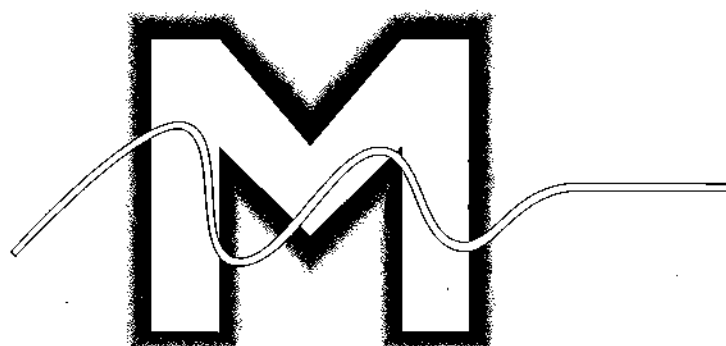


THE REPORT OF STUDY RESULT BY SUBSIDY
助成研究成果報告書

2009
平成21年度



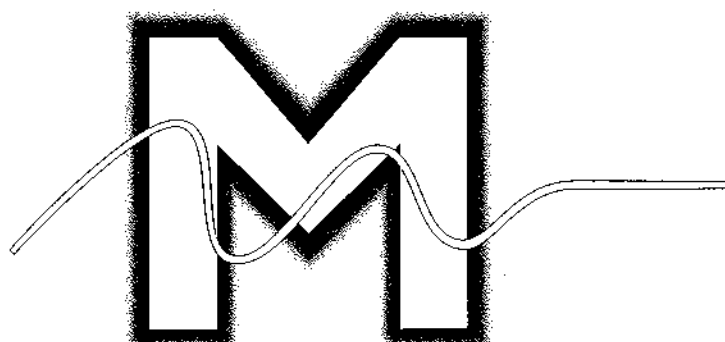
Magnetic Health Science Foundation

公益財団法人 磁気健康科学研究振興財団

助成研究成果 報告書

平成21年度

(研究期間：平成22年4月1日～平成23年3月31日)



目 次

巻頭言	1
	理事長 小谷 誠
I. 基礎研究	
I-1. 磁性スイッチ機能を有する機能性MRI造影剤による癌の悪性度診断法の開発	3
	京都大学大学院 工学研究科 田中 一生
I-2. 超高磁場下のiPS細胞の挙動に関する基礎研究	5
	独立行政法人労働安全衛生総合研究所 山口 さち子
I-3. 磁気駆動ナノマシンを用いた細胞内小器官の機能制御	8
	東京農工大学大学院 生物システム応用科学府 森島 圭祐
I-4. 経頭蓋磁気刺激が測定脳波に与える影響のシミュレーションと除去の実用化 に関する研究	11
	九州大学大学院 システム情報科学研究院 片山 喜規
II 応用研究	
II-1. 陽性荷電マグネトリボソームと交番磁場を用いた再発悪性腫瘍に対する温熱 免疫治療の臨床研究	14
	名古屋大学 医学部附属病院 菊森 豊根
II-2. 拡散MRIを用いた脳梗塞ラットの細胞膜透過率評価	17
	東京大学 医学部附属病院 今江 禄一
III. 指定テーマ研究	
III-1. 反復経頭蓋磁気刺激によるアルツハイマー病治療のための基礎研究	20
	金沢医科大学 医学部 生理学 I 加藤 伸郎
平成22年度研究助成テーマ	23

巻 頭 言

公益財団法人 磁気健康科学研究振興財団

理事長 小 谷 誠

人間の身体はおよそ0.1ボルトの電圧で働いている。たとえば、私たちが右手の中指を動かすときには、左脳の中央部の表面にある運動野の中指を担当する脳細胞に0.1ボルトの電圧が発生し、その電圧に伴って発生する電流が脳から神経細胞を流れて、中指まで伝わり、中指を動かす神経細胞を刺激して中指を動かすのである。

