

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16579

研究課題名（和文）マイクロRNAを用いた脳小血管病の認知症・脳卒中発症予測モデルの確立

研究課題名（英文）Risk prediction models for stroke or dementia using miRNA expression among patients with cerebral small vessel disease

研究代表者

柁津 智久（Nezu, Tomohisa）

広島大学・病院（医）・講師

研究者番号：10457260

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：脳小血管病に関連する因子を血液バイオマーカー、生理検査指標、口腔内環境などから多面的に調査した。血管内皮機能を反映するとされる α 2マクログロブリンは微量アルブミン尿とも関連し脳小血管病と関連する。生理検査指標では頸動脈のwall shear stressが脳小血管病の中でも基底核の血管周囲腔の拡大に関連し遂行機能障害とも関連した。また頸部迷走神経の大きさと大脳白質病変が関連した。口腔内環境においてはCnm陽性Sm菌やCampylobacter rectus菌が脳微小出血と関連した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳小血管病は脳卒中、認知症発症と関連することから病態を反映する臨床指標の確立が望まれている。 α 2マクログロブリンやwall shear stressを経時的に評価し、心血管リスク因子の管理により脳小血管病の進展抑制に寄与するか、将来的な認知症、脳卒中予防に寄与するかの追加検討が重要となってくる。また、脳小血管病に関連する口腔内細菌の更なる同定、性状解析を追加し、菌種に応じた最適な口腔ケアが確立すれば脳小血管病進展抑制につながる可能性もある。本研究で得られた様々な横断研究からの知見とマイクロRNAとの関連性は有意な結果が見いだせておらず、マイクロRNAの臨床応用にむけてはさらなる検討を要する。

研究成果の概要（英文）：We conducted a comprehensive investigation into factors related to cerebral small vessel disease, examining blood biomarkers, physiological findings, and oral environment. Alpha-2 macroglobulin, which is thought to be reflected endothelial function, was associated with microalbuminuria and linked to cerebral small vessel disease. Among physiological findings, carotid wall shear stress was associated with enlargement of perivascular spaces in the basal ganglia and executive dysfunction. Additionally, the size of the cervical vagus nerve was associated with white matter lesions. In the oral environment, Cnm-positive Streptococcus mutans and Campylobacter rectus were associated with cerebral microbleeds.

研究分野：神経内科学

キーワード：脳小血管病 口腔内環境 内皮機能 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型認知症と血管性認知症に共通する重要な病態として脳小血管病、すなわち大脳白質病変や脳微小出血の存在がある。脳小血管病の進展は動脈硬化や血管内皮機能障害が関連し、認知症発症のみならず脳卒中発症や脳卒中予後にも強く関連している。介護を要する患者の原因疾患の第一位は認知症、第二位が脳卒中であることから脳小血管病の制圧は超高齢社会に突入した本邦において解決すべき喫緊の課題である。

脳小血管病の病態を反映する代表的な検査指標は頭部 MRI を用いた評価方法である。現在のところ、脳小血管病の病態を反映する確立した血液バイオマーカーは存在しない。凝固線溶系異常や加齢に関連する血清 $\alpha 2$ マクログロブリンが大脳白質病変の重症度に関連すること、血管内皮機能障害に関連することを以前に報告した (文献 1、2)。本研究では $\alpha 2$ マクログロブリンに加え、血液バイオマーカーとして、マイクロ RNA に注目した。マイクロ RNA は遺伝子発現を転写後レベルで調整するノンコーディング RNA であり、生体内に多面的に作用しており様々な病態を把握するのにも有効であることが示唆されている。本研究開始当初は脳小血管病の病態を反映し、認知症や脳卒中発症予測、脳卒中転帰予測に有効な指標になる特異的なマイクロ RNA を見出し、臨床に応用することを目的に構想を練り研究を開始した。しかしながら、後述するようにマイクロ RNA の検討は外来患者を中心に書面で同意を得て行っていくことが中心であり、本研究期間を通してコロナ禍の影響もあり当初の予想通りに血清保存を行うことができず研究全体の進捗は遅れをとった。研究途中からは、脳小血管病を血液バイオマーカー以外にも多面的に評価し、病態を反映する指標を探索することへ研究の方向性を修正し、「脳小血管病と口腔内環境の関連」「脳小血管病と自律神経指標の関連」の検討を追加して行うことにした。

