

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10397

研究課題名(和文) 拡散画像によるヒト脳内リンパティック系の非侵襲的評価とアルツハイマー病への応用

研究課題名(英文) Evaluation of glymphatic system in the human brain using diffusion MR images and application to Alzheimer's disease.

研究代表者

田岡 俊昭 (Taoka, Toshiaki)

名古屋大学・医学系研究科・特任教授

研究者番号：30305734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々は血管周囲腔の走行方向に限定した拡散能がGlymphaticシステムの活性に相関すると仮定し、拡散テンソル画像から深部白質での水分子の動きを評価する手法として、diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS)という手法を開発した。本法では側脳室体部外側の白質での血管周囲腔の方向の拡散能を、直交する方向の拡散能との比を用いて評価した。Alzheimer病症例を対象とした評価では、本指標が重篤度と有意に逆相関し、Glymphaticシステムの機能を反映した指標となり得る可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リンパティック系の障害は、アルツハイマー病の発症にいたる異常蛋白の蓄積の機序に関連すると考えられている。リンパティック系の評価を拡散画像で非侵襲的に行うことができれば、アミロイドイメージング等で確認できるよりも早期の、新たな概念に基づいた発症機序の解明が可能となりうることから、予防・治療薬の創薬研究の基礎ともなりうる。また、適切な生活習慣によってアルツハイマー病の予防を行うことが可能となる事も考えられる。

研究成果の概要(英文)：In the current study, we hypothesized that diffusivity limited to the direction of perivascular space correlates with activity of the Glymphatic system. We developed a method called "diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS)" as a method to evaluate the movement of water molecules in deep white matter from diffusion tensor images. In this method, the diffusivity in the perivascular space in the white matter outside the lateral ventricle was evaluated using the ratio to the diffusivity in the orthogonal direction (ALPS index). In the evaluation of Alzheimer's disease cases, the ALPS index was significantly inversely correlated with the MMSE score. This suggests that the ALPS index may be an index that reflects the function of the Glymphatic system.

研究分野：神経放射線

キーワード：Glymphatic system 拡散画像

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

脳内グリンパティック系は、ネーデルガード氏らが 2012 年に発表した概念であり (Sci Transl Med. 2012;4:147ra111)、中枢神経系の組織内から老廃物を除去するシステムである。なお、「Glymphatic」とは、リンパ系を指す「lymphatic」に膠細胞(Glia)の先頭「Gl」の二文字を冠した造語である。この系は星状膠細胞によって脳実質内を走行する血管の周囲に形成されたトンネル様の構造である血管周囲腔により、可溶性タンパク質および代謝産物を効率的に除去するほか、老廃物の除去のみでなく、グルコース、脂質、アミノ酸、成長因子、および神経修飾物質等の脳全体への分布にも寄与するといわれる。脳表に存在する脳脊髄液が動脈周囲腔から脳の深部に流入し、その一部は星状膠細胞の足突起を通して脳組織に流れ込む。そして細胞間を通り抜けて老廃物と共に静脈周囲腔に流入し、再び脳表や脳室に向けて流れ、脳から老廃物を排出するという機序が考えられている (Neurochem Res. 2015;40:2583-99)。

この系は、加齢に伴って効率が低下するほか、下段に示すように、アルツハイマー病では、穿通動脈の血管周囲腔等に蓄積した アミロイドによって顕著に脳内グリンパティック系の効率が低下し、さらに アミロイドの沈着を促進するとされている (Neurobiol Dis. 2016;93:215-25)。また、外傷性脳損傷、くも膜下出血や脳梗塞などの急性の脳組織の損傷もこの系を障害し、組織内の物質の流れを損なうことが示されている。また、脳内グリンパティック系は睡眠中に最もよく活動する事が知られている。これは、星状膠細胞が睡眠時に 60% 収縮することで、間質腔が広がり、より効率的な脳脊髄液による洗浄がなされることによるとされている。

このようなグリンパティック系の解明は主にラット脳での実験によりなされた。その手法は蛍光性のトレーサーをラット脳のくも膜下腔に投与して、その脳実質への移行をモニターするという手法であり、ヒトに対して行うことはできないことから、ヒト脳でのグリンパティック系の評価方法は確立されていなかった。

ヒトにおいて、非侵襲的にグリンパティック系の機能評価が可能であれば、アルツハイマー病をはじめ、加齢や脳梗塞によるこの系の障害を評価することができ、さらに予後評価や症状進行の予防にも結びつけることができると考えられた。

