大学環境安全委員会動物実験専門委員会ならびに、遺伝子組換え実験安全専門委員会の規程に従い、実験許可を受けた上で行った。

- (1) qAIM-MRI による全脳神経活動履歴計測

0.2 mmol/kg の MnCl_2 を 24 時間おきに 2 回腹腔内投与し、2 回目の投与から 48 時間後に MRI 装置にて T_1 計測を行った。

- (2) 行動学実験

パーキンソン病等の運動機能障害の試験によく用いられる、ローターロッドテスト、カタレプシーテストを行った。

- (3) *in vitro* Ca^{2+} イメージング

脳スライス標本を Fura-2 LR/AM を含んだ細胞外液中でインキュベーションすることにより、Fura-2 LR を細胞内に負荷した。このスライス標本に対して、高速波長切替装置、高速高感度カメラを装備した落射蛍光顕微鏡により、カルシウムイメージングを行った。

4. 研究成果

(1) qAIM-MRI による全脳神経活動履歴計測

qAIM-MRI を用いた神経活動計測法をより一般化するために、 $MnCl_2$ の腹腔投与後の脳内マンガン (Mn^{2+}) 動態の計測を行い、その結果から $MnCl_2$ 投与後どの程度のタイムウィンドウの神経活動計測を行っているのか、最適な撮影タイミング及び、繰り返し計測のためのインターバル等を検討した (図 1)。その結果、細胞外 Mn^{2+} 濃度は $MnCl_2$ 投与の 1-3 時間後に最大になり、脳実質の Mn^{2+} 濃度は投与後 24-48 時間後に最大になることが分かった。また、脳実質の Mn^{2+} 濃度が投与前と同じレベルに戻るためには、2-3 週間要することが明らかとなった。これらの結果から、qAIM-MRI で計測される神経活動は、 $MnCl_2$ の投与後 1-3 時間程度であり、最適な計測タイミングは投与後 24-48 時間であることが明らかとなった。加えて、繰り返し計測するためには、2-3 週間のインターバルが必要であることが分かった。

なお、この成果をまとめた論文は間もなく投稿予定である。

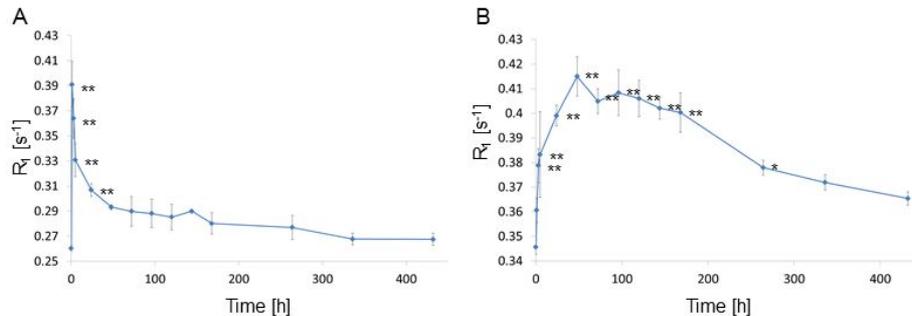


図 1: $MnCl_2$ 投与後の脳室 (A) と脳実質 (B) の Mn^{2+} 動態を MRI により計測した結果。縦軸は Mn^{2+} 濃度に比例する T_1 の逆数 R_1 を示している。

MPTP 投与によるパーキンソンモデルマウスの作成がうまくいかなかったため、同様の表現型を示す、ドキシサイクリン (Dox) 投与により遺伝子欠失が起こるドーパミン D1 受容体のコンディショナルノックダウンマウス (D1R-KD マウス) の全脳神経活動計測を行った。その結果、Dox 投与 3 週間後には、脳の多くの部位、特に線条体、側坐核、視床の神経活動が亢進していることが明らかとなった。

(2) 行動学実験結果と神経活動との相関解析

(1) で全脳神経活動計測を行った、D1R-KD マウスの行動実験を行ったところ、Dox 投与 3 週間後には、ロータローッドテスト、カタレプシーテストのいずれも、有意な成績の低下が見られた。また、ロータローッドテストの成績と神経活動が相関を呈する領域を調べたところ、特に前頭皮質の神経活動と有意な相関が見られた。今後、この結果の更なる解析を行い、運動能力と相関した神経活動を示す領域を同定する。