2. 研究の目的

急性期脳卒中患者を対象に脳卒中転帰に関連する血液バイオマーカーを検討する。また、脳小血管病の病態を反映する血液バイオマーカーと、その他の臨床検査指標との関連を調査する。慢性期脳卒中患者や認知症患者においては高次脳機能評価とともに血清保存を行い、脳小血管病の重症度、高次脳機能障害に反映するマイクロ RNA を網羅的に探索する。

その他、「脳小血管病を多面的に評価し、脳卒中患者の転帰に関連する因子を抽出する」研究として脳小血管病と口腔内環境に対する調査、脳小血管病と自律神経指標との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

以下の3点の計画を立案し施行した。

1) 急性期脳卒中患者の転帰に関連する血液バイオマーカーの検討 (多施設共同研究)

急性期脳卒中患者のデータベースから脳卒中転帰に関連する血液バイオマーカーをニューラルネットワーク解析のひとつである混在データ解析 (拡張型数量化2類)、Log-Linearized Gaussian Mixture Network 解析を用いて抽出して、その臨床的意義を検証する。

2) 血清 $\alpha 2$ マクログロブリンや頸動脈 Wall Shear stress と脳小血管病の関連、脳卒中転帰との関連

広島大学病院脳神経内科に入院加療した脳血管障害患者を対象とし、心血管リスク因子、脳卒中重症度、頭部 MRI での脳小血管病の重症度、入院時血液検査、尿検査を評価し、脳小血管病の重症度や転帰に関連する因子を探索する。また、関連施設にて vascular Vector Flow Mapping を用いて頸動脈壁 wall shear stress (WSS) を評価して脳小血管病や高次脳機能との関連を

調査する。

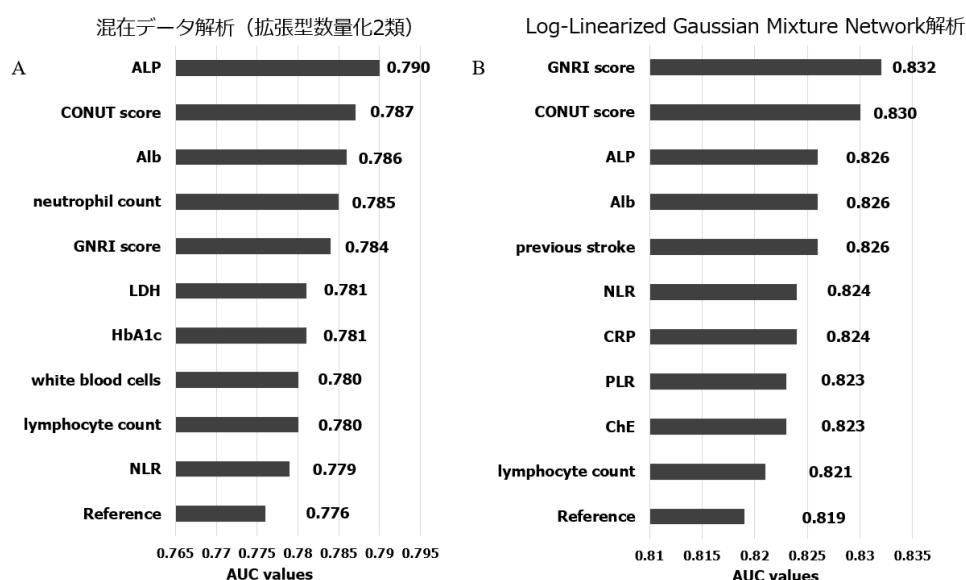
3) 脳小血管病の病態を反映する特異的な血清マイクロ RNA の検討

広島大学病院脳神経内科に通院中の慢性期脳卒中患者、認知症患者を対象に頭部 MRI、高次脳機能、心血管リスク因子を調査し、認知症の病型（アルツハイマー型認知症、血管性認知症、軽度認知障害、その他）を分類する。アルツハイマー型認知症や血管性認知症に特異的に発現するマイクロ RNA をマイクロアレイもしくは次世代シーケンサーで正常対象群と比較検証する。さらに脳小血管病の重症度や高次脳機能障害との関連を調査する。