電気理論によると、電流が流れると必ず磁気を発生する。このように電気と磁気は密接な関係がある。

一般に電気を流すためには、行きと帰りの2本の電線が必要であり、電気の流れるスピードも1秒間に30万Km、すなわち、1秒間に地球を7周半進む速さである。それに対して、人体の中では、行きだけの神経細胞で電気を流し、速度も最速の神経細胞でも1秒間に100メートルと極端に遅い。このように人体内を流れる電流が、通常の電気の流れる方法とまったく異なるのは、多分、地磁気の影響があると考えられる。

人間がこの世に登場し、立って歩き、言葉を交わすようになったのは、今から数百万年前と云われている。この間に、地磁気の大きさと方向が何度も変わっている。

このように地磁気の大きさや方向が大きく変わる環境の中で人間は進化してきたので、地磁気の影響はあまり受けないように人体はできている。

ところが、人間が電気を使うようになったのは、200年ほど前からである。そのため、人体は電気に対しては防衛能力が進化しておらず、大変敏感に反応する。例えば、心臓の表面に数ボルトの電圧を加えると心臓は働かなくなる。ところが、外部から磁気を加えて心臓を止めることは大変困難である。

このような人体の特徴から電気治療器は即効性があるが、取り扱いを間違えると大変危険である。それに対して、磁気治療器は危険ではないが、時間をかけてじっくり治療する必要性があると思われる。

本財団は生体磁気現象を通して国民の医療と健康に貢献することを目的として、学術研究を助成し、講演会を開催するなど、社会に向けた活動をしている。しかし磁気の作用は、基礎的現象から始まり、体内の複雑な相互作用への関与を通して生じるものであり、短期間の実験試行ではなく、長期間腰を落ち着けて追求して初めて明らかにされることが多い。

いっぽう昨今の学界においては、短期間に成果を挙げ、学位や業績に結びつけようとする雰囲気が高く、原因結果の関係が明白な現象や、客観的に説明できる現象に関心が集中するよう見受けられる。これに対して本財団は、性急に成果を求めようとするよりも、長期間にわたる努力を覚悟して特定の問題に取り組む学究の徒を支援したいと考えている。

この報告書は、平成21年度に助成した研究の報告書を、原文のままにまとめたものである。基礎面から実際の応用にいたる広い範囲の研究が含まれているが、いずれもこの領域に新しい道を拓くことを目指している。この報告書が契機になって、志を同じくする研究者の間に連絡が始まり、磁気健康科学の発展に貢献することを期待している。

磁性スイッチ機構を有する 機能性MRI造影剤による癌の悪性度診断法の開発

(Development of magnetic switch-containing MRI probes for cancer diagnosis)

京都大学大学院工学研究科 田中 一生

【目的】

本研究では、癌の還元環境に着目し、細胞内の還元物質の量を司る酵素の定量的な測定に応用可能な ^{19}F MRプローブの合成を目的とした。

【方法】

我々はこれまでの研究で、シリカナノ粒子表面にフッ素含有化合物を固定化し、擬似的な固体状態を作り出すことで、NMRシグナルの制御を行う手法を構築した (Fig.1)。[文献1,2] ナノ粒子表面に固定化されたフッ素含有化合物は、 ^{19}F NMR測定において感度が低下し、シグナルが検出されない。生体内反応などの特定の刺激によってナノ粒子表面から水中に放出されることによって、分子運動が活発化し、シグナルが検出されるようになる。この原理を用い、癌細胞の還元環境 [文献3] を定量するためのプローブの作成を

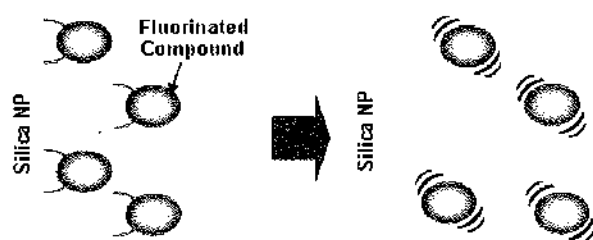


Fig. 1 Signal regulation of fluorine NMR using Silica NP.

