

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01043

研究課題名（和文）脳の排泄経路の解明による加齢性脳疾患へのアプローチ

研究課題名（英文）Approach to neurodegenerative disorders by elucidation of the excretion pathway of the brain.

研究代表者

小野寺 理（ONODERA, OSMAU）

新潟大学・脳研究所・教授

研究者番号：20303167

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 35,000,000円

研究成果の概要（和文）：HTRA1欠損マウスが、脳小血管の加齢性変化と類似するモデル動物となることを見出した。定量的DIAプロテオミクスとGO解析にて、その主体が細胞外基質、マトリゾームの異常であり、ハブ蛋白としてフィブロネクチンを起点としていることを見出した。フィブロネクチンの蓄積は加齢性の脳小血管変化でもよく認める変化である。これをカンデサルタンが抑制することを見出した。また、合わせて、脳血流、血管拡張性の低下をもたらしていることを見出した。さらに、それがカンデサルタン投与で改善する事も見出した。脳内タンパク質のホメオスタシスに、細胞外プロテオスタシス機構が大きな役割を果たしていることを明確とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HTRA1-/-マウスにおいて、マトリゾームタンパク質の蓄積と脳動脈内膜の肥厚が、血管の拡張性と脳血流の低下を引き起こすことの重要性を明らかにした。最も重要な知見は、カンデサルタンによってマトリゾームタンパク質の蓄積が改善されたことである。今後、他の類似薬の効果や、動脈硬化が進行した後もカンデサルタンが有効かどうかを明らかにする必要がある。また、脳小血管老化でのマトリゾームタンパク質の蓄積に対する新しい治療薬候補となり得る。これらのアプローチは、脳小血管老化の進行を防ぐための新しい道を開く可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We found that HTRA1-deficient mice serve as a model animal for age-related changes similar to those in small cerebral blood vessels. Quantitative DIA proteomics and GO analysis revealed that the main abnormality is in the extracellular matrix and matrisomes, with fibronectin as a hub protein as a starting point. Accumulation of fibronectin is a common phenomenon in age-related cerebral microvascular changes. We found that candesartan suppressed this change. In addition, they found that candesartan also reduced cerebral blood flow and vasodilatability. In addition, they found that treatment with candesartan improved the vasodilatory changes. The results clearly indicate that extracellular proteostasis plays a major role in the homeostasis of proteins in the brain.

研究分野：医学

キーワード：老化 血管 カンデサルタン 細胞外基質 フィブロネクチン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会を迎え、加齢性脳疾患の克服は、喫緊の課題である。脳機能には様々な機能がある。それゆえ加齢性脳疾患の表現型は多岐にわたり、表現型に応じて疾患分類が提唱されてきた。しかし、生化学的には、主として僅か4種類のタンパク質、 β アミロイド、タウ、TDP-43、 α シヌクレインの蓄積による。これらが異なった特定の脳のシステムに蓄積し、特徴的な表現型を示す。蓄積という現象は、産生と排泄のアンバランスとして理解される。よって、これらの病態機序は、従来は、産生過多や、分解抵抗性というタンパク質側に重点をおいて解析されてきた。しかし、一部の遺伝性疾患の変異型タンパク質を除き、多くの孤発性疾患では、これらタンパク質側の異常は不明で、この面からのアプローチは壁につきあっていた。そのため、新たな視点からのアプローチが期待されていた。

一方、加齢性脳疾患は、神経系という隔壁のない臓器内を、特定のシステムに沿って広がる疾患である。このことから、異常蓄積タンパクは細胞外に排出され、他の細胞に取り込まれ、病的状態が広がっていく(プリオン仮説)と考えられている。さらに、近年、これらの蓄積タンパク質に対する抗体療法が注目されている。特に β アミロイドに対する抗体により、 β アミロイドの細胞外蓄積が、モデルマウスでもヒトでも減少することは、驚きをもって迎えられ、精力的にこれらの関連蛋白に対する抗体の治験が展開されている。2018年、ヒトでの β アミロイドに対する抗体の有用性が大規模臨床治験で報告されるに至り、本症の画期的な治療方法になる可能性を秘めている。しかし、何故、抗体が有効であるのか、その機序には十分に解明されていない。抗体療法が効果を示すという事実は、脳内の β アミロイドに、抗体が作用できることを示しており、これら蓄積タンパク質が細胞外に排出されること、細胞間質の排出経路の重要性を示唆している。しかし脳は十分に理解されていない。

