

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02876

研究課題名(和文) 神経変性疾患の創薬バイオマーカーたる脳内免疫系PETイメージングの開発

研究課題名(英文) Development of PET imaging of brain immunity as a biomarker for drug development to treat neurodegenerative diseases

研究代表者

木村 泰之 (KIMURA, YASUYUKI)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・研究所 認知症先進医療開発センター・副部長

研究者番号：20423171

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：ミクログリアの分化・生存に必須な分子であるcolony-stimulating factor 1 receptorを標的とした新規PETリガンド[¹¹C]NCGG401について、健康ボランティアにおいて、重篤な有害事象は認めなかった。脳移行性は良好で、分布容積としての定量性は良好であった。また、疾患関連ミクログリアへの移行と神経死に関わる分子であるreceptor interacting protein 1 kinaseを標的とし、高い活性が報告されているRIPK1阻害薬を元に、標識化合物を合成したが、ラットにおいて、良好な脳移行性が認められたものの、明らかな特異結合を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、近年創薬標的として有望とされる、免疫機能に特異的な2種類の分子CSF1RとRIPK1を標的としている。CSF1Rは、ミクログリアの分化・生存に必須な分子であり、その阻害はミクログリアの総数を減少させ、神経細胞障害を減少させる。RIPK1は、細胞死を司る因子で、疾患関連ミクログリアに高発現し、その阻害は貪食能を変化させ、神経細胞障害を減少させる。これらの分子のイメージングによって、それぞれ、ミクログリアの疾患関連状態への変化や、神経細胞障害に至る過程を反映した新たな情報が得られる可能性が高く、病態評価から創薬バイオマーカーまでの応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：A novel PET ligand [¹¹C]NCGG401, which targets the colony-stimulating factor 1 receptor, essential for the differentiation and survival of microglia, showed no severe adverse events in healthy volunteers. It exhibited good brain permeability and satisfactory quantitative performance in terms of volume of distribution. Additionally, a labeled compound was synthesized based on a RIPK1 inhibitor, reported to have high activity and targeting receptor-interacting protein 1 kinase, a molecule involved in disease-associated microglia migration and neurodegeneration. In rats, although good brain permeability was observed, no significant specific binding was detected.

研究分野：脳神経核医学

キーワード：陽電子断層撮像法 アルツハイマー病 CSF1R RIPK1 ミクログリア

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患において、アミロイドβタンパクや過リン酸化タウタンパクなどの異常凝集・蓄積が、不可逆的な神経障害を惹き起こす。その治療は、アルツハイマー病におけるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬や NMDA 受容体拮抗薬、パーキンソン病におけるドーパミン作動薬のように、対症療法が中心であり、根本治療薬の開発は成功していない。例えば、アルツハイマー病の主要病理である老人斑の構成成分であるアミロイドβタンパクを除去する目的で、アミロイドβ抗体の臨床試験が複数行われているが、現在 FDA で審査中のアデュカヌマブを除いて、本計画立案時点では十分な有効性を示せていない(Howard and Liu 2020)。

アルツハイマー病の特徴的病理である老人斑や神経原線維変化周囲に、ミクログリアやアストロサイトの浸潤を認め、従来から神経炎症が神経障害に関わると考えられてきた(Heneka et al. 2015)。また、アルツハイマー病患者などをターゲットとした全ゲノム関連研究において、TREM2 や CD33 などのミクログリアに特異的に発現する分子をコードする遺伝子異常が、疾患リスク因子として明らかになっている(Guerreiro et al. 2013)。しかし、これまで単純に炎症を抑える薬剤では疾患の進行を抑えることに成功せず、神経炎症には異常蓄積タンパクを除去する神経保護的役割と神経障害をきたす二面性があるためと考えられている(Jaturapatporn et al. 2012)。さらに、近年では、ミクログリアやアストロサイトが、神経炎症という概念に収まらないような様々な機能を有し、異常タンパクの蓄積やそれらによる神経細胞障害の過程に関わっていることが明らかになってきた。そのため、これらの機能に関わる分子が、幅広い神経変性疾患に共通の新たな創薬ターゲットとして注目されている。

