

令和 4 年 5 月 17 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K19312

研究課題名(和文)脳血管疾患に対する新規予防アプローチの確立に関する研究

研究課題名(英文)Research on the establishment of a new preventive approach to cerebrovascular disease

研究代表者

大塚 章太郎(Otsuka, Shotaro)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任助教

研究者番号：80849901

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): 遠隔虚血プレコンディショニング(Remote limb ischemic preconditioning: RIPC)の介入方法を確立するための実験を行った。ラットの両大腿部にカフを装着して、駆血時間と解放時間のいくつかの種類を検討し、最も効果がある組み合わせを調べた。結果として、駆血5分-解放10分、駆血10分-解放10分の2つの組み合わせで効果が得られた。さらに、RIPCは神経栄養因子を誘導し神経細胞死を抑制することが明らかになった。また、予防運動によって誘導される神経保護効果の持続期間についても調査し、3週間の予防運動で2週間程度効果が続くことが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回、寝たきりになる主な原因である脳梗塞に対しての新規の予防法の確立を目的に研究を行った。遠隔虚血プレコンディショニング(Remote limb ischemic preconditioning: RIPC)は、強力な神経保護効果を獲得することが出来るが、その方法は確立されていない。そこで、本研究では、介入方法の検討を行った。結果として、駆血時間よりも解放時間が重要である可能性が示せた。本研究をさらに前進させていくことによって、予防医学の発展や高齢者の寝たきりを減少させる解決の糸口になる可能性があり、社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文): An experiment was conducted to establish a remote ischemia preconditioning (RIPC) intervention method. Cuffs were placed on both thighs of rats and several combinations of ejection and release times were examined to determine the most effective combination. The results showed that two combinations, 5 min compression-10 min release and 10 min compression-10 min release, were found to be effective. Furthermore, RIPC was found to induce neurotrophic factor and inhibit neuronal cell death. The duration of the neuroprotective effect induced by preconditioning exercise was also examined, and it was found that the effect lasted approximately 2 weeks after 3 weeks of preconditioning exercise.

研究分野: リハビリテーション医学

キーワード: RIPC リハビリテーション医学 予防医学 神経保護効果 脳梗塞 予防運動 preconditioning

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高齢者の増加に伴い、寝たきりになる疾患の4割を占めている脳血管障害の発症率が増加している。そこで、脳梗塞には予防が重要になってくる。神経保護効果の獲得が治療や予防には必要であるが、神経保護効果を誘導する薬剤の開発が難渋している現状がある。神経保護効果を誘導し、脳梗塞を予防する方法の一つとして、preconditioning と呼ばれる方法があり、各臓器に対して致死的とならないストレス(軽い虚血など)を負荷させると、その後の強いストレス(虚血、酸化ストレスなど)による細胞障害が軽減される。それぞれの介入時期に応じて、術前(Pre)、術中(Per)、術後(Post)と呼ばれている。しかし、観血的処置を必要としており、臨床応用には困難である。研究代表者はこれまで脳梗塞に対する予防運動による神経保護効果に着目し、脳梗塞モデル動物を用いて研究を行ってきた。3週間のトレッドミル運動によって、脳梗塞発症後、脳梗塞体積の縮小効果や運動・感覚機能改善を示し、そのメカニズムに神経栄養因子の発現増加、神経細胞死を抑制することを報告した。

近年、臨床応用可能な別の方法として遠隔虚血プレコンディショニング(RIPC)の研究が進んでいる。これは、末梢血管を短時間遮断し虚血状態を生み出すことで神経保護効果を獲得する方法である。RIPCによる遠位器官における虚血および再灌流の短い繰り返し期間は、別の重要な臓器への保護効果を持つことは十分に認識されており、心臓や腎臓に対する虚血再灌流ストレスに対する損傷を抑制する効果についての報告が多くみられる。しかし、RIPCの中枢神経障害に対する脳神経保護効果についての報告は少ない。RIPCの介入方法に関しても様々であり、詳細に検討する必要がある。これまで研究代表者が行った実験では、ラットの尻尾に無麻酔下で加圧カフを巻き駆血と解放を行った。脳梗塞作成前から7日間連続で介入し、脳梗塞を作成した。しかし、尻尾におけるRIPCでは脳梗塞体積での縮小効果は見られなかった。そこで本研究課題では、実験 RIPCの介入方法について再度検討を行い、脳梗塞に対する神経保護効果が獲得できるかを知らべた。さらに、予防運動に関する神経保護効果についての研究も行った。実験では、予防運動によって獲得される神経保護効果の持続性について調べ、実験では、予防運動によって獲得される神経保護効果が脳梗塞以外の脳血管疾患に有効であるかどうか検討した。