行った。まず、シリカナノ粒子表面にジスルフィドリンカーを導入し [文献4]、高フッ素化 dendリマーと結合させた。作製したナノ粒子について、種々の還元剤により反応を行い、 ^{19}F NMRを測定することでジスルフィド結合の開裂反応の進行を調査した。さらに、このナノ粒子を用いて、 ^{19}F NMRによるグルタチオンレダクターゼ (GR) の活性の測定を行った。

【結果と考察】

得られた高フッ素化 dendリマー修飾シリカナノ粒子の分散液を ^{19}F NMRで測定したところ、シグナルが観測されなかった。次に、還元型グルタチオン (GSSG) が、GR存在下、NADPHの酸化を伴って還元型グルタチオンに変換されることを利用して、GR活性の測定を試みた。得られたシグナル強度から高フッ素化 dendリマーの濃度を計算し、反応率の時間変化をプロットした (Fig.2)。グラフに示すとおり、反応は約20分程度で完結し、導入した高フッ素化 dendリマーの約90%以上が溶液中に放出されたことが確認された。また、GSSG、GR、NADPHのいずれかが存在しない条件では、30分経過後もNMRシグナルは観測されなかった。さらに、これらの濃度条件と反応速度を詳細に検討し、検量線を作成する

ことで、GRの活性の定量的な測定が可能となった。[文献5] これらは癌細胞の湿潤性などの悪性度を判定することに役立つことから、よって、本研究助成の目標を達成したといえる。

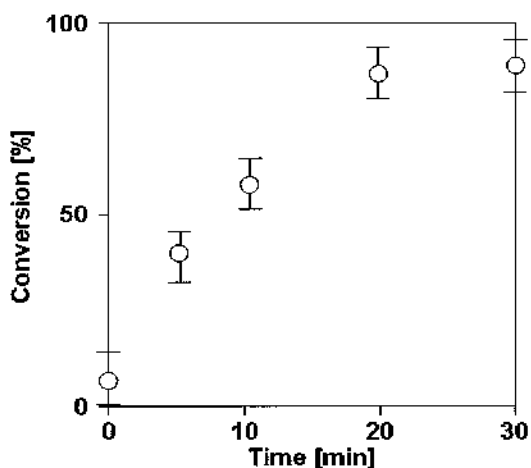


Fig. 2 The time conversion of the reduction of disulfide linker in the presence of glutathione reductase.

[発表]

第29回無機高分子研究討論会（東京理科大、2010年11月）

シリカナノ粒子の運動性を利用したNMRシグナル制御法の確立と重金属を用いないMRI造影剤開発への応用

北村 成史・田中 一生・中條 善樹

[文献]

1. Multi-Modal ^{19}F NMR Probe Using Perfluorinated Cubic Silsesquioxane-Coated Silica Nanoparticles for Monitoring Enzymatic Activity
Tanaka, K.; Kitamura, N.; Naka, K.; Chujo, Y. *Chem. Commun.* 2008, 6176-6178.
2. Bi-Modal Quantitative Monitoring for Enzymatic Activity with Simultaneous Signal Increases in ^{19}F NMR and Fluorescence

Using Silica Nanoparticle-Based Molecular Probes

Tanaka, K.; Kitamura, N.; Chujo, Y. Submitted.

3. Arsonic Acid-Presenting Superparamagnetic Iron Oxide for pH-Responsive Aggregation under Slight Acidic Conditions

Minehara, H.; Naka, K.; Tanaka, K.; Narita, A.; Chujo, Y. *Bioorg. Med. Chem.* 2011, 19, in press.

4. Metal-Free ^{19}F NMR Probes Using Silica Nanoparticles as a Signal Quencher for Evaluating Glutathione Reductase Activity
Tanaka, K.; Kitamura, N.; Chujo, Y. Submitted.