(3) in vitro Ca^{2+} イメージングによる大脳基底核線条体投射ニューロンの神経活動解析

パーキンソン病モデルマウスの作成がうまく行かなかったため、線条体に存在する 2 種類の投射ニューロン (直接路ニューロン、間接路ニューロン) の大脳皮質からの入力に対する周波数依存性を検討した (図 2)。その結果、直接路ニューロンは間接路ニューロンに比べて、5-30 Hz の入力時に大きな応答を示すことが明らかとなった。この帯域は皮質脳波の β 波に相当する帯域であり、運動の計画時・開始時に強くなることが知られている帯域である。この結果は、線条体投射ニューロンの運動制御に関わる役割を解明するための基礎データとなる。

また、多細胞 Ca^{2+} イメージングでは、細胞領域の抽出は熟練者が手動で行うことが多いが、これには多大な労力と時間を要する。そこで、深層学習を用い、細胞領域抽出を自動化するためのシステムの作成を試みた。

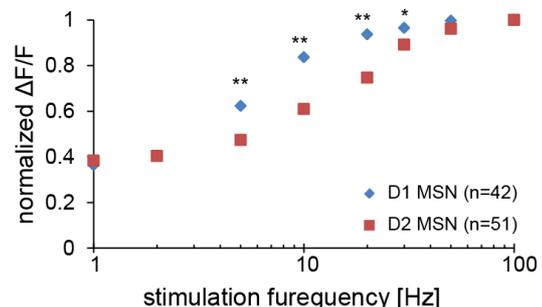


図 2: 線条体投射ニューロン応答の周波数依存性。大脳皮質から投射している軸索を刺激した際の応答を Ca^{2+} イメージングにより計測した結果。D1 MSN、D2 MSN はそれぞれ、直接路ニューロン、間接路ニューロン。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

1. Ghandour K, Ohkawa N, Chung C, Fung A, Asai H, Saitoh Y, Takekawa T, Okubo-Suzuki R, Soya S, Nishizono H, Matsuo M, Osanai M, Sato M, Ohkura M, Nakai J, Hayashi Y, Sakurai T, Kitamura T, Fukai T, Inokuchi K. Orchestrated ensemble activities constitute a hippocampal memory engram. *Nature Communications*,10: 2637, 2019. doi: 10.1038/s41467-019-10683 (査読有)
2. Moriguchi S, Kita S, Fukaya M, Osanai M, Inagaki R, Sasaki Y, Izumi H, Horie K, Takeda J, Saito T, Sakagami H, Saido TC, Iwamoto T, Fukunaga K. Reduced expression of Na⁺/Ca²⁺ exchangers is associated with cognitive deficits seen in Alzheimer's disease model mice. *Neuropharmacology* 131:291-303, 2018. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.037 (査読有)
3. Ostrovidov S, Ebrahimi M, Bae H, Nguyen HK, Salehi S, Kim SB, Kumatani A, Matsue T, Shi X, Nakajima K, Hidema S, Osanai M, Khademhosseini A. Gelatin-Polyaniline Composite Nanofibers Enhanced Excitation-Contraction Coupling System Maturation in Myotubes. *ACS Applied Materials & Interfaces* 9(49):42444-42458, 2017. doi: 10.1021/acsami.7b03979 (査読有)
4. 小山内 実, 菊田 里美. パーキンソン病の Visual View 「MRI によるパーキンソン病重症度の可視化」. *Frontiers in Parkinson Disease* 10: 30-34, 2017/2. (査読無、総説)
5. Kikuta S, Yanagawa Y, Homma N, Osanai M. Evaluation of the amount of the manganese entry in the neurons for activity-induced manganese-enhanced MRI. *Electronics and Communications in Japan* 99(8), 48-53, 2016. doi: 10.1002/ecj.11838 (査読有)

〔学会発表〕(計 43 件)