### 2. 研究の目的

#### 実験

RIPCの介入方法について検討を行った。駆血と解放によるconditioningの効果を確認するために、脳梗塞作成中にconditioningを行うPer-conditioningの介入方法を検討した。

#### 実験

予防運動によって誘導される神経保護効果の持続性について検討した。

#### 実験

予防運動による神経保護効果が脳梗塞だけではなく、クモ膜下出血後の早期脳損傷に有効かどうかを検討した。

### 3. 研究の方法

#### 実験

実験動物には、7週齢のSprague-Dawley(SD)系雄性ラット使用して、無作為に4群に分けて検討を行った。両大腿部に加圧カフを装着して、非介入群(No-per, n=6)、駆血10分、解放10分の3セット群(10×10, n=6)、駆血10分、解放5分の3セット群(10×5, n=6)、駆血5分、解放10分の3セット群(5×10, n=6)に群分けを行った。小泉の方法に準じてラット左内頸動脈から塞栓子を挿入し、60分間の虚血と再灌流により中大脳動脈領域の脳梗塞モデルを作成した。Per-conditioningは、60分間の脳虚血中に介入を行った。麻酔下で両大腿部に血圧測定用のカフを巻き180mmHg~200mmHgの圧で駆血を行った。脳梗塞作成2日後に、神経学的評価としてNeurological Score(NS)、バランス能力と耐久性を見るRotarod(RR)テスト、前肢の感覚運動機能を評価するSticky tape testを行った。評価終了後に屠殺を行い、脳組織を採取して、2mm間隔の前額断を作成し、2,3,5-Triphenyl tetrazolium chloride(TTC)染色後に脳梗塞体積の測定を行った。組織採取後にパラフィン包埋を行い、パラフィン切片を作成して、免疫組織化学染色を行った。さらに、脳組織は、タンパク抽出を行い、Western blottingを実施した。神経栄養因子であるBrain-derived neurotrophic factor(BDNF)、抗アポトーシス因子であるBcl-2、アポトーシス促進因子であるBax、アポトーシス最終決定因子であるcaspase 3の発現を脳損傷領域で観察した。

#### 実験

7週齢のSD系雄性ラット34匹を使用して、予防運動の脳梗塞縮小効果がどのくらいの期間持続するかを検討した。無作為に5群に分けた。非運動+MCAO群(No-Ex, n=9)、予防運動終了3日後+MCAO群(3D, n=9)、予防運動終了1週間後+MCAO群(1W, n=9)、予防運動終

了2週間後+MCAO群(2W, n=5) 予防運動終了3週間後+MCAO群(3W, n=5) の4つの運動群のラットに3週間の予防運動(トレッドミル、速度25m/min、30分/日、1回30分)をさせた。予防運動後、小泉の方法に準じてラット左内頸動脈から塞栓子を挿入し、60分間の虚血と再灌流により中大脳動脈領域の脳梗塞モデル(MCAO)を作成した。脳梗塞作成2日後に、神経学的評価としてNeurological Score(NS)、運動機能評価としてBeam walking test(Bwt)、バランス能力と耐久性を見るRotarod test(RR)、前肢の感覚運動機能を評価するSticky tape testを行った。評価終了後に屠殺を行い、脳組織を採取して、2mm間隔の前額断を作成し、TTC染色後に脳梗塞体積の測定を行った。組織採取後にパラフィン包埋を行い、パラフィン切片を作成して、免疫組織化学染色を行った。さらに、脳組織はタンパク抽出を行い、Western blottingを実施した。神経栄養因子であるBrain-derived neurotrophic factor(BDNF)、アポトーシス促進因子であるBax、アポトーシス最終決定因子であるcaspase 3、活性化アストロサイトの指標であるGFAP、脳虚血耐性に関するHIF-1 $\alpha$ 、P2X7Rの発現を評価観察した。