2. 研究の目的

本研究提案は、脳の排泄系に小血管系が動力となっているとする仮説を検証するものである。そのため、小血管の壁細胞のみの障害を持つモデルでの検証が必要である。従来の脳小血管病のモデルは、大血管の狭窄モデルで有り、この立証には適さない。我々は、我々が同定した遺伝性脳小血管病 Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL)の原因遺伝子 high temperature requirement A serine peptidase 1(HTRA1)の欠損マウスにて、脳小血管の平滑筋細胞、周皮細胞が選択的に侵され、血流も低下することを見出してきた (Hara, Onodera et al. N Engl J Med. 2009;360:1729-39., Shiga, Onodera et al. Hum Mol Genet 2011;1800-1810., Nozaki, Onodera et al. Stroke 2014;45:3447-3453.)。このマウスを用いれば、小血管の諸排泄機構に対する影響を、ヒト疾病に類似した状態で検証しうる。

3. 研究の方法

解剖学的に排泄系を明らかとし、小血管障害による排泄経異常の有無を検討し、最後に加齢性脳疾患関連タンパクの排泄経路を探る。

1. 脳のリンパ系と脳小血管の解剖学的検討 今まで脳でリンパ管が見いだされなかったのは、次の二つの理由による。一つは、リンパ管の特異的分子及びその抗体が見出されなかったこと、もう一つは、それが、骨や硬膜と密接に関係し、その関係を破壊せずに観察し得なかったことである。分子については後述し、後者について述べる。近年、骨・硬膜と脳実質との間には3つの脈管系が発見されている。1)矢状静脈洞の脇にあるリンパ管(Nature 523:337-341, 2015)、2)硬膜から頭蓋内に行くリンパ管(Nature 560:185-191, 2018)、3)骨髄から頭蓋内に骨髄細胞を運ぶ脈管(Nature Neurosci 21:1209-1217, 2018)である。しかし骨や硬膜は、通常の脳の観察時には、脳から離断するため、骨、硬膜と脳実質の関係を3次的に観察しえなかった。しかし、近年開発されたCUBIC法は、これを克服しうる。本手法は、マウスの全身を骨ごと透明化して内部臓器の観察を可能とする。

CUBIC法は、マウス個体を4%パラホルムアルデヒド水溶液で灌流固定し、続いて、1/2に希釈したCUBIC試薬を、血管系を介して全身に循環させる。その後、皮膚を剥離したマウス個体を2週間CUBIC試薬に浸すことで個体全身丸ごとを透明化できる。さらに、シート照明型蛍光顕微鏡を用いることで、体内の解剖学的構造や遺伝子発現の様子を1細胞解像度で三次元イメージとして高速に取得することが可能となる。本法を用いて、血管の3次元構造と病変部を対比させ、平滑筋細胞、周皮細胞の血管病変が小血管の3次的構造と比較してどのように分布しているかを、マウス、ヒト脳にて観察する。

2. 脳から加齢性脳疾患関連蛋白の排泄の有無の検討 α シヌクレインが、篩板部周囲のリンパ管、及び頸部リンパ節、そしてその周囲の末梢神経細胞に蓄積していないか、免疫組織化学的検索で解析する。これらによって、同部位にシヌクレインの蓄積があるか死後組織にて、同等部位の免疫組織学的、生化学的解析を行う。

3. 小血管の分子署名の解析 脳の小血管の分子特性をRNAseqにてデータ駆動的に網羅的に解析し、その部位的特殊性の有無について検討する。得られたマーカーについては、ヒト健常脳、加齢脳、孤発性脳小血管病脳にて検討する。

4. マウス脳小血管病モデルに於ける機能評価 脳小血管病モデルマウスにおける脳血流を測定し、その障害を解明する。興味深いことに、我々は、このマウス脳において、不溶性 β アミロイドの増加を

見いだしている。RNAseq による網羅的な解析で、 β アミロイド関連の遺伝子レベルには変化がないため、 β アミロイドの排泄遅延を想定している。さらにこのモデルマウスは、の病態の進行抑制の検証に使えるか検討する。