4. 研究成果

1) 急性期脳卒中患者の転帰に関連する血液バイオマーカーの検討（多施設共同研究）

2009年～2018年の期間に広島大学病院脳神経内科および関連施設に入院した急性期脳梗塞患者 2359 例を対象にした。入院時の採血データ、患者背景因子（年齢、性、心血管リスク因子、入院時 NIHSS）を調査し転帰不良（3 か月後 modified Rankin Scale 3-6）に関連する採血データを混在データ解析（拡張型数量化 2 類）、Log-Linearized Gaussian Mixture Network 解析を用いて抽出した。いずれの解析においても CONUT score, GNRI score といった栄養指標を反映するスコアが上位にあり、また、ALP も転帰不良に関連する因子として見いだされた（下図、文献 3）。ALP はこれらの栄養指標で調整しても独立して転帰不良に関連した（文献 3）。ALP は peripheral artery disease などに対して評価される ABI (ankle brachial blood pressure index) とも関連しており全身の石灰化など動脈硬化と関連するが、ABI と ALP は独立して転帰不良に関連しておりその他の多面的影響も示唆された（文献 4）。ALP と脳小血管病の重症度（白質病変や脳微小出血）との関連はなかったが、肝線維化の指標のひとつである FIB-5 Index の構成成分でもあり肝線維化などの影響も考慮していく必要がある。FIB-5 Index、あるいは肝線維化のマーカーとしてエビデンスが高い FIB-4 index は急性期脳梗塞の転帰不良に独立して関連することを報告した（文献 5）。



2) 血清 $\alpha 2$ マクログロブリンや頸動脈 Wall Shear stress と脳小血管病の関連、脳卒中転帰との関連

発症 3 日以内に血清 $\alpha 2$ マクログロブリンを評価しえた急性期脳梗塞 225 例を対象とした。同日のホモシステイン値、尿 Alb/Cr との関連を検討し、頭部 MRI で Total small vessel disease (SVD) burden score を評価し、SVD burden score に関連する因子を検討した。 $\alpha 2$ マクログロ

ブリン高値は高齢($P < 0.001$)、糖尿病($P = 0.034$)、慢性腎障害 ($P = 0.034$)、冠動脈疾患既往($P = 0.002$)と関連した。 $\alpha 2$ マクログロブリンはホモシステインとは関連しなかったが($r = 0.006$, $P = 0.924$)、尿 Alb/Cr と正に相関し($r = 0.300$, $P < 0.001$)、SVD burden score とともに正に相関した($r = 0.264$, $P < 0.001$)。多変量解析では高齢($\beta 0.161$, $P = 0.016$)、高血圧症($\beta 0.178$, $P = 0.002$)、冠動脈疾患既往($\beta 0.151$, $P = 0.019$)、 $\alpha 2$ マクログロブリン高値($\beta 0.140$, $P = 0.034$)が独立して SVD burden score と関連した。3ヶ月後転帰不良 (mRS 3-6) は転帰良好に比べて $\alpha 2$ マクログロブリンが高値であったが ($P = 0.044$)、年齢や NIHSS で調整すると関連性は消失した。 $\alpha 2$ マクログロブリンは尿 Alb/Cr と正に相関したが、ホモシステインとは関連せず、ホモシステインとは異なる機序で脳小血管病マーカーになる可能性が示唆された。脳梗塞転帰には年齢、入院時 NIHSS で補正すると関連しなかった (Stroke 2023 一部発表)。