ポジトロン断層撮影 (PET) は、¹¹C や ¹⁸F のようなポジトロン (陽電子) 放出核種で標識した薬物を生体内に投与し、標識薬物の生体内における動態を明らかにする方法である。標識薬物の生体内における動態を解析することで、ヒト生体内における特定の分子の分布や密度を低侵襲で評価できるため、創薬におけるバイオマーカーとして幅広く用いられている。例えば、上述のアミロイドβ抗体の臨床試験では、アミロイドβタンパクが蓄積している患者の選別や、アウトカムとしてのアミロイドβタンパクの変化量測定に、アミロイド PET イメージングが必須となっている(Sevigny et al. 2016)。したがって、脳内の免疫機能を標的とした創薬において、その機能に関わる分子を患者生体内で観察できるバイオマーカーが利用可能になれば、創薬効率の飛躍的な向上が見込める。

これまで、神経炎症の PET イメージングとして、末梢性ベンゾジアゼピン受容体 (別名: translocator protein 18kDa, TSPO) を標的としたイメージングが行われてきた。TSPO はミトコンドリア外膜に存在し、コレステロールの膜輸送に関連する受容体で、脳内では活性化したミクログリアやアストロサイトに高発現している。TSPO を標的とした PET イメージングによって、アルツハイマー病やその前段階の軽度認知機能障害の患者で TSPO の上昇を認め、神経炎症の病態への関与が臨床的に明らかにされてきた(Fan et al. 2017)。

しかし、TSPO のイメージングを、脳内の免疫機能を標的とした創薬に利用するには問題が多い。TSPO は、活性化したミクログリアだけではなく、アストロサイトや血管内皮細胞、神経細胞にも発現するため特異度が低く、またそのイメージングは TSPO をコードする遺伝子の多型の影響を受けることが指摘されている(Owen et al. 2011)。さらに、TSPO イメージングによって検出される活性化されたミクログリアは、神経保護的にも神経障害的にも振る舞う可能性が示唆されている(Owen et al. 2017)。したがって、本研究では、脳内の免疫機能や引き続く神経障害に重要な役割を果たす分子を標的とした創薬利用に向けて、それらの分子のイメージングの開発を行うことを目的とする。

2. 研究の目的

本研究の目的は、脳内の免疫機能に関わり、創薬標的として有望とされる分子を可視化する新規 PET リガンドの開発を行い、神経変性疾患の新規治療法開発に役立てることである。これまで、神経炎症を標的に PET イメージングリガンドの開発が盛んに行われ、TSPO イメージング PET リガンドの改良やアラキドン酸カスケードの構成要素などを標的としたリガンド開発がなされてきた。しかし、近年、神経変性疾患における免疫システムの役割が詳細に明らかになるにつれて、脳内の免疫システムの中心的役割を果たすミクログリアやアストロサイトなどの機能異常が神経障害に直接的に関わっていると考えられるようになってきた。したがって、これまでのような神経炎症を標的としたイメージングではなく、免疫機能に特異的な、創薬標的となる分子を可視化するイメージングの開発が必要と考えられる。

本研究では、近年創薬標的として有望とされる、免疫機能に特異的な 2 種類の分子 CSF1R と RIPK1 を標的としている。CSF1R は、ミクログリアの分化・生存に必須な分子であり、その阻害

はミクログリアの総数を減少させ、神経細胞障害を減少させる。RIPK1 は、細胞死を司る因子で、疾患関連ミクログリアに高発現し、その阻害は貪食能を変化させ、神経細胞障害を減少させる。これらの分子のイメージングによって、それぞれ、ミクログリアの疾患関連状態への変化や、神経細胞障害に至る過程を反映した新たな情報が得られる可能性が高く、病態評価から創薬バイオマーカーまでの応用が期待できる。

3. 研究の方法

本研究では、神経免疫機能に特異的な2種類の分子 (CSF1R と RIPK1) を標的とした PET リガンドの評価・開発を行った。CSF1R については、我々が開発中で、小動物で有効性が認められている $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ の臨床有効性を評価した。また、RIPK1 については、すでに選定したシーズ化合物を元にした PET リガンドの標識合成法の確立を行い、小動物においてその有効性を評価した。