## 2. 研究の目的

脳内グリンパティック(Glymphatic)系は、アミロイドなどの中枢神経系の老廃物を、脳実質内血管の周囲の星状膠細胞により形成された血管周囲腔を介して脳脊髄液と共に除去する系であり、動物実験ではアルツハイマー病でこの系の機能が障害されることもわかってきた。我々は 2005 年から、核磁気共鳴法の拡散画像を用いて、アルツハイマー病での大脳白質の組織性状の評価を続けてきている。その経験から、この系では水分子が主に血管周囲腔の方向に動くことに着目して、拡散画像でこの系の機能を評価する手法を開発中である。本研究は、ヒト脳でのグリンパティック系の活動性を、拡散画像を用いて非侵襲的に評価する手法を確立し、アルツハイマー病の病態解明、早期診断、治療効果判定、さらには、発症前診断と発症リスクの層別化や予防法の効果判定に寄与できる基盤的知見を得ることが目的である。

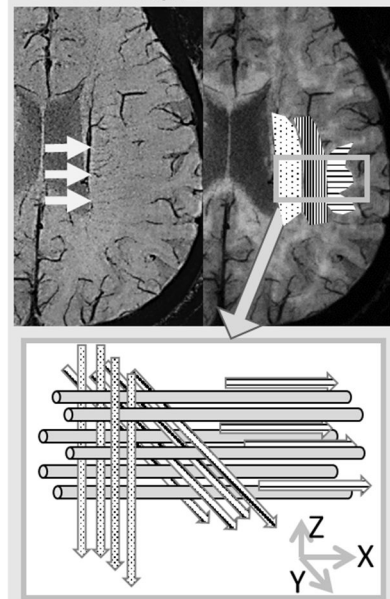
## 3. 研究の方法

血管周囲腔の方向に限定した脳内水分子の拡散状態の観察により、ヒト脳内グリンパティック系の評価を行う。拡散テンソル法による Diffusion Tensor analysis Along Perivascular Space (DT-ALPS) という手法を用いる。この手法をアルツハイマー病、その前段階とされる軽度認知障害 (mild cognitive impairment :MCI) さらにその前段階といわれる主観的認知障害 (subjective cognitive impairment :SCI) に応用して、アルツハイマー病の発症に関連したグリンパティック系の変化を探る。

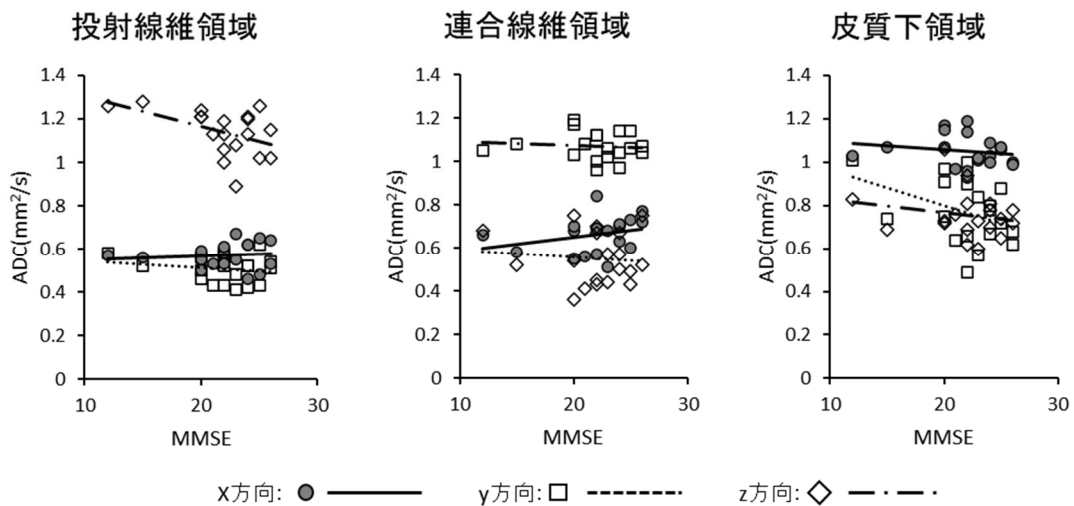
## 4. 研究成果

研究分担者の増谷が試作した dTV.11.13k ソフトでは、上記の青、緑、赤の各領域に設定した関心領域で、xyz の 3 方向の拡散能を算出でき、左右に走る血管周囲腔の方向 (y : 左右) と、それに直交する x (前後) および z (上下) 方向の水分子の運動である拡散能を評価できる。正常例、軽度認知機能低下症例、Alzheimer 病症例を対象として拡散テンソル画像を撮像し、放線冠部で投射線維領域、連合線維領域、皮質下領域においた ROI でそれぞれ x,y,z 方向の拡散能を測定した。

