

令和 4 年 6 月 4 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11698

研究課題名(和文) アミロイド 毒性阻害を標的としたアルツハイマー病発症予防健康食品成分の探索

研究課題名(英文) Search for health food ingredients to prevent the onset of Alzheimer's disease targeting inhibition of amyloid B toxicity

研究代表者

辻 まゆみ (TSUJI, Mayumi)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：40155544

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病(AD)発症は、数十年要する事を踏まえ、本研究では、手軽に得られ、認知症予防および進行防止が可能な健康食品の探索とその作用機序を明らかにし、認知症有病数の減少に貢献する事を目的とした。数種のポリフェノール類のA β 線維凝集抑制作用および、最も毒性の強いHigh molecular weight-A β 誘発性の神経細胞傷害に対するポリフェノール類の作用を検討した。さらに、異なる効果を持つ複数の有効成分の併用処置が、さらなる治療効果を得られる可能性を追求した。健康食品において異なる生物活性を持つ複数のポリフェノール成分の併用処置は、マルチターゲットアプローチの恩恵を受ける事が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界的に高齢化が進み、ADは世界的な公衆衛生上の懸念である。ADは致命的な神経変性疾患であり、臨床症状の20年以上前の脳の変化から始まる可能性がある。多くの研究があるにもかかわらず、安全で効果的な薬は、まだ開発されていない。また、医薬品開発において、重要な課題は、症状を治療するだけでなく、実際に病気を改善する副作用の少ない薬剤を提供することである。そこで、手軽に入手でき長期間摂取可能な健康栄養補助食品を含む代替戦略の検討につながる。さらに、健康食品は一般的に安全で忍容性が高いため、異なる効果を持つ複数の有効成分を併用処置することが適していると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Based on the fact that it takes several decades to the onset of Alzheimer's disease, in this study, we searched for health nutrition foods that can be easily obtained and can prevent dementia and progression, and clarified the mechanism of action. We investigated the inhibitory effects of several polyphenols on A β aggregation and the protective effects of polyphenols on the most toxic high molecular weight (HMW) -A β -induced neuronal damage. Furthermore, we examined the possibility that the combined treatment of multiple active ingredients with different effects could provide further therapeutic effects. In health nutrition foods, the combined treatment of multiple polyphenolic components with different biological activities suggested to benefit from a multi-target approach.

研究分野：薬理学

キーワード：アルツハイマー症 アミロイド ポリフェノール 併用療法 抗酸化作用 神経細胞傷害 A β 凝集抑制

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) アルツハイマー病(AD)は認知症の最も一般的な形態であり、進行性の記憶力低下やその他の認知機能の臨床症状を伴い、最終的には日常業務を遂行できなくなる。細胞外 A β オリゴマーの蓄積、細胞内神経原線維変化(NFT;タウタンパク質)の過剰リン酸化、および脳内の神経炎症によって病理学的に特徴づけられている。現在、AD 発症に関して最も有力なアミロイドカスケード仮説において、A β の産生および蓄積の異常に対する治療としては、障害された神経細胞を標的とした神経伝達改善薬のみである。根本治療開発が確立されていない現状と発症に数十年要する事を踏まえ、認知症発症率の高い軽度認知機能障害(MCI)の早期段階とそれ以前に適切な処置をすることにより認知症予防および進行を食い止められると考えられる。

(2) 神経変性疾患である AD は、A β ペプチドとタウタンパク質の神経原線維変化で構成される老人斑を特徴とする認知症である。AD の根本治療として標的となる薬は、
(a)A β 蛋白の産生阻害作用のために、またはセクレターゼの阻害作用薬。
(b)A β 蛋白の凝集を抑制する薬。
(c)A β 蛋白を除去するための薬。A β のワクチンや抗体。
であるが、開発段階において、(a)セクレターゼ阻害は他の蛋白の合成阻害になる可能性が高く、(c)A β のワクチンや抗体も副作用に悩まされている。
複数の要因が AD の病状の進行に関与しているため、単一の有効成分を使用しても AD に対する治療効果を提供することは難しい。代わりに、異なる効果を持つ複数の有効成分を併用使用することによって、治療効果は、得られる可能性がある。
そこで、AD 予防作用を示す、入手が容易で長期摂取可能な健康食品成分を探索し、その機序と有効と考えられる成分の最適な組み合わせを探索し、認知症有病数の減少に貢献する。