WSS の検討では、急性期ラクナ梗塞 117 例を対象に、頸動脈壁 WSS を評価して脳小血管病や高次脳機能との関連を調査した。WSS は SVD score ($P = 0.004$)、PVH Fazekas grade 3 以上 ($P = 0.042$)、基底核の EPVS 10 ヶ所以上 ($P < 0.001$) と負の相関が見られた。多変量解析では WSS は SVD score と関連しなかったが基底核の EPVS 10 ヶ所以上には関連した ($P = 0.030$)。高次脳機能に関しては WSS は TMT-A, TMT-B と関連した。以上のことから vascular Vector Flow Mapping を用いた WSS は脳小血管病の、中でも EPVS を予測するのに有効で進行機能障害と関連性があることが示唆された (文献 6)

3) 脳小血管病の病態を反映する特異的な血清マイクロ RNA の検討

外来通院の患者 82 例 (アルツハイマー型認知症 33 例、軽度認知障害 20 例、血管性認知症 23 例、その他 6 例) (平均 74.5 歳) を対象に血清保存を行った。MMSE の中央値 25 (4 分位 21.3-28)、PVH、DSWMH の中央値は 1 であり、脳微小出血は 18 例 (22.0%) に認めた。認知症病型別、白質病変重症度別に応じたマイクロ RNA の網羅的探索をこころみたが有意な結果は得られず、「脳小血管病と口腔内環境の関連」「脳小血管病と自律神経指標の関連」を行い、多面的に脳小血管病の病態をアプローチする方針に研究の舵を切り替えた。