## 実験

平均体重240-260gの5週齢の雄性SDラット48匹を使用した。SDラットは、偽手術(Sham, n=8)群、運動(Ex, n=20)群、運動なし(No-Ex, n=20)群に無作為に分けた。3週間の運動プログラムの後、血管内穿孔によるクモ膜下出血(SAH)を作成した。SAH作成後、イソフルラン麻酔を離脱後に正向反射が見られるまでの時間を計測して意識レベルの評価を行った。その後、神経学的評価、感覚運動機能評価を行った。

## 4. 研究成果

### 実験

Pre-conditioningにおける駆血時間と解放時間が脳梗塞体積の縮小効果に与える影響について検討した。先行研究で報告されている駆血10分、解放10分の3セットの介入を行った。10 $\times$ 10群において、No-per群と比べて有意に脳梗塞体積が減少していた(図1. a, b; p=0.034)。駆血時間と解放時間をそれぞれ変更して、駆血10分、解放5分の3セットの群、駆血5分、解放10分の3セット群における脳梗塞体積縮小効果を評価した。No-per群に比べて10 $\times$ 5群は、脳梗塞体積の縮小は見られなかったが、5 $\times$ 10群(vs No-per; p=0.037)は脳梗塞体積の縮小が見られた。解放時間の短縮を行うことによって、神経保護効果の減弱が見られた。

さらに、我々はPre-conditioningによって脳梗塞後の神経損傷や運動-感覚機能が軽減されるかどうかを評価した。Pre-conditioningの介入方法に関係なく、神経麻痺は軽度であったが、No-per群との有意な差は見られなかった(図1. c)。バランス機能や持久力を評価するRotarod testでは、すべての群間において有意な差は見られなかった(図1. d)。運動-感覚機能を評価するSticky tape testでは、No-per群に比べて10 $\times$ 10群(vs No-per; p=0.038)と5 $\times$ 10群(vs No-per; p=0.011)で有意に反応時間が短縮していた(図1. e)。

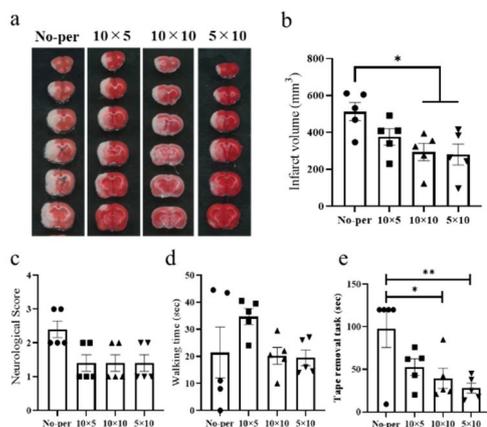


図1. TTC染色による脳梗塞画像(a)、脳梗塞体積値(b)、Neurological Score(c)、Rotarod test(d)、Sticky tape test(e)、統計解析;b,d,eは、one-way ANOVA (Tukey), cは、Kruskal-Wallis testを使用した。Mean  $\pm$  SE \*p<0.05, \*p<0.01

Per-conditioningによる神経保護効果のメカニズムとして神経栄養因子であるBDNFと抗アポトーシス因子であるBcl-2に着目し、免疫染色とWestern blottingによって発現量を調べた。BDNFの発現は、No-per群に比べ、10 $\times$ 5群、10 $\times$ 10群、5 $\times$ 10群で有意に増加した。10 $\times$ 10群、5 $\times$ 10群は10 $\times$ 5群に比べ、BDNF発現が有意に増加した(図2. a, b)。Western blotでも同様の発現傾向であったが、10 $\times$ 5群とNo-per群との間には有意な差は見られなかった(図3. a, b)。Bcl-2の発現は、No-per群に比べ、10 $\times$ 10群、10 $\times$ 5群で有意に増加した。さらに、10 $\times$ 10群、5 $\times$ 10群は10 $\times$ 5群に比べ、Bcl-2発現が有意に増加していた(図2. a, c)。Western blotにおいても、No-per群に比べ、10 $\times$ 10群、10 $\times$ 5群で有意に増加していた(図3. a, d)。Bax及びcaspase 3の発現は、No-per群に比べ、10 $\times$ 10群および10 $\times$ 5群で有意に減少した。10 $\times$ 10群、5 $\times$ 10群は10 $\times$ 5群に比べ、caspase 3の発現が有意に減少した。Western blotでは、No-per群に比べて10 $\times$ 5群でcaspase 3の有意な減少が見られた(図3. a, e)。10 $\times$ 10群と5 $\times$ 10群でBDNFとBcl-2の発現量の増加が見られ、駆血時間よりも解放時間が長い方が神経保護効果を誘導する可能性があることを今回の結果で示唆した。