DTI-ALPSの原理



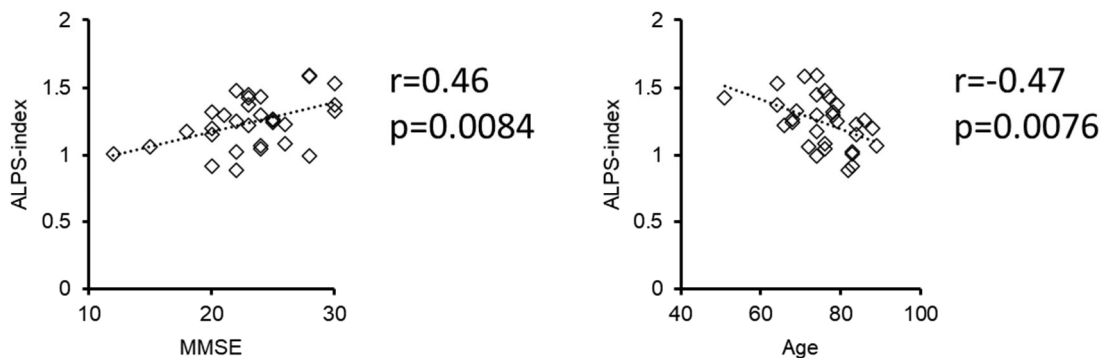
すると、投射線維領域、連合線維領域では、投射線維方向(z方向) 連合線維方向(y方向)の拡散能はMMSEスコアと逆相関して、ADが重篤であるほど拡散能が上昇するのに対して、血管周囲腔の走行方向(x方向)の拡散能は、MMSEスコアと相関して、ADが重篤であるほど拡散能が低下する傾向を示した。なお血管周囲腔と白質線維の方向の一致する皮質下領域ではすべての方向で逆相関を示した。



血管周囲腔の走行方向に局限した拡散能がGlymphaticシステムの活性に相関すると仮定して、血管周囲腔の方向の拡散能を、血管周囲腔、および主な白質線維の走行方向と直交する方向の拡散能との比(ALPS index)で評価した。

$$\text{"ALPS index"} = \frac{\text{mean}(D_{xproj}, D_{xassoc})}{\text{mean}(D_{yproj}, D_{zassoc})}$$