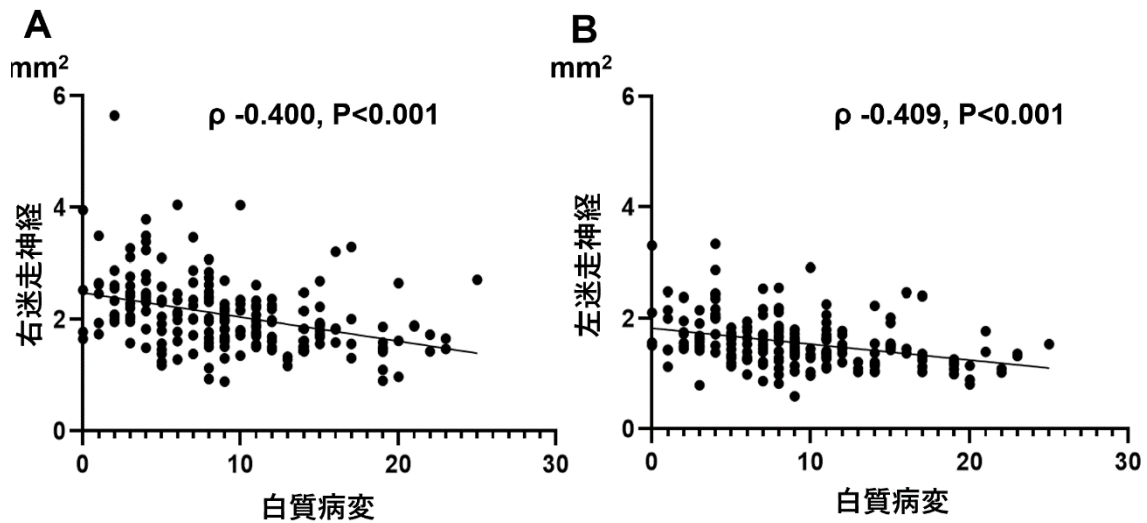
4) 脳小血管病と口腔内環境の関連

脳小血管病の進行抑制には高血圧症、脂質異常症、糖尿病といった心血管リスク因子の内科的治療は必須であるが、これら心血管リスク因子の管理だけでは不十分な場合もあり、残余リスクとして口腔内環境、歯周病原細菌や齶蝕原因菌の関与が注目されている。特に齶蝕原因菌である *Streptococcus mutans* (Sm) のコラーゲン結合タンパク質 Cnm が注目されており、Cnm 陽性 Sm 菌保有者は脳微小出血を有する例が多く、高次脳機能の低下とも関連していることが報告されている (Sci Rep. 2016)。急性脳出血患者において Cnm 陽性 Sm 菌を有する症例は脳微小出血を有する例が多く、亜急性期の DWI 高信号出現に独立して関連した (OR 2.38, 95%CI 1.01-5.61) (文献 7)。歯周病原細菌においては血清の歯周病抗体価を測定し *Campylobacter rectus* 陽性の症例は脳微小出血の合併が多いことを報告した (文献 8)

5) 脳小血管病と自律神経指標の関連

脳小血管病のひとつである白質病変の最大のリスク因子は年齢と高血圧であるが、血圧変動などの自律神経障害との関連も示唆されている。頸部超音波検査で評価しえる迷走神経サイズは自律神経障害がある症例はサイズが小さいことが示唆されているが、迷走神経サイズと白質病変の関連は明らかでなかった。心血管リスク因子を有する 196 例を対象に

迷走神経サイズと白質病変との関連を調査すると、左右どちらの迷走神経サイズも白質病変の重症度と負に相関し（下図）、年齢や高血圧症などの因子で調整後も独立して関連した。