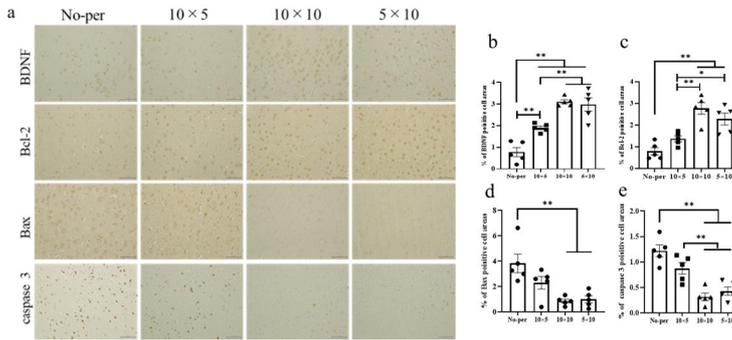


図 2. 免疫染色画像 (a), BDNF の定量化グラフ (b), Bcl-2 の定量化グラフ (c), Bax の定量化グラフ (d), caspase 3 の定量化グラフ (e), 統計解析 ; b-e は、one-way ANOVA (Tukey) を使用した。Mean ± SE \* $p < 0.05$ , \* $p < 0.01$ 、各群 N = 5, Scale bar: 50 $\mu$ m。

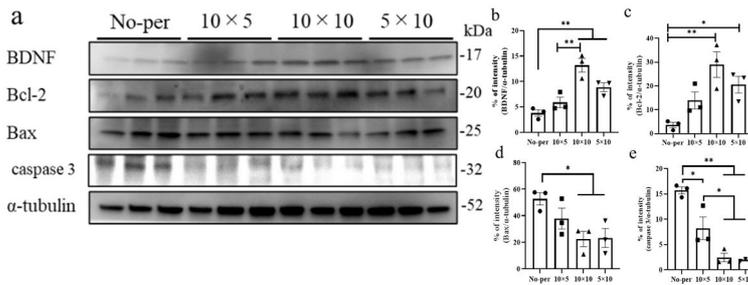


図 3. Western blotting 画像 (a), BDNF の定量化グラフ (b), Bcl-2 の定量化グラフ (c), Bax の定量化グラフ (d), caspase 3 の定量化グラフ (e), 統計解析 ; b-e は、one-way ANOVA (Tukey) を使用した。Mean ± SE \* $p < 0.05$ , \* $p < 0.01$ 、各群 N = 3。

今回の実験 結果より 10×10 群と 5×10 群で BDNF と Bcl-2 の発現量の増加が見られ、駆血時間よりも解放時間が長い方が神経保護効果を誘導する可能性が高いことが明らかになった。今回得られた結果をもとに、予防的な介入実験を行っていく予定である。

### 実験

3 週間の予防運動によって誘導される神経保護効果の持続性について検討した。トレッドミルを用いた予防運動は脳梗塞後の梗塞体積を有意に減少させ、その有益な効果は運動終了後 2 週間まで観察された (図 1. a)。さらに、行動学的評価として測定した NS、Bwt、RR、Sticky tape test も運動終了後 2 週間まで有益な効果を得られた (図 2. a-e)。