1. Moilola P, Homma N, Osanai M. Application of spatiotemporal neural network to segment low contrast calcium fluorescence images. 9th FAOPS Congress (The 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan), Kobe, Japan, 2019/3/28-31.
2. Osanai M, Kikuta S, Moilola P, Tanihira H, Homma N. Circuitry changes in Parkinson 's disease assessed by qAIM-MRI. 9th FAOPS Congress (The 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan), Kobe, Japan, 2019/3/28-31.
3. Inagaki R, Sasagawa M, Homma N, Osanai M. Differential characteristics of D1 and D2-type medium spiny neuron via cortico-striatal stimulation. 9th FAOPS Congress (The 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan), Kobe, Japan, 2019/3/28-31.
4. 小山内 実. ドーパミン D1 受容体ノックダウンマウスのマルチモーダル解析. 平成 30 年度 京都大学霊長類研究所共同利用研究会「先端技術の導入による霊長類脳科学の進展と新たな概念の創出」, 犬山, 2019/3/15-16.
5. 稲垣 良, 笹川 正人, 本間 経康, 小山内 実. Differential properties of dopamine D1 and D2-type medium spiny neuron via cortico-striatal stimulation in the beta frequency range. 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム, 東京, 2018/12/12-14.
6. Moilola P, 本間 経康, 小山内 実. Temporospatioal U-Net for low contrast calcium fluorescence image segmentation. SICE Symposium on Systems and Information 2018 システム・情報部門学術講演会 2018, 富山, 2018/11/25-27.
7. 小山内 実. Multi-scale and multi-dimensional analysis for unraveling brain functions. 平成 30 年度 第 2 回 大脳基底核機能研究会, 会津若松, 2018.11.23-24. (特別講演)
8. 谷平 大樹, 菊田 里美, 藤原 智徳, 本間 経康, 小山内 実. 活動依存性マンガン造影 MRI の実験プロトコルと問題点. 第 50 回 東北生理談話会, 山形, 2018/10/13.
9. 谷平 大樹, 菊田 里美, 藤原 智徳, 本間 経康, 小山内 実. 活動依存性マンガン造影 MRI のための撮影パラメーターの検討. 第 46 回 日本放射線技術学会 秋季学術大会, 仙台, 2018/10/4-6.
10. Osanai M, Tanihira H, Kikuta S, Fujiwara T, Homma N. Whole-brain activity history imaging by quantitative activation-induced manganese-enhanced MRI. 計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2018, 会津, 2018/9/10-12.
11. Tanihira H, Kikuta S, Fujiwara T, Homma N, Osanai M. Optimization of the parameters for activation-induced manganese-enhanced MRI. 第 41 回日本神経科学大会, 神戸, 2018/7/26-29.
12. Moilola P, Homma N, Osanai M. Application of U-Net deep learning architecture for segmenting low contrast calcium fluorescence images stacks of neurons. 第 41 回日本神経科学大会, 神戸, 2018/7/26-29.
13. Osanai M, Matsumura A, Fujiwara T, Kikuta S, Yagi T, Akagawa K. HPC-1/syntaxin 1A regulates the cortical signal propagation by affecting the GABAergic transmission. 11th FENS Forum of Neuroscience, Berlin, Germany, 2018/7/7-11.
14. 小山内 実. 定量的活動依存性マンガン造影 MRI の原理とその応用. 新潟脳神経研究会特別例会. 新潟, 2018/5/28.
15. Osanai M, Tanihira H, Kikuta S, Homma N, Sato A, Oda K, Sasaoka T, Nambu A. Whole brain activity mapping with quantitative activation-induced manganese-enhanced MRI in dopamine D1 receptor conditional knockdown mice. 第 95 回日本生理学会大会, 高松, 2018/3/28-30.
16. 笹川 正人, 本間 経康, 菊田里美, 小林 和人, 小山内 実. 線条体直接路、間接路ニューロ