5. 文献

- 1) Nezu T, Hosomi N, Aoki S, et al. Alpha2-macroglobulin as a promising biomarker for cerebral small vessel disease in acute ischemic stroke patients. *J Neurol*. 260: 2642-2649; 2013.
- 2) Shimomura R, Nezu T, Hosomi N, et al. Alpha-2-macroglobulin as a Promising Biological Marker of Endothelial Function. *J Atheroscler Thromb*. 25: 350-358; 2018.
- 3) Nezu T, Hosomi N, Yoshimura K, et al. Predictors of stroke outcome extracted from multivariate linear discriminant analysis or neural network analysis. *J Atheroscler Thromb*. 29: 99-110; 2020.
- 4) Naito H, Nezu T, et al. Increased serum alkaline phosphatase and functional outcome in patients with acute ischemic stroke presenting a low ankle-brachial index. *J Atheroscler Thromb*. 29: 719-730; 2022.
- 5) Eto F, Nezu T, et al. Liver fibrosis index is associated with functional outcome among acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 33: 107537; 2024.
- 6) Kamimura T, Aoki S, Nezu T, et al. Association between Carotid Wall Shear Stress-Based Vascular Vector Flow Mapping and Cerebral Small Vessel Disease. *J Atheroscler Thromb*. 30: 1165-1175; 2023.
- 7) Shiga Y, Aoki S, Hosomi N, Nomura R, Nakamori M, Nezu T, et al. cnm-Positive *Streptococcus mutans* and diffusion-weighted imaging hyperintensities in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 28:1581-1589; 2021.
- 8) Shiga Y, Hosomi N, Nezu T, et al. Association between periodontal disease due to *campylobacter rectus* and cerebral microbleeds in acute stroke patients. *PLoS One*. 15: e0239773; 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kamimura T, Aoki S, Nezu T, Eto F, Shiga Y, Nakamori M, Imamura E, Mizoue T, Wakabayashi S, Maruyama H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Association between Carotid Wall Shear Stress-Based Vascular Vector Flow Mapping and Cerebral Small Vessel Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb .	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.63756.	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 Eto F, Nezu T, Aoki S, Kamimura T, Naito H, Shiga Y, Hosomi N, Maruyama H.	4. 巻 31
2. 論文標題 The association between nutritional intake one week after admission and outcome in acute ischemic stroke patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis.	6. 最初と最後の頁 106812
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.	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 Shiga Y, Aoki S, Tasaka S, Takeshita J, Kamimura T, Hara N, Shimomura R, Matsushima H, Nakamori M, Nezu T, Imamura E, Mizoue T, Wakabayashi S, Maruyama H.	4. 巻 31
2. 論文標題 Diffusion-Weighted Imaging Hyperintensities in Acute and Subacute-Phase Intracerebral Hemorrhage	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis.	6. 最初と最後の頁 106549
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.	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 Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Naito H, Torii T, Kurashige T, Sugiura T, Kuzume D, Morimoto Y, Yoshida T, Yagita Y, Oyama N, Eto F, Shiga Y, Kinoshita N, Kamimura T, Ueno H, Ohshita T, Maruyama H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Short-term or long-term outcomes for stroke patients with cancer according to biological markers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurol Sci .	6. 最初と最後の頁 120246
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jns.	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 Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Nishi H, Nakamori M, Shiga Y, Imamura E, Shintani T, Kawaguchi H, Maruyama H.	4. 巻 31
2. 論文標題 Assessment of Serum IgG Titers to Various Periodontal Pathogens Associated with Atrial Fibrillation in Acute Stroke Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis.	6. 最初と最後の頁 106301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.	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 Hiroyuki Naito, Tomohisa Nezu, Naohisa Hosomi, Daisuke Kuzume, Shiro Aoki, Yuko Morimoto, Takeshi Yoshida, Tepei Kamimura, Yuji Shiga, Naoto Kinoshita, Hiroki Ueno, Hiroyuki Morino, Hirofumi Maruyama	4. 巻 -
2. 論文標題 Increased Serum Alkaline Phosphatase and Functional Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke Presenting a Low Ankle-Brachial Index	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb .	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.62795.	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 Yuji Shiga, Tomohisa Nezu, Masahiro Nakamori, Naohisa Hosomi, Yuji Akiyama, Keisuke Tachiyama, Tepei Kamimura, Naoto Kinoshita, Yuki Hayashi, Hayato Matsushima, Eiji Imamura, Shiro Aoki, Hiroki Ueno, Tomohiko Ohshita, Shinichi Wakabayashi, Fumiyuki Yamasaki, Kazuo Awai, Hirofumi Maruyama	4. 巻 -
2. 論文標題 Utility of Magnetic Resonance Spectroscopy for the Progression of Neurological Symptoms in Lenticulostriate Artery Territory Infarction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis .	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105747.	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 Mai Kikumoto, Tomohisa Nezu, Yuji Shiga, Atsuko Motoda, Megumi Toko, Takashi Kurashige, Hiroki Ueno, Tetsuya Takahashi, Hiroyuki Morino, Jun Sone, Yasushi Iwasaki, Gen Sobue, Hirofumi Maruyama	4. 巻 -