2. 研究の目的

(1) 本研究は、AD の根本治療開発が確立されていない現状と、発症までに数十年を要することを鑑み、誰でも入手が容易で長期間摂取可能な健康食品で探索し、その作用機序を明らかにし、また、有効成分の最適な組み合わせを探索し、認知症有病数の減少に貢献する事を目的としたものである。

(2) A β 凝集抑制を有した個々の健康食品成分を検索する。最も毒性の強い A β オリゴマーのみをサイズ排除クロマトグラフィー(SEC)で分出し¹⁾、神経細胞毒性を誘発する。A β 凝集抑制を有した個々の健康食品成分を用い、A β 誘発性神経細胞に対し、保護効果を確認しその作用機序を明白にする。さらに、有効な健康食品成分の併用療法を検討し、有効な健康食品成分の最適な組み合わせを探索し、認知症有病数の減少に貢献する。

3. 研究の方法

(1) A β 線維凝集に対する健康食品成分の作用
チオチオソニウムを用いた A β (1-40,1-42) 凝集作用に対する各健康食品成分の作用を調べた。A β (1-40,1-42) 凝集抑制作用を示す各健康食品成分の最適濃度を決定した。A β 線維凝集抑制が確認された健康食品成分の最適な組み合わせを探索した。

(2) サイズ排除クロマトグラフィーにて最も毒性の強い High molecular weight-A β を分取した。分取した A β による神経細胞毒性作用に対する健康食品成分の保護作用を観察した。

A β により神経細胞傷害を誘発し、健康食品成分の保護作用を測定した。MTT アッセイにて細胞生存率を、そして、calcein-AM/ethidium homodimer-1 蛍光色素を用いて細胞傷害作用を測定した。

AD 脳では、タンパク質酸化の増加が特徴なので、A β による神経細胞酸化ストレスに対する健康食品成分の抑制作用を調べた。A β で酸化ストレスを誘発した神経細胞(SH-SY5Y 細胞)に、各健康食品成分を添加培養する。酸化ストレス評価は、活性酸素種(ROS)、スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)、細胞膜脂質過酸化能およびミトコンドリア ROS を測定した。

A β で誘発された神経細胞膜の傷害に対する健康食品成分の作用を検討した。パッチクランプ法による神経細胞静止膜電位、細胞内 Ca²⁺動態、([Ca²⁺]_i) 細胞膜流動性を測定した。

4. 研究成果

(1) A β 線維凝集に対する健康食品成分の作用
健康食品成分として、ブドウ、ベリー、果物、野菜、ハーブ等の植物、赤ワインに含まれているミリセチンおよびウコンなどに含まれる黄色ポリフェノールであるクルクミンは、A β (1-40,1-42) の凝集に対し、濃度依存的に抑制作用が見られた(Fig. 1)。また、海藻に含有するフコイダンおよび植物の細胞壁などに存在するポリフェノールであるフェルラ酸は、A β (1-40,1-42)

の凝集に対し、抑制作用は見られなかった(Fig. 2)。また、クルクミンおよびフェルラ酸との併用では、クルクミン単独による A 線維凝集抑制作用と比べ、同等の A 線維凝集抑制作用が見られ、フェルラ酸併用によるさらなる抑制作用は見られなかった(Fig. 3)。クルクミンおよびフェルラ酸の併用による A 線維凝集抑制作用の増強はなかった。