5. Glutathione-Responsive Molecular Release Using Water-Soluble POSS Network Polymers

Tanaka, K.; Ohashi, W.; Kitamura, N.; Chujo, Y. Submitted.

超高磁場下のiPS細胞の挙動に関する基礎研究

(Effects of high static magnetic field on iPS cells
(induced pluripotent stem cells))

独立行政法人労働安全衛生総合研究所 山口 さち子

<目的>

超伝導技術の進歩により、数テスラ (T) 以上の超高磁場の利用が医学・工学分野で拡大しつつある。例えば、医療診断装置として広く普及しているMRI (magnetic resonance imaging) は、測定体に外部から強力な静磁場を加える事で磁気共鳴信号を発生させ画像を得るが、磁場強度の上昇はS/N比の改善など撮像上の利点があることから高磁場化が顕著であり、現在9.4 Tの研究用スキャナー稼働している [1]。

このような時流のなかで、超高磁場の健康リスクは高い関心が持たれている。近年、高磁場の生体影響の研究が進行した事を受け、2009年4月に公表されたICNIRP (国際非電離放射線防護委員会) の静磁場の人体防護指針では、職業曝露の上限値が以前の2テスラから8テスラまで引き上げられた [2]。一方で、生物の発生・成長過程への静磁場影響は依然知見が不足しており、このことは妊婦へのMRI診療や、高磁場周辺で作業する女性労働者にとって非常に重要な検討課題である。

人体防護指針の制定には、既存の知見を基盤とすることから、高磁場の生体影響について基礎研究の継続が重要である。そこで本課題では依然知見が不足している生物の発生・成長過程への静磁

場影響を明らかにするために、様々な組織や臓器への分化能 (多能性) を有するiPS細胞 (人工多能性幹細胞) を用いて、十数テスラへの超高磁場下でのiPS細胞の挙動に関する基礎研究を行い、静磁場影響の新たな知見獲得を目指す。

<方法>

静磁場ばく露装置

十数Tへの超高磁場曝露が可能な装置は、(独)物質材料研究機構が保有する、最大発生磁場が13 Tのマグネットを使用した。磁場勾配がある場合は、試料中の分子に対して吸引力あるいは反発力が生じる。本実験系では、水分子に対する反発力 (モーゼ効果) が挙げられる。また、重力に対し垂直に磁場をかけることで、擬似的に微小重力空間を作り出す事が可能である。もう一つの磁場の力学的効果は反磁性体に働くトルク効果で、細胞の磁場配向現象として知られている [1]。

iPS細胞の培養および解析

再生医療の鍵を握るiPS細胞 (人工多能性幹細胞) は、マウスやヒトの体細胞から作製され、様々な組織や臓器への分化能 (多能性) を有する細胞である。ヒトiPS細胞は (独) 理科学研究所バイオリソースセンターより購入した。購入した

iPS細胞は、ヒト成人皮膚に Oct3/4・Sox2・Klf4・c-Mycの4遺伝子をレトロウイルスベクターで導入し、樹立されたものである。iPS細胞は37°C・5%CO₂大気下で、霊長類ES細胞用培地+4 ng/ml human basic FGF（いずれもリプロセル社）で維持した。オンフィーダー培養では、フィーダー細胞は、10% FBS含有DMEM培地で前培養したMEF（リプロセル社）を使用した（図1）。フィーダーレス培養は、12.5 cm²フラスコをマトリゲルでコートし、フィーダーレス培養用培地+4 ng/ml human basic FGF（いずれもリプロセル社）を使用した。