- ンにおけるベータ波帯域での応答特性の違い. 医用・生体工学研究会「神経工学&バイオサイバネティクス」, 東京, 2018/3/20.
17. 小山内 実. 定量的活動依存性マンガン造影 MRI (qAIM-MRI) の妥当性の検討とモデルマウスの全脳神経活動計測. 平成 29 年度 京都大学霊長類研究所共同利用研究会「先端技術の導入による霊長類脳科学の進展と新たな概念の創出」, 犬山, 2018/2/23-24.
 18. 谷平 大樹, 菊田 里美, 本間 経康, 小山内 実. 活動依存性マンガン造影 MRI を用いた神経活動計測のための脳内マンガン動態の検討. 平成 29 年度文部科学省新学術領域研究学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム 成果発表会, 大津, 2018/1/24-25.
 19. Osanai M, Ohsawa M, Tanihira H, Kikuta S, Inami C, Homma N. Whole brain activity mapping using quantitative activation-induced manganese-enhanced MRI. ACS2017 -International Symposium on Adaptive Circuit Shift 2017-, Tokyo, 2017/12/18-19.
 20. 菊田 里美, 中村 幸代, 山村 行生, 柳川 右千夫, 本間 経康, 笠原 二郎, 小山内 実. 全脳神経活動履歴計測法であるマンガン造影 MRI の定量的発展とパーキンソン病モデル動物への応用. SICE SSI 2017, 浜松, 2017/11/25-27.
 21. 谷平 大樹, 菊田 里美, 稲波 千尋, 大澤 匡弘, 本間 経康, 小山内 実. 活動依存性マンガン造影 MRI のための脳内マンガン動態の検討. SICE SSI 2017, 浜松, 2017/11/25-27.
 22. Kikuta S, Yanagawa Y, Homma N, Takada M, Osanai M. Involvement of the store operated calcium entry in the long-lasting calcium transient in the striatal GABAergic neuron. NEUROSCIENCE 2017, Washington DC, 2017/11/11-15.
 23. 菊田 里美, 柳川 右千夫, 高田 昌彦, 小山内 実. ストア作動性カルシウムチャネルは線条体 GABA ニューロンで機能し ER からの長時間続くカルシウム放出に関与している. 第 9 回 光操作研究会, 仙台, 2017/10/21-22.
 24. 谷平 大樹, 菊田 里美, 本間 経康, 小山内 実. 活動依存性マンガン造影 MRI による神経活動計測タイミングの検討. 第 49 回 東北生理談話会, 秋田, 2017/10/14.
 25. 小山内 実, 菊田 里美, 谷平 大樹, 本間 経康, 佐藤 朝子, 小田 佳奈子, 笹岡 俊邦, 南部 篤. D1 ドーパミン受容体コンディショナルノックダウンマウスの全脳神経活動解析. 第 21 回活性アミンに関するワークショップ, 京都, 2017/8/25.
 26. 笹川 正人, 菊田 里美, 本間 経康, 小林 和人, 小山内 実. 線条体ニューロンの入出力特性のイメージング解析. 平成 29 年 電気学会 電子・情報・システム部門大会, 高松, 2017/9/6-9.
 27. 谷平 大樹, 菊田 里美, 本間 経康, 小山内 実. 活動依存性マンガン造影 MRI のための脳内マンガン動態の検討. 平成 29 年 電気学会 電子・情報・システム部門大会, 高松, 2017/9/6-9.
 28. Moilola P, Homma N, Osanai M. A comparison of image segmentation methods on low contrast cellular fluorescence images. 平成 29 年 電気学会 電子・情報・システム部門大会, 高松, 2017/9/6-9.
 29. Tanihira H, Kikuta S, Homma N, Osanai M. Time-series evaluation of the Mn²⁺ concentration in the brain for measuring appropriate neuronal activity map by activation-induced manganese-enhanced MRI. 第 40 回日本神経科学大会, 千葉, 2017/7/20-23.
 30. Kikuta S, Nakamura Y, Yamamura Y, Yanagawa Y, Homma N, Tamura H, Kasahara J, Osanai M. The relevant nuclei of Parkinson's disease were elucidated by the quantitative activation-induced manganese-enhanced MRI. 第 94 回日本生理学会大会, 浜松, 2017/3/28-30.
 31. Tanihira H, Kikuta S, Homma N, Osanai M. Time-series evaluation of the Mn²⁺ concentration in the brain for quantitative activation-induced manganese-enhanced MRI. 第 94 回日本生理学会大会, 浜松, 2017/3/28-30.
 32. 小山内 実. 脳機能解明を目指したマルチスケールイメージング. 第 5 回ヘテロ・ニューロ・アナリシス研究会. 米沢, 2017/3/22.
 33. 小山内 実, 菊田 里美, 本間 経康. 脳機能解明を目指したマルチスケールイメージング. 医用・生体工学研究会「神経工学&バイオサイバネティクス」, 東京, 2017/3/20.
 34. 小山内 実, 菊田 里美. qAIM-MRI によるパーキンソン病モデルマウスの全脳神経活動解析. 平成 28 年度 京都大学霊長類研究所共同利用研究会「集团的フロネシスの発現と創発の解明を目指して」, 犬山, 2017.3.17-18.
 35. Kikuta S, Nakamura Y, Yamamura Y, Yanagawa Y, Homma N, Tamura H, Kasahara J, Osanai M. The relevant nuclei of Parkinson's disease were elucidated by the quantitative activation-induced manganese-enhanced MRI. The 2017 Japan-NIH Joint Symposium on Advances in Biomedical Research and Disease, Sendai, 2017/2/15-17.
 36. 菊田 里美, 中村 幸代, 山村 行生, 本間 経康, 柳川 右千夫, 田村 元, 笠原 二郎, 小山内 実. 大脳皮質-基底核-視床ループにおけるパーキンソン病責任領域の可視化. 平成 28 年度 文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム 成果発表会, 大津, 2017/2/6-7.
 37. Osanai M, Kikuta S, Tamura H, Homma N. Whole brain activity mapping using quantitative activation-induced manganese-enhanced MRI. 第 54 回日本生物物理学会年会, つくば,