2. 論文標題 Case of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease With Dynamic Perfusion Changes Lacking Typical Signs on Diffusion-Weighted Imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurol Genet .	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXG.0000000000000601.	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 Tomohisa Nezu, Naohisa Hosomi, Hiroyuki Naito, Shiro Aoki, Tsuyoshi Torii, Takashi Kurashige, Tomohito Sugiura, Daisuke Kuzume, Yuko Morimoto, Takeshi Yoshida, Yoshiki Yagita, Naoki Oyama, Yuji Shiga, Naoto Kinoshita, Teppei Kamimura, Hiroki Ueno, Tomohiko Ohshita, Hirofumi Maruyama	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical characteristics and tumor markers in ischemic stroke patients with active cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Emerg Med .	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11739-021-02862-1.	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 Yuji Shiga, Tomohisa Nezu, Ryo Shimomura, Kota Sato, Takahiro Himeno, Yuka Terasawa, Shiro Aoki, Naohisa Hosomi, Tatsuo Kohriyama, Hirofumi Maruyama	4. 巻 -
2. 論文標題 Various effects of nutritional status on clinical outcomes after intracerebral hemorrhage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Emerg Med .	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11739-021-02901-x.	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 Yuji Shiga, Shiro Aoki, Naohisa Hosomi, Ryota Nomura, Masahiro Nakamori, Tomohisa Nezu, Keisuke Tachiyama, Teppei Kamimura, Naoto Kinoshita, Ryo Shimomura, Yuki Hayashi, Hayato Matsushima, Eiji Imamura, Hiroki Ueno, Shinichi Wakabayashi, Kazuhiko Nakano, Tatsuo Kohriyama, Hirofumi Maruyama	4. 巻 -
2. 論文標題 cnn-Positive Streptococcus mutans and diffusion-weighted imaging hyperintensities in acute intracerebral hemorrhage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Neurol .	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.14725.	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 Tomohisa Nezu, Naohisa Hosomi, Daisuke Kuzume, Hiroyuki Naito, Shiro Aoki, Yuko Morimoto, Masato Kinoshita, Yuji Shiga, Naoto Kinoshita, Hiroki Ueno, Hirofumi Maruyama	4. 巻 38
2. 論文標題 Effects of vascular compression on the rostral ventrolateral medulla for blood pressure variability in stroke patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Hypertens .	6. 最初と最後の頁 2443-2450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000002575.	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 Yuji Shiga, Naohisa Hosomi, Tomohisa Nezu, Hiromi Nishi, Shiro Aoki, Masahiro Nakamori, Kenichi Ishikawa, Naoto Kinoshita, Eiji Imamura, Hiroki Ueno, Tomoaki Shintani, Hiroki Ohge, Hiroyuki Kawaguchi, Hidemi Kurihara, Shinichi Wakabayashi, Hirofumi Maruyama	4. 巻 15
2. 論文標題 Association between periodontal disease due to <i>Campylobacter rectus</i> and cerebral microbleeds in acute stroke patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One .	6. 最初と最後の頁 e0239773.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0239773.	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 Tomohisa Nezu, Naohisa Hosomi, Kazumasa Yoshimura, Daisuke Kuzume, Hiroyuki Naito, Shiro Aoki, Yuko Morimoto, Masato Kinboshi, Takeshi Yoshida, Yuji Shiga, Naoto Kinoshita, Akira Furui, Genta Tabuchi, Hiroki Ueno, Toshio Tsuji, Hirofumi Maruyama	4. 巻 -
2. 論文標題 Predictors of Stroke Outcome Extracted from Multivariate Linear Discriminant Analysis or Neural Network Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb .	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.59642.	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5件 (うち招待講演 2件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 祢津智久、青木志郎、江藤太、都甲めぐみ、上村鉄兵、兼好健太、阿部貴文、丸山博文
2. 発表標題 血清 2マクログロブリンと脳小血管病マーカーとの関連
3. 学会等名 第48回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tomohisa Nezu, Naohisa Hosomi, Hiroyuki Naito, Shiro Aoki, Tsuyoshi Torii, Takashi Kurashige, Tomohito Sugiura, Daisuke Kuzume, Yuko Morimoto, Yoshiaki Yagita, Naoki Oyama, Yuji Shiga, Naoto Kinoshita, Hiroki Ueno, Hirofumi Maruyama
2. 発表標題 Biological markers of cancer-associated stroke and its clinical outcomes
3. 学会等名 ESO-WSO CONFERENCE 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 祢津 智久、細見 直永、内藤 裕之、青木 志郎、鳥居 剛、倉重 毅志、杉浦 智仁、葛目 大輔、森本 優子、八木田 佳樹、大山 直紀、志賀 裕二、木下 直人、上野 弘貴、丸山 博文
2. 発表標題 悪性腫瘍関連脳梗塞における血液マーカーと短期予後
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

1. 発表者名 祢津智久 細見直永 志賀裕二 青木志郎 丸山博文
2. 発表標題 脳小血管病のバイオマーカーと口腔内環境
3. 学会等名 第45回日本脳卒中学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 祢津智久 細見直永 内藤裕之 青木志郎 丸山博文
2. 発表標題 悪性腫瘍関連脳梗塞の現状と課題
3. 学会等名 第39回日本脳神経超音波学会（招待講演）
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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