iPS細胞の分化状態の確認は、顕微鏡下の目視によるものと、アルカリフォスファターゼ染色（Stemgent社）を用いた。

< 結果 >

ばく露チャンバーの製作

超高磁場下で培養可能な曝露装置を作製した。一般的に細胞培養は37度、5% CO₂大気下で行われるが、これらのコントロールが失われると、培地の温度変化とpH変化が生じiPS細胞の性質に影響を与える恐れがある。そこで、温度制御は培養チャンバーの外に温水循環をさせることで克服した。また、CO₂は化学反応により密封空間内にCO₂を充填する（商品名：カルチャーパール）手法を用いた。13 Tのマグネット内径に合致し、カルチャーパールで5% CO₂が維持される推奨容量と密閉性が確保されるばく露チャンバーを作製した（図2）。チャンバーは外径70 mm内径66 mm、奥行120 mmの亚克力製フランジで、シリコンパッキンとフタを黄銅製ネジで固定する事により密封性が保たれる。また、支持板により培養細胞の底辺が磁場中心に来るよう保持される。加えて、ばく露装置まで温度とpH管理を行いながら細胞を輸送するシステムを作製した。

iPS細胞の培養および解析

まず、フィーダー細胞上で培養するオンフィー

ダー培養では、実験後の解析の際にフィーダー細胞の混入が問題となることから、オンフィーダー→フィーダレス化の培養に取り組んだ。

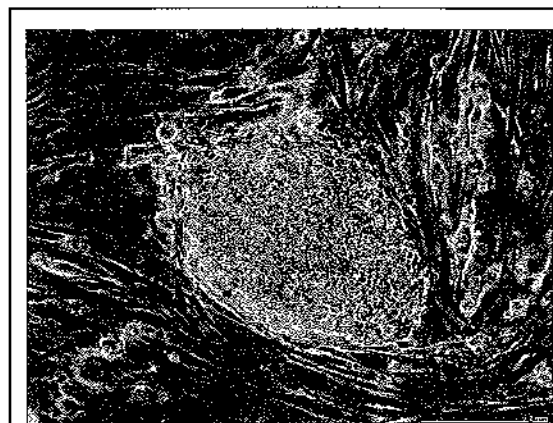


図1 培養中のiPS細胞

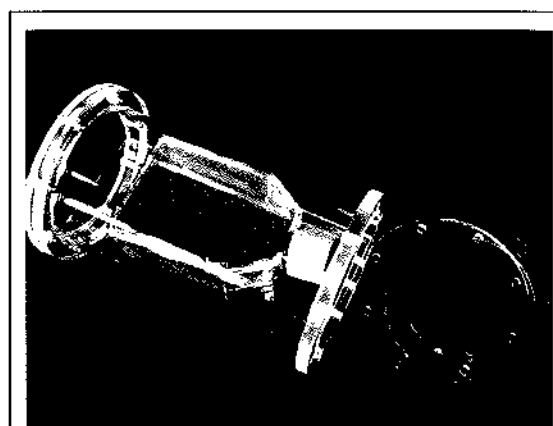


図2 磁場ばく露チャンバー

しかしながら、フラスコ底面のコーティング剤やiPS細胞の初期播種密度の問題で、当初iPS細胞の増殖率が非常に悪かった。コーティング剤と濃度（マトリゲル、10倍希釈）、初期播種密度（オンフィーダー培養でコンフルエント状態の6 cmディッシュから1/2量）を検討する事で、フィーダレス培養に成功した。

続いてiPS細胞の評価に必要な、①アルカリフォスファターゼ染色による未分化能の観察、②PCRによる未分化マーカー検出、③iPS細胞からのmRNAの採取について評価技術の確立を行った。現在、疑似ばく露を行った細胞について、解析を進めているところである。

人体への超高磁場ばく露は9.4 Tまで施行例があるが、長期間継続してばく露されることはない。

生物の発生・成長過程への静磁場影響は、細胞や動物実験が殆どであり、結果も同一実験系であっても一貫していない。人体防護指針の制定には、既存の知見を基盤とすることから、高磁場の生体影響について基礎研究の継続が必要であり、今回確立した実験系を元に超高磁場下での発生・成長過程に関する基礎研究を行い、静磁場影響の新たな知見獲得を行う予定である。

< 発表 >

Sachiko Yamguchi-Sekino, Masaki Sekino, Shoogo Ueno (2011) Biological Effects of Electromagnetic Fields and Recently Updated Safety Guidelines for Strong Static Magnetic Fields. *Mag Reson Med Sci*, 10 (1), 1-10.