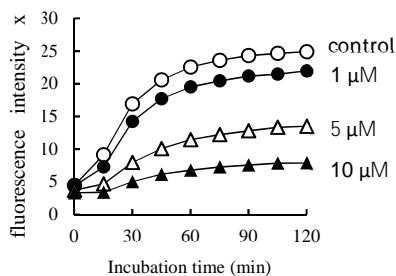


Fig. 1. Aβ42 凝集に対するクルクミンの抑制作用

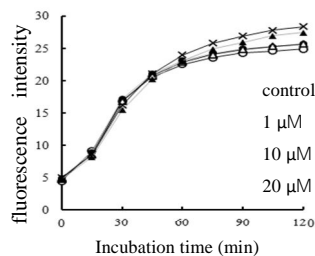


Fig. 2. Aβ42 凝集に対するフェルラ酸の抑制作用

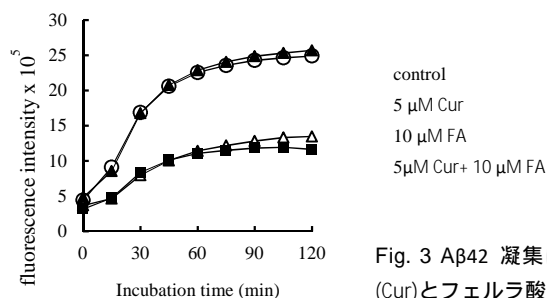


Fig. 3 Aβ42 凝集に対するクルクミン (Cur)とフェルラ酸(FA)併用の抑制作用

(2) A による神経細胞毒性作用に対する健康食品成分の保護作用

A により誘発された神経細胞毒性に対する健康食品成分の作用

MTT アッセイでは、SH-SY5Y 細胞に A (5 μM) を 30 min、3 hr それぞれ処理した細胞は、無処置細胞の生存率に比べ著しく低下した。また、ミリセチン、クルクミン、フェルラ酸、フコイダンと A との同時処置細胞は、A 曝露細胞に比べ、生存率の有意な増加が見られた。また、ethidium homodimer-1 を用いた細胞毒性率においても、ミリセチン、クルクミン、フェルラ酸、フコイダンと A との同時処置細胞は、A 曝露細胞に比べ、細胞毒性の有意な減少が見られた(Fig. 4)。Ethidium homodimer-1 色素は正に荷電しているため、細胞膜を横切って生細胞を染色することはできない。しかしながら、膜が損傷した細胞には、入り込み、核酸に結合することにより蛍光が増強されるため、細胞膜損傷による細胞傷害作用が反映する。A 曝露により細胞膜傷害が認められ、これらの健康食品成分は細胞膜傷害を抑制した。また、クルクミンとフェルラ酸の併用処置は、低濃度では、クルクミンおよびフェルラ酸単独による細胞傷害抑制作用よりもさらに、強い抑制作用が見られた(Fig. 4)。

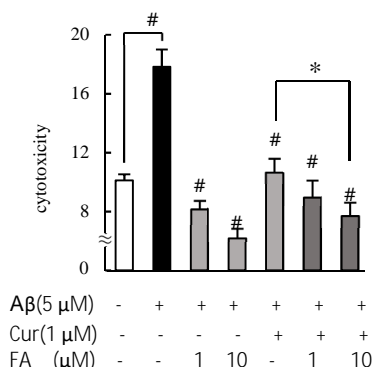


Fig. 4. Aβ 誘発性細胞傷害に対するクルクミン、フェルラ酸および併用処置による保護作用
p<0.05 vs 5 μM Aβ, * p<0.05 vs 1 μM curcumin

A により誘発された神経細胞の酸化ストレスに対する健康食品成分の作用

A 曝露により ROS 産生、細胞膜リン脂質過酸化、ミトコンドリア ROS の著しい増加が見られた。しかしながら、ミリセチン、クルクミン、フェルラ酸、フコイダンは抗酸化作用が見られた。クルクミンとフェルラ酸の併用処置では、クルクミンおよびフェルラ酸の単独処置に比べて、有意に ROS 産生の減少、細胞膜リン脂質過酸化の低下、ミトコンドリア ROS の低下が見られた。Cur

と FA の併用処置では、Cur および FA の単独処置に比べ、A 誘発性酸化ストレスに対し、ROS の低下、細胞膜リン脂質過酸化の低下、ミトコンドリア ROS の低下と、強力な抗酸化作用を示した。