$[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ は、我々が開発中の PET リガンドで、*in vitro* 評価においてヒト CSF1R に高い親和性と選択性を有し、ラットにおいて良好な脳移行性と特異結合を認めたものである (図 1)。さらに、急性炎症モデルでは、その脳内取り込みの上昇を認め、CSF1R 密度の上昇を捉えることが可能である。

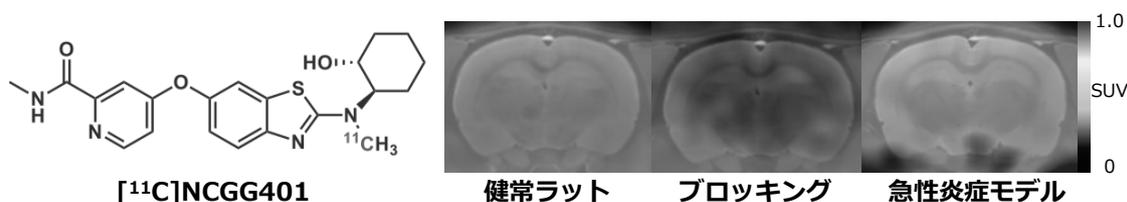


図 1 : $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ の構造式とラット PET イメージング (40-60 分加算画像)

本研究では、この PET リガンドの臨床有効性を評価した。臨床試験に必要な前臨床安全性試験を実施した。臨床試験計画について、申請者の所属する施設における短寿命放射性薬剤臨床利用委員会の承認を得たのち、新規 PET リガンドの臨床試験の審査経験の多い量子科学技術研究開発機構の認定臨床研究審査委員会の承認を得て、臨床研究法に基づく特定臨床研究を開始した。

健常ボランティア9名を対象とし、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ 注射液を投与し、頭部もしくは全身のダイナミック撮像を行った。また、頭部 PET 検査中には、投与した放射性薬剤の動脈血中放射能濃度測定および代謝物分析のための動脈血採血を行った。得られた結果を定量解析し、この PET 薬剤の有効性・安全性を評価した。

申請者らはこれまでに、RIPK1 に高い親和性と選択性を有し、脳移行性を認める低分子化合物である GSK'963 (Berger et al. 2015) を元にした複数の PET リガンド $[^{11}\text{C}]\text{NCGG501-504}$ を合成し有効性評価を行ってきたが、ラット・サルにおいて十分な特異結合を得ることができなかった。そこで、近年開発された、RIPK1 との水素結合を GSK'963 より多くすることで、親和性が一桁高い化合物である化合物 22 (Yoshikawa et al. 2018) を ^{11}C で標識し、本研究で評価する PET リガンドとした (図 2)。 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ による methyl 基付加標識を可能にするため、まず標識前駆体である des-methyl 体を合成した。ついで反応条件を検討し最適な標識反応を確立した。

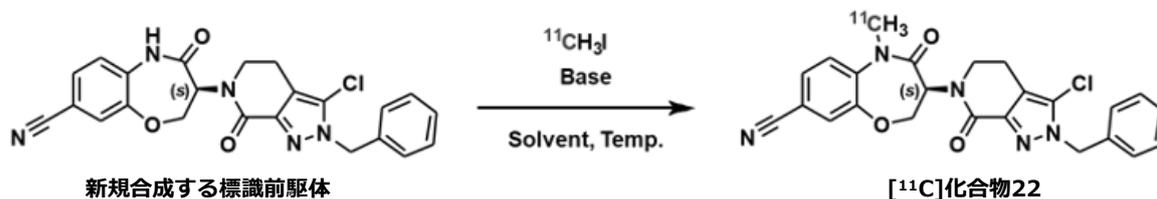


図 2 : 新規合成する標識前駆体と、メチル化による $[^{11}\text{C}]\text{化合物 22}$ の合成

RIPK1 を標的とした新規 PET リガンドの小動物における有効性評価は以下の検討を行った。まず、健常ラットに投与し、PET イメージングによる脳移行性、脳内・血漿中代謝、定量性の評価を行った。ミクログリア密度や、疾患関連ミクログリアが増えている急性炎症モデル動物を用いて、特異結合の程度を評価した。また、オートラジオグラフィーを用いて、PET リガンドの特異的な集積評価を行った。

4. 研究成果

【CSF1R を標的とした新規 PET リガンド】

$[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ を9名に経静脈投与した結果、3名において、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ 注射液との関連が