< 文献 >

- [1] Sachiko Yamguchi-Sekino, Masaki Sekino, Shoogo Ueno (2011) Biological Effects of Electromagnetic Fields and Recently Updated Safety Guidelines for Strong Static Magnetic Fields. *Mag Reson Med Sci*, 10 (1), 1-10.
- [2] International Commission on Non-ionizing Radiation Protection. Guidelines on limits of exposure to static magnetic fields. *Health Physics Society* 2009; 96:504-514.

磁気駆動ナノマシンを用いた細胞内小器官の機能制御

(Prototype and Evaluation of Magnetic Control System for Intracellular Robots)

東京農工大学 大学院生物システム応用科学府 森 島 圭 祐

【目的】

従来より、生体の内部で駆動することを目的としたマイクロデバイスの研究は盛んに行われており、カプセル内視鏡やドラッグデリバリーシステムといった応用を挙げることができる。しかし、従来のマイクロマシンでは細胞の内部という微小領域を扱うことはできず、その機能は器官または細胞全体への刺激や観察を行うことに限定されてきた (図1)。一方バイオ分野の研究において細胞や細胞内器官 (オルガネラ) の研究は盛んであり、細胞内の顕微観察を通してその特性や機能は多くが解明されつつある [1]。細胞内器官は細胞の活性を決定する重要な器官であり、その機能制御を行う研究もなされている [2]。従来の研究では、細胞をとりまく環境の化学組成を操作する手法や、細胞全体へ電気刺激を与える手法など、細胞の外部から細胞内器官へ刺激を与える研究が行われてきた [2]。しかし、これらの手法では細胞膜内の全ての器官に作用するため、対象としない細胞や細胞内器官にダメージを与えることや、必要のない刺激を与えるという問題を完全に回避することは不可能である。狙った細胞内器官に選択的に刺激を与えるには、細胞内部から直接アプローチする必要がある。そのための新たな手法が求められている。

そこで我々は、これまで細胞内で駆動することのできる新たなマイクロロボットの提案を行ってきた [3] [4]。私たちの提案するマイクロロボットの概略図を図2に示す。本稿では、細胞内ロボットの作製方法の提案と作製、磁気駆動を行うための実験装置の製作、および実験結果について報告する。

【方法】

本実験では、設計したナノマシンの作製のための基礎実験として、観察の容易なマイクロスケールにおいてカーボンMEMSプロセスにより構造体を作製する実験を行った。図3に実験のプロセスを示す。(a) まずガラス基板にスクロース溶液をスピコートし、犠牲層を形成する。(b) 次にネガティブフォトリソをスピコートする。本実験では、SU-8 3005とSU-8 Developer (MICROCHEM) 現像液を1:1の割合で混合し、500 nmの膜厚のSU-8層を得た。(c) 上記を露光・現像しレジストパターンを得る。この際、螺旋型への変形を促すために、左右非対称な平行四辺形のパターンを作成した。(d) ニッケルを60 nmの厚さで蒸着し得られた構造体のSEM画像を図4 (a) に示す。(e, f) 最後に犠牲層を除去することでこれをガラス基板からカーボンペーパー

の上に移動させ電気炉内で500度に加熱する。結果、得られた構造体を図4 (b) に示す。以上のプロセスから、幅30 μm 、長さ300 μm 、厚さ0.5 μm の構造体を作製することに成功し、熱処理により変形することが確認できた。