ALPS indexはMMSEスコアと有意に逆相関し、また年齢と有意に相関した。



このことから、ALPS indexがGlymphaticシステムの機能を反映した指標となり得る可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Taoka, T; Naganawa, S; Kawai, H; Nakane, T; Murata, K	4. 巻 37
2. 論文標題 Can low b value diffusion weighted imaging evaluate the character of cerebrospinal fluid dynamics?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JAPANESE JOURNAL OF RADIOLOGY	6. 最初と最後の頁 135-144
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11604-018-0790-8	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 Taoka T, Naganawa S.	4. 巻 17
2. 論文標題 Gadolinium-based Contrast Media, Cerebrospinal Fluid and the Glymphatic System: Possible Mechanisms for the Deposition of Gadolinium in the Brain.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci.	6. 最初と最後の頁 111-119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/mrms.rev.2017-0116.	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 Taoka, T; Jost, G; Frenzel, T; Naganawa, S; Pietsch, H	4. 巻 53
2. 論文標題 Impact of the Glymphatic System on the Kinetic and Distribution of Gadodiamide in the Rat Brain Observations by Dynamic MRI and Effect of Circadian Rhythm on Tissue Gadolinium Concentrations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 INVESTIGATIVE RADIOLOGY	6. 最初と最後の頁 529-534
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RLI.0000000000000473	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 該当する
1. 著者名 Yamada, M; Taoka, T; Kawaguchi, A; Yasuda, K; Niinomi, Y; Ohashi, Y; Okuda, T; Naganawa, S	4. 巻 18
2. 論文標題 Inter-individual Comparison of Gadobutrol and Gadoteridol Tissue Time-intensity Profiles for Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MR Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MAGNETIC RESONANCE IN MEDICAL SCIENCES	6. 最初と最後の頁 75-81
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/mrms.mp.2017-0172	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 Naganawa, S; Kawai, H; Taoka, T; Sone, M	4. 巻 18
2. 論文標題 Improved 3D-real Inversion Recovery: A Robust Imaging Technique for Endolymphatic Hydrops after Intravenous Administration of Gadolinium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MAGNETIC RESONANCE IN MEDICAL SCIENCES	6. 最初と最後の頁 105-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.bc.2017-0158	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 Muraoka, S; Araki, Y; Taoka, T; Kawai, H; Okamoto, S; Uda, K; Ota, S; Naganawa, S; Wakabayashi, T	4. 巻 13
2. 論文標題 PREDICTION OF INTRACRANIAL ARTERIAL STENOSIS PROGRESSION IN PATIENTS WITH MOYAMOYA VASCULOPATHY: CONTRAST-ENHANCED HIGH-RESOLUTION MAGNETIC RESONANCE VESSELWALL IMAGING	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 INTERNATIONAL JOURNAL OF STROKE	6. 最初と最後の頁 32-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.congress-2018.PA707	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 Hara, K; Watanabe, H; Bagarinao, E; Kawabata, K; Yoneyama, N; Ohdake, R; Imai, K; Masuda, M; Yokoi, T; Ogura, A; Tsuboi, T; Ito, M; Atsuta, N; Niwa, H; Taoka, T; Maesawa, S; Naganawa, S; Katsuno, M; Sobue, G	4. 巻 265
2. 論文標題 Corpus callosal involvement is correlated with cognitive impairment in multiple system atrophy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JOURNAL OF NEUROLOGY	6. 最初と最後の頁 2079-2087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-018-8923-7	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 Otake, S; Taoka, T; Maeda, M; Yuh, WTC	4. 巻 31
2. 論文標題 A guide to identification and selection of axial planes in magnetic resonance imaging of the brain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 NEURORADIOLOGY JOURNAL	6. 最初と最後の頁 336-344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1971400918769911	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 Muraoka, S; Araki, Y; Taoka, T; Kawai, H; Okamoto, S; Uda, K; Ota, S; Naganawa, S; Wakabayashi, T	4. 巻 116
2. 論文標題 Prediction of Intracranial Arterial Stenosis Progression in Patients with Moyamoya Vasculopathy: Contrast-Enhanced High-Resolution Magnetic Resonance Vessel Wall Imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 WORLD NEUROSURGERY	6. 最初と最後の頁 E1114-E1121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2018.05.181	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 Tatekawa, H; Sakamoto, S; Hori, M; Kaichi, Y; Kunimatsu, A; Akazawa, K; Miyasaka, T; Oba, H; Okubo, T; Hasuo, K; Yamada, K; Taoka, T; Doishita, S; Shimono, T; Miki, Y	4. 巻 39
2. 論文標題 Imaging Differences between Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders and Multiple Sclerosis: A Multi-Institutional Study in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	6. 最初と最後の頁 1239-1247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A5663	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 Kato Y, Bokura K, Taoka T, Naganawa S.	4. 巻 38
2. 論文標題 Increased signal intensity of low-concentration gadolinium contrast agent by longer repetition time in heavily T(2)-weighted-3D-FLAIR.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Radiol.	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) 10.2463/mrms.mp.2019-0016.	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 Naganawa S, Nakane T, Kawai H, Taoka T.	4. 巻 18
2. 論文標題 Age Dependence of Gadolinium Leakage from the Cortical Veins into the Cerebrospinal Fluid Assessed with Whole Brain 3D-real Inversion Recovery MR Imaging.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci.	6. 最初と最後の頁 163-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2018-0053.	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 Taoka Toshiaki, Jost Gregor, Frenzel Thomas, Naganawa Shinji, Pietsch Hubertus	4. 巻 53
2. 論文標題 Impact of the Glymphatic System on the Kinetic and Distribution of Gadodiamide in the Rat Brain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Investigative Radiology	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLI.0000000000000473	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 該当する