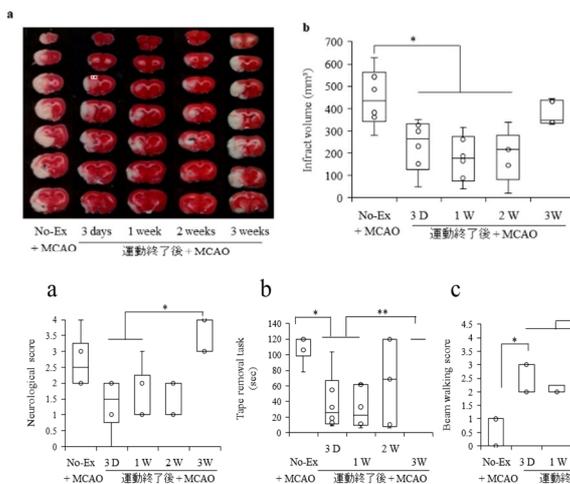


図 1. TTC 染色による脳梗塞画像 (a), 脳梗塞体積値 (b), 統計解析は、one-way ANOVA (Tukey) を使用した。Mean ± SE \* $p < 0.05$ , \* $p < 0.01$  (No-Ex; N = 6, 3 days; N = 6, 1 weeks; N = 6, 2 weeks; N = 5, 3 weeks; N = 5)

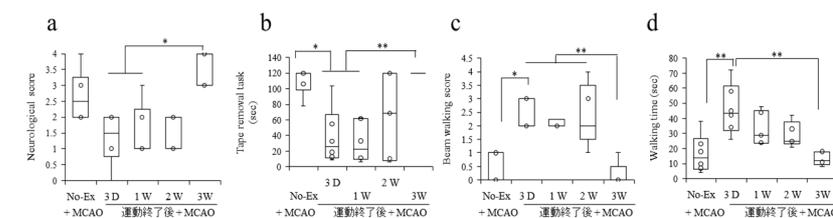


図 2. Neurological Score (a), Sticky tape test (b), Beam walking test (c), Rotarod test (d). 統計解析 ; a は、Kruskal-Wallis test, b-e は、one-way ANOVA (Tukey) を使用した。

運動終了後 2 週間まで脳梗塞縮小効果が確認されたため、神経保護効果のメカニズムを調べた。神経栄養因子である BDNF は、運動終了後 3 日で最も発現量が増加していた (図 3. a, b)。アポトーシスに関連する Bax、caspase 3 の発現量は、運動終了後 2 週間まで減少していた (図 3. a, c, d)。Western blot による解析でも免疫染色と同様の結果が得られた (図 4. a-d)。

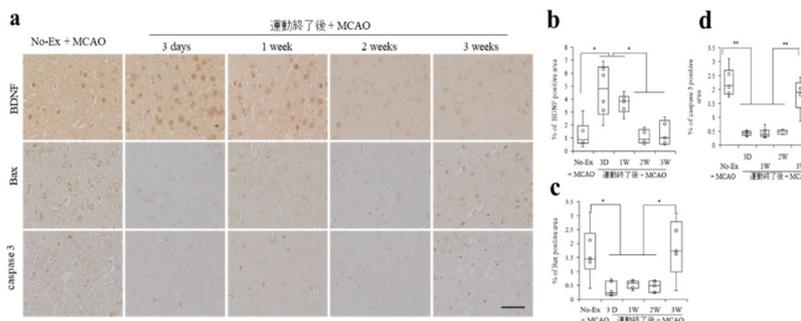


図 3. 免疫染色画像 (a), BDNF 定量化グラフ (b), Bax 定量化グラフ (c), caspase 3 定量化グラフ (d). 統計解析は、one-way ANOVA (Tukey) を使用した。Mean ± SE \* $p < 0.05$ , \* $p < 0.01$ 、Scale bar: 50 $\mu$ m。

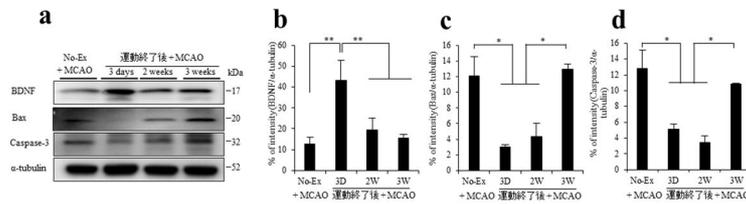


図 4. Western blot 画像 (a), BDNF 定量化グラフ (b), Bax 定量化グラフ (c), caspase 3 定量化グラフ (d)。統計解析は、one-way ANOVA (Tukey) を使用した。Mean ± SE \* $p < 0.05$ , \* $p < 0.01$