否定できない有害事象が認められた。症状は、胸腹部不快感（2人）、顔面紅潮（1人）、動悸（1人）、手足しびれ感（1人）、呼吸困難感（1人）で、いずれも投与数分以内から発生し、特に治療を必要とせず 15 分以内に消失した。検査前後の血液・尿検査、バイタルサイン、心電図に $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ 注射液との関連が否定できない変化は認められなかった。また、重篤な有害事象は認めなかった。以上より、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ は安全に投与できると考えられた。

まず3名において $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ を経静脈投与後、全身動態の評価を行った。 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ を経静脈投与後、PET 画像上では、脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、胆嚢、腎臓、腰椎、胃、小腸、上部大腸、下部大腸、直腸、膀胱に放射能が確認された。

$[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ の取り込みは肝臓が最も高く、投与後約4分で投与放射エネルギーの23%のピークを示し、肺、心臓、脳はそれぞれ15.4%、9.5%、5.7%のピーク取り込みを示した。ほとんどの臓器は投与後5分以内に取り込みのピークに達した。胃、胆嚢、膀胱は、スキャン時間中、持続的に放射能の取り込みが増加した。

次に、6名において、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ 注射液を静脈投与し、頭部のダイナミック撮像と、動脈血中放射能濃度測定および代謝物分析のための動脈血採血を行った。脳移行性はピーク $\text{SUV}=3$ と良好で、血液データとあわせ安定した定量解析が行えた（図3）。

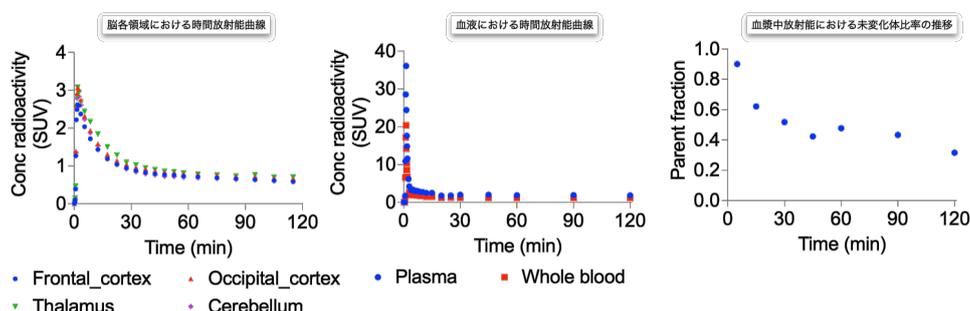


図3、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ 投与後の脳および血液における時間放射能曲線と血漿中放射能における未変化対比率の推移

定量解析では、脳血流量とは異なる分布の分布容積 (V_T) 画像が得られた（図4）。また、その分布は同一被験者の脳内 TSPO 分布を反映する $[^{11}\text{C}]\text{DPA713}$ の分布と異なった。

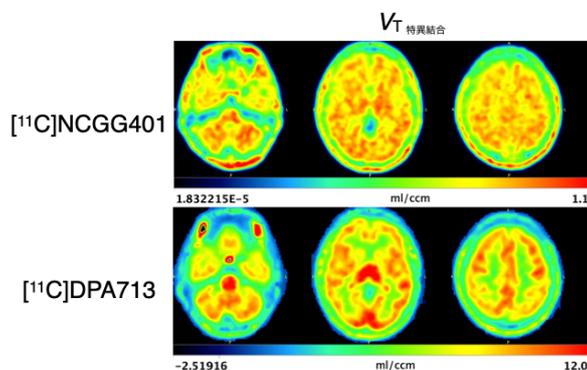


図4、男性健常者における $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ および $[^{11}\text{C}]\text{DPA713}$ の分布容積 (V_T) 画像

CSF1R を標的とした PET リガンドの臨床開発において、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ を健常男性ボランティアに投与する First in human 試験を実施した。3名において、投与直後の非特異的的症状を認め、注射薬剤に対する非特異的な反応と考えられた。投与前後の血液・尿検査、心電図検査に変化はなく、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ は安全に投与できると考えられた。また、定量解析では、脳血流量とは異なる分布の分布容積 (V_T) 画像が得られ、脳内 CSF1R 分布を反映している可能性が示唆された。また、その分布は同一被験者の脳内 TSPO 分布を反映する $[^{11}\text{C}]\text{DPA713}$ の分布と異なり、白質、灰白質に比較的均等に認められた。 TSPO は活性化ミクログリアに高発現するが、 CSF1R とは異なり神経細胞やアストロサイト、血管内皮細胞にも発現するため、分布の違いが認められたものと考えられた。