4. 研究成果

脳のリンパ系と脳小血管の解剖学的検討

CUBIC 法を用いて、マウス、及びヒト脳にて、組織を透明化し、様々な抗体で染色し、観察することに成功した。これにより、従来は解らなかつた、脳小血管病変の全体像を推し量ることが可能となった。現在、この変化を、数学的に解析し、血管構造に何が起きているのかを明確化すること、さらに、この透明化条件で使用できる抗体を検証中である。

24 カ月齢の HTRA1^{-/-} および HTRA1^{+/+} マウスの前・中大脳動脈について質量分析 (MS) 解析を行った。その結果、7381 個のタンパク質が同定され、416 個が 2 群間で存在量に有意な変化を示した (増加タンパク質: 389、減少タンパク質: 27)。Gene Ontology (GO) 濃縮解析の結果、HTRA1^{-/-} マウスで増加したタンパク質は細胞外基質成分に高度に濃縮されていた。155 個のマトリソームタンパク質が増加した。減少したタンパク質 (4 つのマトリソームタンパク質を含む) は、どの GO 用語においても有意に濃縮されていなかった。

プロテオミクスデータセットを用いてタンパク質間相互作用ネットワークのトポロジー解析を行い、ネットワーク内のハブを探索した。その結果、フィブロネクチン (FN) が最も重要なハブであり、すべての変化したタンパク質からなるネットワークと変化したマトリソームタンパク質からなるネットワークの両方で最高のインデックススコアであることが判明した。

次に、Zellner らが HTRA1^{-/-} マウスの脳実質小血管で変化を見出したマトリソームタンパク質に関するデータと比較検討した。その結果、両データセットで重複する 42 個の増加したマトリソームタンパク質と 1 個の減少したマトリソームタンパク質を同定した。その中で、HTRA1^{-/-} マウスで 2 倍以上増加した 6 つの最も豊富なタンパク質 (FN, LTBP-1, LTBP-4, elastin, fibulin-5, metalloproteinase inhibitor 3 [TIMP3]) を脳血管の免疫プロットングによりさらに分析した。HTRA1^{-/-} マウスでは、FN, LTBP-4, エラスチン, TIMP3, fibulin-5 が有意に増加したが、LTBP-1 は増加しなかった。

脳から加齢性脳疾患関連蛋白の排泄の有無の検討

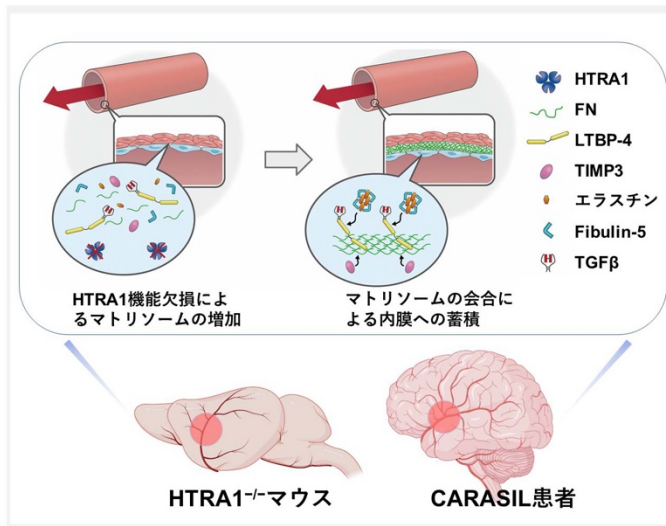
α シヌクレインが、篩板部蓄積していないか、免疫組織化学的検索で解析した。しかし、明かな染色を認めず、同部位への病的な蓄積は証明できなかった。興味深いことに、我々は、このマウス脳において、不溶性 β アミロイドの増加を見いだしている。

小血管の分子署名の解析

カンデサルタンが影響する分子経路を探索するために、HTRA1^{+/+} マウスおよび HTRA1^{-/-} マウスの前・中大脳動脈について、4 カ月齢と 24 カ月齢のカンデサルタン投与有無による RNA 配列解析 (RNA-seq) を実施した。カンデサルタンは短期間 (生後 4 ヶ月で 1 週間) または長期間 (生後 4 ヶ月から 24 ヶ月まで) 投与した。まず、HTRA1 欠損によって発現レベルが変化する遺伝子を同定した。その結果、生後 4 カ月と 24 カ月でそれぞれ 12 個と 11 個の発現量の異なる遺伝子を同定した。しかし、群間で重複する遺伝子はなかった。