1. 著者名 Taoka Toshiaki, Masutani Yoshitaka, Kawai Hisashi, Nakane Toshiki, Matsuoka Kiwamu, Yasuno Fumihiko, Kishimoto Toshifumi, Naganawa Shinji	4. 巻 35
2. 論文標題 Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer 's disease cases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 172~178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-017-0617-z	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 Yuh William T. C., Alexander Matthew David, Ueda Toshihiro, Maeda Masayuki, Taoka Toshiaki, Yamada Kei, Beauchamp Norman J.	4. 巻 208
2. 論文標題 Revisiting Current Golden Rules in Managing Acute Ischemic Stroke: Evaluation of New Strategies to Further Improve Treatment Selection and Outcome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 American Journal of Roentgenology	6. 最初と最後の頁 32~41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2214/AJR.16.16557	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 該当する

1. 著者名 Taoka T, Naganawa S.	4. 巻 17
2. 論文標題 Gadolinium-based Contrast Media, Cerebrospinal Fluid and the Glymphatic System: Possible Mechanisms for the Deposition of Gadolinium in the Brain.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci.	6. 最初と最後の頁 111-119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.rev.2017-0116	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 Naganawa S, Nakane T, Kawai H, Taoka T.	4. 巻 16
2. 論文標題 Lack of Contrast Enhancement in a Giant Perivascular Space of the Basal Ganglion on Delayed FLAIR Images: Implications for the Glymphatic System	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci.	6. 最初と最後の頁 89-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.ci.2016-0114	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15件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Toshiaki Taoka, G. Jost, Shinji Naganawa, H. Pietsch
2. 発表標題 Gd presence in the brain: impact of daytime and anaesthesia
3. 学会等名 European Congress of Radiology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiaki Taoka
2. 発表標題 Diffusion Images to Explore Alzheimer's Disease
3. 学会等名 The 12th Asian-Oceanian Congress of Neuroradiolog (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiaki Taoka
2. 発表標題 Overview on Glymphatic System
3. 学会等名 The 12th Asian-Oceanian Congress of Neuroradiolog (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Toshiaki Taoka
2. 発表標題 Controversies on Glymphatic Systems.
3. 学会等名 AOSNHNR session in ASNR 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiaki Taoka, Gregor Jost, Shinji Naganawa, Hubertus Pietsch
2. 発表標題 Impact of the glymphatic system on the kinetic and distribution of gadodiamide in the rat brain: Observation by dynamic MRI and effect of circadian rhythm on tissue gadolinium concentrations.
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiaki Taoka
2. 発表標題 Diffusion Images for Assessing Glymphatic System
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiaki Taoka
2. 発表標題 Glymphatic system: neuroimaging perspective.
3. 学会等名 The 74th Korean Congress of Radiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiaki Taoka
2. 発表標題 White matter microstructural changes in the cases of tuberous sclerosis Evaluation by NODDI compared with conventional diffusion tensor method.
3. 学会等名 104th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田岡俊昭
2. 発表標題 MRによる脳内の「動き」の可視化
3. 学会等名 第41回日本脳神経CI学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田岡俊昭
2. 発表標題 中枢神経組織でのガドリニウム造影剤
3. 学会等名 第54回日本医学放射線学会秋季臨床大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田岡俊昭
2. 発表標題 Introduction for MR fingerprinting
3. 学会等名 日本磁気共鳴医学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiaki Taoka
2. 発表標題 State of the Art-Parkinson's Disease.
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshiaki Taoka
2. 発表標題 Venous Imaging
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshiaki Taoka
2. 発表標題 Diffusion Images to Explore Alzheimer's Disease
3. 学会等名 Symposium Neuroradiologicum 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiaki Taoka
2. 発表標題 Overview on Glymphatic System
3. 学会等名 Symposium Neuroradiologicum 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Toshiaki Taoka	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 279
3. 書名 Diffusion Tensor Imaging in Dementia. in Neuroimaging Diagnosis for Alzheimer's Disease and Other Dementias	

〔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	長縄 慎二 (Naganawa Shinji)  (50242863)	名古屋大学・医学系研究科・教授  (13901)	
研究分担者	増谷 佳孝 (Masutani Yoshitaka)  (20345193)	広島市立大学・情報科学研究科・教授  (25403)	
研究分担者	安野 史彦 (Yasuno Fumihiko)  (60373388)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・病院・医長  (83903)	
研究分担者	川井 恒 (Kawai Hisashi)  (50378147)	名古屋大学・医学部附属病院・講師  (13901)	
研究分担者	岸本 年史 (Kishimoto Toshifumi)  (60201456)	奈良県立医科大学・医学部・教授  (24601)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	吉川 公彦  (Kichikawa Kimihiko)  (10161506)	奈良県立医科大学・医学部・教授     (24601)	