【 RIPK1 を標的とした新規 PET リガンド】

まず標識前駆体として、アミンおよびアルデヒドを出発物質とし、化合物 **22** の N-デスメチル体を合成した。次に、 $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ による標識前駆体 (Dm-GG511) への $^{11}\text{CH}_3$ 基の導入について、塩基、溶媒および温度などの最適な反応条件を検討した。 Dm-GG511 の DMF 溶液中に塩基として炭酸セシウム (Cs_2CO_3) を加え、室温で 10 分間反応させる条件において反応が進行し、 ^{11}C 標識

PET リガンド^[11C]22 (GG511) の合成、精製、及び製剤化に成功した。製剤は、放射化学純度 100%、化学純度~90%、収量~2 GBq、比放射能~190 GBq/μmol であり、動物実験および臨床用に必要な規格を満たす合成に成功した。

^[11C]NCGG511 を健常ラットに投与し、PET イメージングによる脳移行性を評価した。^[11C]NCGG511 を投与後、放射能濃度は速やかなピークに達し、その濃度は SUV 1.2 程度と良好であった。非放射性の GG511 を前投与したところ、放射能濃度の変化は軽度であり、健常ラットにおける特異結合は小さいと考えられた。

次に、右の線条体に LPS を局所投与した急性炎症モデルラットにおいて^[11C]NCGG511 の PET イメージングを行った。このモデルラットは western blotting において、RIPK1 密度が軽度上昇していることが明らかになっている。しかし、PET イメージングでは、^[11C]NCGG511 取り込みの明確な上昇は認めなかった。

さらに、健常ラット、急性炎症モデルラット、健常者、アルツハイマー病患者、てんかん重積患者の新鮮凍結脳切片のオートラジオグラフィを行った。結果、どの切片においても明らかな特異結合を認めなかった。

RIPK1 を標的とした PET リガンドの開発について、ラット生体およびヒト脳切片で評価を行ったが、良好な脳移行性を認めるものの明らかな特異結合を認めなかった。その原因として、脳内 RIPK1 密度が極めて低い可能性と、生体内で ATP による競合阻害で特異結合が認められない可能性が考えられた。特に脳内 RIPK1 密度は、齧歯類で 0.045 ppm、ヒトで 0.013 ppm と報告されており、ヒトにおけるミクログリアイメージングの標的分子として知られる TSPO の脳内密度が 21.3 ppm であることと比較して極めて低いことが報告されている (Wang et al. 2015)。

<引用文献>

Berger S, Harris P, Nagilla R, Kasparcova V, Hoffman S, Swift B, et al. Characterization of GSK'963: a structurally distinct, potent and selective inhibitor of RIP1 kinase. *Cell Death Discov.* 2015 Jul 27;1(1):15009.

Fan Z, Brooks DJ, Okello A, Edison P. An early and late peak in microglial activation in Alzheimer's disease trajectory. *Brain.* 2017 Mar 1;140(3):aww349.

Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E, et al. TREM2 Variants in Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2013 Jan 10;368(2):117-27.

Heneka MT, Golenbock DT, Latz E. Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat. Immunol.* 2015 Mar 1;16(3):229-36.

Howard R, Liu KY. Questions EMERGE as Biogen claims aducanumab turnaround. *Nat. Rev. Neurol.* 2020;16(2):63-4.

Jaturapatporn D, Isaac MGEKN, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. Jaturapatporn D, editor. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Feb 15;2(2):CD006378.

Owen DR, Narayan N, Wells L, Healy L, Smyth E, Rabiner EA, et al. Pro-inflammatory activation of primary microglia and macrophages increases 18 kDa translocator protein expression in rodents but not humans. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017 Aug;37(8):2679-90.