神経保護効果は、神経栄養因子の発現に伴う抗アポトーシス効果であることが確認されたので、次に、神経保護効果の持続性に関与する因子として先行研究で報告されているアストロサイトの活性化と HIF-1 $\alpha$ 、P2X7R の発現について調べた。GFAP の発現は、運動終了後 2 週間後で有意な増加が見られたが、3 日では変化していなかった。P2X7R は、3 日後から増加して 2 週間まで発現していた。

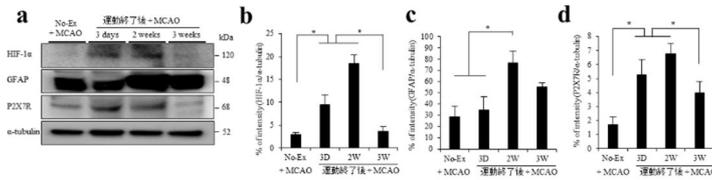


図 4. Western blot 画像 (a), HIF-1 $\alpha$  定量化グラフ (b), GFAP 定量化グラフ (c), P2X7R 定量化グラフ (d)。統計解析は、one-way ANOVA (Tukey) を使用した。Mean ± SE \* $p < 0.05$ , \* $p < 0.01$

今回の実験 結果より 3 週間の予防運動は、2 週間の神経保護効果を誘導することができることを明らかにした。神経保護効果の持続性には、HIF-1 $\alpha$ 、P2X7R が関与しており、神経保護効果の持続性と関連している可能性を示唆した。今回の結果は、Effects of detraining on preconditioning exercise-induced neuroprotective potential after ischemic stroke in rats というタイトルで Brain Struct Funct に発表し、2021 年に掲載された。

## 実験

予防運動によって誘導される神経保護効果が、脳梗塞以外の脳血管疾患にも効果があるかどうかを調べた。実験 では、クモ膜下出血に対する予防運動の効果を評価した。Ex 群では、20 匹中 15 匹が SAH を発症し、そのうち 4 匹が死亡した。No-Ex 群では、20 匹中 18 匹が SAH を発症し、そのうち 9 匹が死亡した。実験動物の屠殺後、SAH グレードの重症度を評価した。SAH 後 5 時間以内の生存率は、Ex グループ (73%) で No-Ex グループ (50%) と比較して改善されましたが、統計的に有意な差はなかった (図 1. a)。予防運動は、SAH 後の意識障害と神経学的評価を改善させることができた。

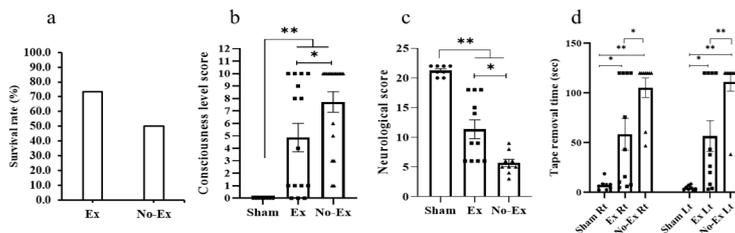


図 1. 死亡率 (a)、意識障害スコア (b)、Neurological score (c)、Sticky tape test (d) 統計解析は、one-way ANOVA (Tukey) を使用した。Mean ± SE \* $p < 0.05$ , \* $p < 0.01$