次に、カンデサルタンが遺伝子発現に及ぼす影響について検討した。カンデサルタン投与と未投与の HTRA1^{-/-} マウスの遺伝子発現量を比較すると、カンデサルタン短期投与と長期投与の HTRA1^{-/-} マウスでそれぞれ 10 個と 84 個の遺伝子発現が異なっていた。いずれも、無処置の HTRA1^{-/-} マウスと比較して、Adamsl2 mRNA の発現がカンデサルタンで抑制された。また、Fn1, EDA+ Fn1, Ltbp-4, Fbln5 mRNA の発現もカンデサルタンで抑制された。

本研究では、HTRA1^{-/-} マウスにおいて、マトリソームタンパク質の蓄積と脳動脈内膜の肥厚が、血管の拡張性と脳血流の低下を引き起こすことの重要性を明らかにした。最も重要な知見は、カンデサルタンによってマトリソームタンパク質の蓄積と動脈硬化が改善されたことである。今後、他の AT1RBs の効果や、動脈硬化が進行した後もカンデサルタンが有効かどうかを明らかにする必要がある。また、散発性脳小血管老化においても FN の血管内蓄積が知られていることから、FN を抑制する薬剤、Adamsl2 の発現を抑制する薬剤、HTRA1 の活性を高める薬剤は、散発性脳小血管老化のみならず CARASIL に対する新しい治療薬候補となり得る。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kato T, Manabe RI, Igarashi H, et al.	4. 巻 131
2. 論文標題 Candesartan prevents arteriopathy progression in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Invest	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/jci140555	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 Kato T, Manabe RI, Igarashi H, Kametani F, Hirokawa S, Sekine Y, Fujita N, Saito S, Kawashima Y, Hatano Y, Ando S, Nozaki H, Sugai A, Uemura M, Fukunaga M, Sato T, Koyama A, Saito R, Sugie A, Toyoshima Y, Kawata H, Murayama S, Matsumoto M, Kakita A, Hasegawa M, Ihara M, Kanazawa M, Nishizawa M, Tsuji S, Onodera O.	4. 巻 131
2. 論文標題 Candesartan prevents arteriopathy progression in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Invest	6. 最初と最後の頁 e140555
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/JCI140555.	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 Toyoshima Y, Takahashi H, Katada S, Kojima N, Tada M, Tani T, Koike R, Nozawa T, Aida I, Nakajima T, Onodera O, Kakita A.	4. 巻 41
2. 論文標題 Parkinson's disease and parkinsonism: Clinicopathological discrepancies on diagnosis in three patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 450-456
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/neup.12777	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 Matsui H, Ito J, Matsui N, Uechi T, Onodera O, Kakita A.	4. 巻 25
2. 論文標題 Cytosolic dsDNA of mitochondrial origin induces cytotoxicity and neurodegeneration in cellular and zebrafish models of Parkinson's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 3101
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-23452-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 Nagano Seiichi, Jinno Junki, Abdelhamid Rehab F., Jin Yinshi, Shibata Megumi, Watanabe Shohei, Hirokawa Sachiko, Nishizawa Masatoyo, Sakimura Kenji, Onodera Osamu, Okada Hironori, Okada Takashi, Saito Yuko, Takahashi-Fujigasaki Junko, Murayama Shigeo, Wakatsuki Shuji, Mochizuki Hideki, Araki Toshiyuki	4. 巻 140
2. 論文標題 TDP-43 transports ribosomal protein mRNA to regulate axonal local translation in neuronal axons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica	6. 最初と最後の頁 695 ~ 713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00401-020-02205-y	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 Uemura M, Nozaki H, Kato T, Koyama A, Sakai N, Ando S, Kanazawa M, Hishikawa N, Nishimoto Yoshinori, Polavarapu Kiran, Nalini Atchayaram, Hanazono Akira, Kuzume Daisuke, Shindo Akihiro, El-Ghanem Mohammad, Abe Arata, Sato Aki, Yoshida Mari, Ikeuchi Takeshi, Mizuta Ikuko, Mizuno Toshiki, Onodera Osamu	4. 巻 11
2. 論文標題 HTRA1-Related Cerebral Small Vessel Disease: A Review of the Literature	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2020.00545	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 該当する