A 曝露により Mn-SOD レベルは有意に減少した。スーパーオキシドジスムターゼは、スーパーオキシドラジカルを分子状酸素と過酸化水素に不均化することにより、細胞を ROS から保護する役割を果たす。A 曝露により減少した Mn-SOD レベルは、ミリセチン、クルクミン、フェルラ酸処理で有意に増加した。しかしながら、クルクミン、フェルラ酸の併用処置では、クルクミン、フェルラ酸単独処置と比べ有意な差は認められなかった。

A により生成されたフリーラジカルが、細胞膜中の脂質から電子を奪い、その結果、細胞損傷を誘発する過程で、これら健康食品成分は、直接的に細胞膜のリン脂質過酸化を抑制したのかもしれない。クルクミンとフェルラ酸の併用処置は、単独の作用よりも抗酸化作用が増強したが、この作用は、細胞内に発生した活性酸素を分解する過程でなく、直接的に活性酸素生成過程を抑制し、強力な抗酸化作用を示したと思われる。

A で誘発された神経細胞膜の傷害に対する健康食品成分の作用

A 曝露により神経細胞膜静止膜電位が上昇し、膜抵抗性が減少した。Ethidium homodimer-1 色素を使用しての実験結果でも A による細胞膜損傷が確認されたが、A は、細胞膜に物質が通過可能な pore を形成した可能性がある。また、A 曝露により神経細胞膜流動性は減少した。細胞膜リン脂質過酸化が誘発されていたことより、流動性は減少したと思われる。また、 $[Ca^{2+}]_i$ は持続性の増加が認められた。これは、A による細胞膜損傷と Ca^{2+} チャンネルの開閉に影響していると思われる。これらの A 曝露による変化に対する健康食品成分の作用は、ミリセチンおよびクルクミンは、A 曝露により上昇した神経細胞静止膜電位を回復させ、A 曝露により減少した神経細胞膜流動性はミリセチン、フェルラ酸で増加した。また、A 曝露により持続的に増加した $[Ca^{2+}]_i$ はミリセチン、クルクミン、フェルラ酸で減少した。さらに、クルクミンとフェルラ酸の併用処置は、クルクミンおよびフェルラ酸単独処置に比べ、有意な細胞膜流動性の回復が見られた。

A β は in vivo および in vitro で酸化ストレスを誘導し、膜の損傷、細胞死に寄与するため酸化ストレスは AD の初期のイベントであると考えられている²⁾。また、「軽度認知障害」の脳領域で観察される広範な酸化的損傷も、酸化ストレスが通常の老化から AD への進行の初期のイベントである可能性を示唆している³⁾。本研究で用いた健康食品成分は強い抗酸化作用と A β 凝集抑制作用を示し、AD の初期イベントの抑制に有効と思われた。また、クルクミンとフェルラ酸の低濃度の併用処置は、クルクミンとフェルラ酸単独処置よりも相完、協調し、A β による神経細胞傷害作用を軽減した。したがって、クルクミンとフェルラ酸の併用処置は、単一の処置よりも有益をもたらす、ヒトにとって効果的な AD 予防または治療戦略の可能性が示唆された。

< 引用文献 >

- 1) Taro Yasumoto, Yusaku Takamura, Mayumi Tsuji, Takahiro Watanabe-Nakayama, Keiko Imamura, Haruhisa Inoue, Shiro Nakamura, Tomio Inoue, Atsushi Kimura, Satoshi Yano, Hisao Nishijo, Yuji Kiuchi, David B. Teplow, Kenjiro Ono. High-molecular-weight amyloid β 1-42 oligomers induce neurotoxicity via plasma membrane damage. *FASEB Journal*, 33; 2019; 9220-9234. doi: 10.1096/fj.201900604R
- 2) George Perry, Akihiko Nunomura, Keisuke Hirai, Atsushi Takeda, Gjurmakch Aliev, Mark A. Smith. Oxidative damage in Alzheimer's disease: the metabolic dimension. *Int. J. Dev. Neurosci.* 18, 2000, 417-421. doi.org/10.1016/S0736-5748(00)00006-X
- 3) Mark A. Lovell, and William R. Markesbery. Ratio of 8-hydroxyguanine in intact DNA to free 8-hydroxyguanine is increased in Alzheimer disease ventricular cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol.* 58, 2001, 392-396. doi:10.1001/archneur.58.3.392