Owen DR, Yeo AJ, Gunn RN, Song K, Wadsworth G, Lewis A, et al. An 18-kDa Translocator Protein (TSPO) Polymorphism Explains Differences in Binding Affinity of the PET Radioligand PBR28. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* [Internet]. 2011 Oct 19;32(1):1-5.

Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. *Nature* [Internet]. 2016 Sep 1;537(7618):50-6.

Wang M, Herrmann CJ, Simonovic M, Szklarczyk D, Mering C von. Version 4.0 of PaxDb: Protein abundance data, integrated across model organisms, tissues, and cell-lines. *PROTEOMICS.* 2015;15(18):3163-8.

Yoshikawa M, Saitoh M, Katoh T, Seki T, Bigi SV, Shimizu Y, et al. Discovery of 7-Oxo-2,4,5,7-tetrahydro-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridine Derivatives as Potent, Orally Available, and Brain-Penetrating Receptor Interacting Protein 1 (RIP1) Kinase Inhibitors: Analysis of Structure-Kinetic Relationships. *J. Med. Chem.* 2018 Feb 6;61(6):2384-409.

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Ogata Aya, Ji Bin, Yamada Takashi, Hattori Saori, Abe Junichiro, Ikenuma Hiroshi, Ichise Masanori, Koyama Hiroko, Suzuki Masaaki, Kato Takashi, Ito Kengo, Kimura Yasuyuki	4. 巻 65
2. 論文標題 [11C]NCGG401, a novel PET ligand for imaging of colony stimulating factor 1 receptors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 128704 ~ 128704
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmcl.2022.128704	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

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Ogata A, Ikenuma H, Nihashi T, Yasuno F, Morishita H, Abe J, Ichise M, Kato T, Ito K, Kimura Y.
2. 発表標題 First-in-Human PET imaging of [11C]NCGG401 for colony-stimulating factor 1 receptor.
3. 学会等名 The 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sakai T, Yamada T, Ikenuma H, Ogata A, Ichise M, Hattori S, Abe J, Suzuki M, Ito K, Kato T, Imamura S, Kimura Y
2. 発表標題 Development of novel PET ligands to image the Receptor Interacting Protein Kinase 1
3. 学会等名 NRM 2021 MAPPING NEURORECEPTORS AT WORK (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ogata A, Yamada T, Abe J, Ichise M, Ikenuma H, Koyama H, Suzuki M, Kato T, Ito K, Kimura Y
2. 発表標題 PET imaging of [11C]NCGG401 for colony stimulating factor 1 receptor
3. 学会等名 NRM 2021 MAPPING NEURORECEPTORS AT WORK (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ikenuma H, Ogata A, Koyama H, Yamada T, Abe J, Ichise M, Kato T, Suzuki M, Ito K, Kimura Y
2. 発表標題 Development of a novel PET ligand for receptor-interacting protein kinase 1 in brain
3. 学会等名 NRM 2021 MAPPING NEURORECEPTORS AT WORK (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池沼 宏、古山浩子、小懸綾、季斌、山田貴史、永井裕司、阿部潤一郎、市瀬正則、加藤隆司、鈴木正昭、木村泰之
2. 発表標題 RIPK1を標的とした新規PETリガンド開発の試みと有効性の評価
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021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
研究分担者	池沼 宏 (IKENUMA HIROSHI) (10751159)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・研究所 認知症先進医療開発センター・研究技術員 (83903)	
研究分担者	小懸 綾 (OGATA AYA) (10805857)	岐阜医療科学大学・薬学部・助教 (33708)	
研究分担者	今村 真一 (IMAMURA SHINICHI) (40873203)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・研究所 認知症先進医療開発センター・外来研究員 (83903)	

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	境 崇行 (SAKAI TAKAYUKI) (40881925)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・研究所 認知症先進医療開発センター・研究員 (83903)	
研究分担者	古山 浩子 (KOYAMA HIROKO) (50402160)	岐阜大学・工学部・准教授 (13701)	
研究分担者	加藤 隆司 (KATO TAKASHI) (60242864)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・病院 放射線診療部・部長 (83903)	
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・部長 (83903)	
研究分担者	季 斌 (JI BIN) (80392223)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・研究所 認知症先進医療開発センター・客員研究員 (83903)	
研究分担者	外山 宏 (TOYAMA HIROSHI) (90247643)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	

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