1. 著者名 Kasahara Sou, Ishihara Tomohiko, Koike Yuka, Sugai Akihiro, Onodera Osamu	4. 巻 60
2. 論文標題 Molecular mechanism of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) from the viewpoint of the formation and degeneration of transactive response DNA-binding protein 43kDa (TDP-43) inclusions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	6. 最初と最後の頁 109 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5692/clinicalneurool.cn-001362	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 Tanaka Hidetomo, Kawakatsu Shinobu, Toyoshima Yasuko, Miura Takeshi, Mezaki Naomi, Mano Atsushi, Sanpei Kazuhiro, Kobayashi Ryota, Hayashi Hiroshi, Otani Koichi, Ikeuchi Takeshi, Onodera Osamu, Kakita Akiyoshi, Takahashi Hitoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Globular glial tauopathy Type II: Clinicopathological study of two autopsy cases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropathology	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) 10.1111/neup.12532	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 Kubo Atsuko, Ueda Shouyou, Yamane Ayaka, Wada-Kakuda Satoko, Narita Mai, Matsuyama Makoto, Nomori Akane, Takashima Akihiko, Kato Taisuke, Onodera Osamu, Goto Motohito, Ito Mamoru, Tomiyama Takami, Mori Hiroshi, Murayama Shigeo, Ihara Yasuo, Misonou Hiroaki, Miyasaka Tomohiro	4. 巻 39
2. 論文標題 Ectopic Expression Induces Abnormal Somatodendritic Distribution of Tau in the Mouse Brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 6781 ~ 6797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2845-18.2019	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 Sugai Akihiro, Kato Taisuke, Koyama Akihiko, Koike Yuka, Konno Takuya, Ishihara Tomohiko, Onodera Osamu	4. 巻 130
2. 論文標題 Non-genetically modified models exhibit TARDBP mRNA increase due to perturbed TDP-43 autoregulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurobiology of Disease	6. 最初と最後の頁 104534 ~ 104534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2019.104534	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 Uemura Masahiro, Nozaki Hiroaki, Koyama Akihiko, Sakai Naoko, Ando Shoichiro, Kanazawa Masato, Kato Taisuke, Onodera Osamu	4. 巻 10
2. 論文標題 HTRA1 Mutations Identified in Symptomatic Carriers Have the Property of Interfering the Trimer-Dependent Activation Cascade	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.00693	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 Ozawa Tetsutaro, Shimizu Hiroshi, Matsui Hideaki, Onodera Osamu, Kakita Akiyoshi	4. 巻 221
2. 論文標題 Shrinkage of the myenteric neurons of the small intestine in patients with multiple system atrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Autonomic Neuroscience	6. 最初と最後の頁 102583 ~ 102583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.autneu.2019.102583	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 5件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 小野寺理
2. 発表標題 遺伝性脳小血管病の鑑別診断と分子病態
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Osamu Onodera
2. 発表標題 Familial SVD, CARASIL and Treatments
3. 学会等名 VasCog 2020: Virtual International Conference of The VasCog Society（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小野寺理
2. 発表標題 脳小血管異常の分子病態と脳白質病変との関係
3. 学会等名 第28回 日本脳ドック学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Osamu Onodera
2. 発表標題 Diversity and its treatment strategy of cerebral small vessel disease. lesson from the hereditary cerebral small vessel disease
3. 学会等名 The 9th Japan-Korea Joint Stroke Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野寺理
2. 発表標題 核内非膜性オルガネラと 運動神経変性疾患
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 小脳血管病の予防又は治療用医薬組成物	発明者 小野寺理 加藤泰介	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-084683	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	上村 昌寛 (uemura masahirro) (00836710)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	
研究分担者	五十嵐 博中 (igarashi hironaka) (20231128)	新潟大学・脳研究所・教授 (13101)	
研究分担者	今野 卓哉 (konno takuya) (20837372)	新潟大学・脳研究所・助教 (13101)	
研究分担者	加藤 泰介 (kato taisuke) (30598496)	新潟大学・脳研究所・特任准教授 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	清水 宏 (shimizu hiroshi) (40608767)	新潟大学・脳研究所・准教授 (13101)	
研究分担者	金澤 雅人 (kanazawa masato) (80645101)	新潟大学・脳研究所・准教授 (13101)	

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