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Taro Yasumoto, Yusaku Takamura, Mayumi Tsuji, Takahiro Watanabe-Nakayama, Keiko Imamura, Haruhisa Inoue, Shiro Nakamura, Tomio Inoue, Atsushi Kimura, Satoshi Yano, Hisao Nishijo, Yuji Kiuchi, David B. Teplow, Kenjiro Ono | 4. 巻 33 |
| 2. 論文標題 High-molecular-weight amyloid 1-42 oligomers induce neurotoxicity via plasma membrane damage | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 FASEB Journal. | 6. 最初と最後の頁 9220-9234 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201900604R | 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 Atsushi Michael Kimura, Mayumi Tsuji, Taro Yasumotoc, Yukiko Mori, Tatsunori Oguchi, Yuya Tsuji, Masakazu Umino, Asami Umino, Toru Nishikawa, Shiro Nakamur, Tomio Inoued, Yuji Kiuchi, Masahito Yamada, David B. Teplow, Kenjiro Ono | 4. 巻 171 |
| 2. 論文標題 Myricetin prevents high molecular weight A 1-42 oligomer-induced neurotoxicity through antioxidant effects in cell membranes and mitochondria | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine | 6. 最初と最後の頁 232-244 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.019 | 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 Miki Nagata, Mayumi Tsuji, Tatsunori Oguchi, Yutaro Momm, Tetsuhito Nohara, Hideaki Ohashi, Naohito Ito, Ken Yamamoto, Yuko Udaka, Akiko Sasaki, Yuji Kiuchi, and Satoshi Numazawa | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Protective Effects of the Alga Fucoidan against Amyloid- -Induced Neurotoxicity in SH-SY5Y Cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 BPB Reports | 6. 最初と最後の頁 206-213 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpbreports.4.6_206 | 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13件（うち招待講演 0件／うち国際学会 4件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Atsushi Kimura, Taro Yasumoto, Yuko Mori, Tatsunori Oguchi, Shiro Nakamura, Tomio Inoue, M Yamada, D.Teplow, Kenjiro Ono, Mayumi Tsuji, Yuji Kiuchi |
| 2. 発表標題 Myricetin prevents A oligomer-induced neurotoxicity via cell membrane damage |
| 3. 学会等名 The 14th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's diseases (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| | |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | Taro Yasumoto, Yusaku Takamura, Mayumi Tsuji, Takahiro Nakayama, Keiko Imamura, Haruhisa Inoue, Shiro Nakamura, Tomio Inoue, Atsushi Kimura, Satoshi Yano, Hisao Nishijo, Yuji Kiuchi, David B Teplow, and Kenjiro Ono |
| 2. 発表標題 | High molecular weight amyloid 1-42 oligomers induce neurotoxicity via plasma membrane damage |
| 3. 学会等名 | 2020 Alzheimer's Association International Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 | 2020年 |

| | |
|---------|---|
| 1. 発表者名 | 木村篤史、森友起子、小口達敬、海野真一、海野麻未、宇高結子、中村史朗、井上富雄、辻まゆみ、小野賢二郎、木内祐二 |
| 2. 発表標題 | ミリセチンは抗酸化作用を介し、ミトコンドリア・細胞膜でアミロイドオリゴマーによる神経毒性を抑制する |
| 3. 学会等名 | 第39回 日本認知症学会学術集会 |
| 4. 発表年 | 2020年 |

| | |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | 安本太郎、高村雄策、辻まゆみ、中山隆宏、今村恵子、井上治久、中村史朗、井上富雄、木村篤史、矢野怜、西条寿夫、木内祐二、デービッドテプロフ、小野賢二郎 |
| 2. 発表標題 | 高分子Aオリゴマーは細胞膜完全性を崩壊し細胞毒性を発揮する |
| 3. 学会等名 | 第39回 日本認知症学会学術集会 |
| 4. 発表年 | 2020年 |