今回の実験 の結果より、3 週間の予防運動は、クモ膜下出血後の早期脳損傷を抑制することが明らかになった。今回の結果は、Preconditioning Exercise in Rats Attenuates Early Brain Injury Resulting from Subarachnoid Hemorrhage by Reducing Oxidative Stress, Inflammation, and Neuronal Apoptosis というタイトルで、2021 年に Mol Neurobiol に掲載された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Nakanishi Kazuki, Sakakima Harutoshi, Norimatsu Kosuke, Otsuka Shotaro, Takada Seiya, Tani Akira, Kikuchi Kiyoshi   | 4. 巻<br>337                   |
| 2. 論文標題<br>Effect of low-intensity motor balance and coordination exercise on cognitive functions, hippocampal A $\beta$ deposition, neuronal loss, neuroinflammation, and oxidative stress in a mouse model of Alzheimer's disease                                       | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>Experimental Neurology  | 6. 最初と最後の頁<br>113590 ~ 113590 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.expneurol.2020.113590  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Otsuka Shotaro, Sakakima Harutoshi, Tani Akira, Nakanishi Kazuki, Takada Seiya, Norimatsu Kosuke, Maejima Hiroshi, Maruyama Ikuro   | 4. 巻<br>226                   |
| 2. 論文標題<br>Effects of detraining on preconditioning exercise-induced neuroprotective potential after ischemic stroke in rats  | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>Brain Structure and Function  | 6. 最初と最後の頁<br>2169 ~ 2180     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1007/s00429-021-02317-5   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Otsuka Shotaro, Setoyama Kentaro, Takada Seiya, Nakanishi Kazuki, Terashi Takuto, Norimatsu Kosuke, Tani Akira, Sakakima Harutoshi, Maruyama Ikuro, Tancharoen Salunya, Tanaka Eiichiro, Kikuchi Kiyoshi  | 4. 巻<br>58                    |
| 2. 論文標題<br>Preconditioning Exercise in Rats Attenuates Early Brain Injury Resulting from Subarachnoid Hemorrhage by Reducing Oxidative Stress, Inflammation, and Neuronal Apoptosis   | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>Molecular Neurobiology  | 6. 最初と最後の頁<br>5602 ~ 5617     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1007/s12035-021-02506-7   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Takada Seiya, Setoyama Kentaro, Norimatsu Kosuke, Otsuka Shotaro, Nakanishi Kazuki, Tani Akira, Nakakogawa Tomomi, Matsuzaki Ryoma, Matsuoka Teruki, Sakakima Harutoshi, Tancharoen Salunya, Maruyama Ikuro, Tanaka Eiichiro, Kikuchi Kiyoshi, Uchikado Hisaaki | 4. 巻<br>23                    |
| 2. 論文標題<br>E8002 Reduces Adhesion Formation and Improves Joint Mobility in a Rat Model of Knee Arthrofibrosis   | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Molecular Sciences   | 6. 最初と最後の頁<br>1239 ~ 1239     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3390/ijms23031239   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kasamo Yuki, Kikuchi Kiyoshi, Yamakuchi Munekazu, Otsuka Shotaro, Takada Seiya, Kambe Yuki, Ito Takashi, Kawahara Ko-ichi, Arita Kazunori, Yoshimoto Koji, Maruyama Ikuro | 4. 巻<br>22                |
| 2. 論文標題<br>1,5-Anhydro-D-fructose Protects against Rotenone-Induced Neuronal Damage In Vitro through Mitochondrial Biogenesis   | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Molecular Sciences   | 6. 最初と最後の頁<br>9941 ~ 9941 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/ijms22189941  | 査読の有無<br>無                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>大塚 章太郎  |
| 2. 発表標題<br>ラット脳梗塞発症後のプレコンディショニング運動誘発性脳耐性により獲得される神経保護効果に対する脱トレーニングの影響 |
| 3. 学会等名<br>第43回日本神経科学大会 (国際学会)                                       |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kazuki nakanishi, Kosuke norimatsu, Shotaro Otsuka, Seiya takada, Akira tani, Harutoshi sakakima   |
| 2. 発表標題<br>Effects of low-intensity balance and coordination exercise on cognitive function, hippocampal Aβ deposition, neuronal loss, neuroinflammation, and oxidative stress in SAMP8 |
| 3. 学会等名<br>第44回日本神経科学学会 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Akira Tani, Kazuki nakanishi, Shotaro Otsuka, Kosuke norimatsu, Seiya takada, Teruki Matsuoka, Harutoshi sakakima  |
| 2. 発表標題<br>Stimulation of functional recovery via mechanisms of neurorepair by Japanese herbal medicine, Ninjinyoeito, and physical exercise in a rat ischemic stroke model |
| 3. 学会等名<br>第44回日本神経科学学会   |
| 4. 発表年<br>2021年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|