- 2016/11/25-27.
38. Osanai M, Kikuta S, Tamura H, Homma N. Visualizing the history of the neuronal activities of whole brain using quantitative activation-induced manganese-enhanced MRI. 計測自動制御学会 ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2016, 大阪, 2016/11/3-5.
 39. Sasagawa M, Ota H, Kikuta S, Homma N, Kobayashi K, Osanai M. Short-term synaptic plasticity in the striatal projection neurons. 計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2016, 大阪, 2016/11/3-5.
 40. Kikuta S, Nakamura Y, Yamamura Y, Yanagawa Y, Homma N, Tamura H, Kasahara J, Osanai M. The relevant nuclei of Parkinson's disease were elucidated by the quantitative activation-induced manganese-enhanced MRI in MPTP mouse model. Neuroscience 2016, San Diego, 2016. 11. 12-16.
 41. 菊田 里美, 中村 幸代, 山村 行生, 本間 経康, 柳川 右千夫, 田村 元, 笠原 二郎, 小山内 実. 定量的マンガン造影 MRI を用いた大脳皮質-基底核-視床ループにおけるパーキンソン病責任領域の可視化. 平成 28 年度文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム 若手支援技術講習会, 茅野, 2016/9/14-17.
 42. Kikuta S, Nakamura Y, Yamamura Y, Homma N, Yanagawa Y, Tamura H, Kasahara J, Osanai M. Correlation between the neuronal activity and the severity of Parkinson's disease in mouse model. 第 39 回日本神経科学大会, 横浜, 2016.7.20-22.
 43. Kikuta S, Nakamura Y, Yamamura Y, Yanagawa Y, Homma N, Tamura H, Kasahara J, Osanai M. Quantitative activation-induced manganese-enhanced MRI reveals severity of Parkinson's disease in MPTP mouse model. 10th FENS Forum of Neuroscience, Copenhagen, Denmark, Jul 2-6, 2016.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称: 光学イメージング装置

発明者: 小山内 実, 虫明 元

権利者: 国立大学法人 東北大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2017/12850

出願年: 2017

国内外の別: 国際

備考:

2018 年 9 月に日本、米国、中国に移行

番号:

JP 2018-508134

US 16/089662

CN 201780019699.8

名称: 光学イメージング装置

発明者: 小山内 実, 虫明 元

権利者: 国立大学法人 東北大学

種類: 特許

番号: 特願 2016-071769

出願年: 2016

国内外の別: 国内

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

・ホームページ

<https://researchmap.jp/m-osanai>

・Frontiers in Neural Circuits 誌にてマンガン造影 MRI 特集号の編集

<https://www.frontiersin.org/research-topics/6827/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 小林 和人

ローマ字氏名: Kazuto Kobayashi

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。