| | |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | Atsushi Kimura, Yuji Kiuchi, Mayumi Tsuji, Kenjiro Ono |
| 2. 発表標題 | MYRICETIN PREVENTS HIGH MOLECULAR WEIGHT A 1-42 OLIGOMER-INDUCED NEUROTOXICITY ON MITOCHONDRIA |
| 3. 学会等名 | The 15th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's diseases (国際学会) |
| 4. 発表年 | 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Atsushi Kimura, Ryuta Kinno, Akinori Futamura, Shohei Nomoto, Satomi Kubota, Yukiko Mori, Azusa Sugimoto, Takeshi Kuroda, Satoshi Yano, Hidetomo Murakami, Mayumi Tsuji, Kenjiro Ono |
| 2. 発表標題 Effects of vitamin B12 on memory fuction in elderly patients |
| 3. 学会等名 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 安本太郎、高村雄策、辻まゆみ、中山隆宏、今村恵子、井上治久、中村史朗、井上富雄、木村篤史、矢野怜、西条寿夫、木内祐二、デービッド・テプロフ、小野賢二郎 |
| 2. 発表標題 高分子A オリゴマーは細胞膜傷害を介して神経細胞毒性を発揮する |
| 3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 永田未希、辻まゆみ、小口達敬、門馬佑太郎、野原哲人、大橋英朗、井藤尚仁、山本謙、宇高結子、佐々木晶子、木内祐二、沼澤聡 |
| 2. 発表標題 藻類であるFucoidanによるアミロイド 誘発性神経毒性に対する保護作用について |
| 3. 学会等名 第40回日本認知症学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 門馬佑太郎、辻まゆみ、小口達敬、、野原哲人、大橋英朗、井藤尚仁、山本謙、永田未希、中村史朗、小野賢二郎、木内祐二 |
| 2. 発表標題 アミロイド 高分子oligomer誘発性細胞傷害に対する新規治療薬GT863の保護作用 |
| 3. 学会等名 第40回日本認知症学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大橋英朗、辻まゆみ、小口達敬、門馬佑太郎、野原哲人、井藤尚仁、山本謙、永田未希、小野賢二郎、木内祐二 |
| 2. 発表標題 クルクミンとフェルラ酸のアミロイド 凝集および神経細胞傷害への相加的効果 |
| 3. 学会等名 第40回日本認知症学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 門馬佑太郎、辻まゆみ、小口達敬、、野原哲人、大橋英朗、井藤尚仁、山本謙、永田未希、中村史朗、小野賢二郎、木内祐二 |
| 2. 発表標題 クルクミン誘導体GT863のアミロイド 高分子オリゴマー誘発性細胞傷害に対する保護作用 |
| 3. 学会等名 第68回昭和大学学士会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大橋英朗、辻まゆみ、小口達敬、門馬佑太郎、野原哲人、井藤尚仁、山本謙、永田未希、小野賢二郎、木内祐二 |
| 2. 発表標題 クルクミンとフェルラ酸によるアミロイド 誘発性神経細胞傷害への併用効果について |
| 3. 学会等名 第68回昭和大学学士会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 永田未希、辻まゆみ、小口達敬、門馬佑太郎、野原哲人、大橋英朗、井藤尚仁、山本謙、宇高結子、佐々木晶子、木内祐二、沼澤聡 |
| 2. 発表標題 ヒト神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞におけるアミロイド 誘発性神経毒性に対する fucoidanの保護作用について |
| 3. 学会等名 第377回昭和大学学士会例会（薬学部主催） |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ホームページ<https://www.showa-u.ac.jp/research/prc/>

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 | 小野 賢二郎 (Ono Kenjiro) (70377381) | 昭和大学・医学部・客員教授 (32622) | |

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 | | |
|---------|-------------------------|--|--|
| 米国 | Department of Neurology | David Geffen School of Medicine at UCLA | |