【結果】

シミュレーションにより、作製した実験装置が発生する磁場解析を行った。1対のコイルが発生する磁場解析結果を図5に示す。設計にあたっては、均一磁場下で顕微鏡観察が行えるように中心部160 $\mu\text{m} \times 160 \mu\text{m}$ の範囲で磁場の均一度が $\pm 10\%$ になるように設計した。ひとつのコイルに電流を400 mA流した際の中央の磁束密度は3.23 mTである。また、本装置により磁場を印加し、作製した構造体を駆動させた実験結果を図6に示す。この結果から、構造体が磁場方向に配向したことが認められた。

【考察】

作製した構造体は、熱分解により変形することが確認できたが、巻き数は0.5回程度であり、円方向への変形量が不足している事が分かる。今後は、パターンに変形しやすいガイドを設けることで、更なる改善をする必要がある。また磁場印加実験の結果から、構造体がディッシュ底面に沈んでしまっていることが分かる。今後はニッケルの蒸着量の最適化が必要である。

【結論】

以上により、細胞内ナノマシンの構想、設計計算の結果を述べ、駆動制御の手法及び構造体を細胞内へ導入する手法を提案した。シミュレーションを行い、実験装置を作成し、各種実験を行った。結果、幅30 μm 、長さ300 μm 、高さ500nmの構造体を作製することに成功し、500°Cで熱処理を行うことでコイル形状へ変形することが確認でき

た。また、作製した構造体に磁場を印加し、作製した装置により構造体を駆動させることに成功した。今後は構造体の微小化と、磁気制御による回転運動から推進力を得る実験を行っていく。

【文献】

- [1] 池北雅彦, 榎並勲, 辻勉: “生物を知るための生化学”, 丸善株式会社, 1999
- [2] K. F. Ferri, G. Kroemer: “Organelle-specific initiation of cell death pathways”, Nature Cell Biology 3, E255-E263, 2001
- [3] 松本拓巳, 第27回日本ロボット学会学術講演会, 2009
- [4] 松本拓巳, 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会2010.

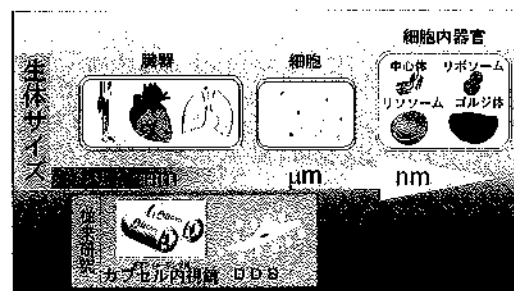


Fig. 1 Organelles and Micro-devices

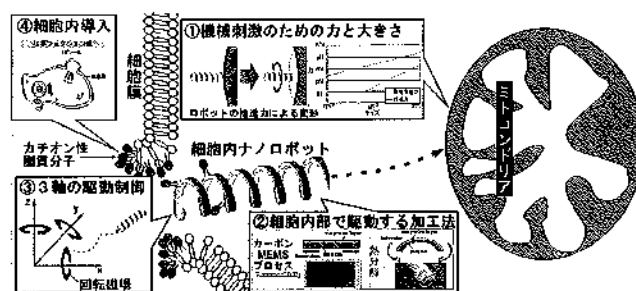


Fig. 2 Concept of the intracellular micro robot

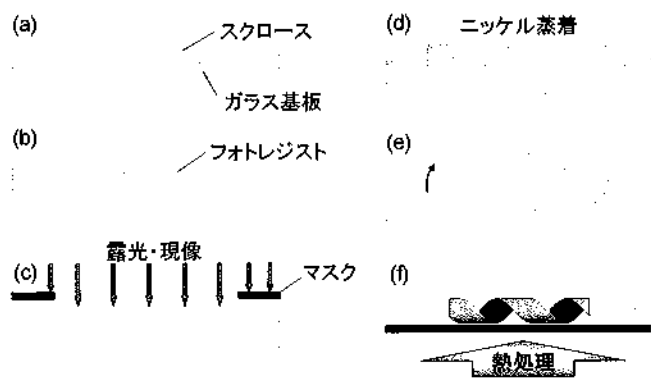


Fig. 3 Fabrication process

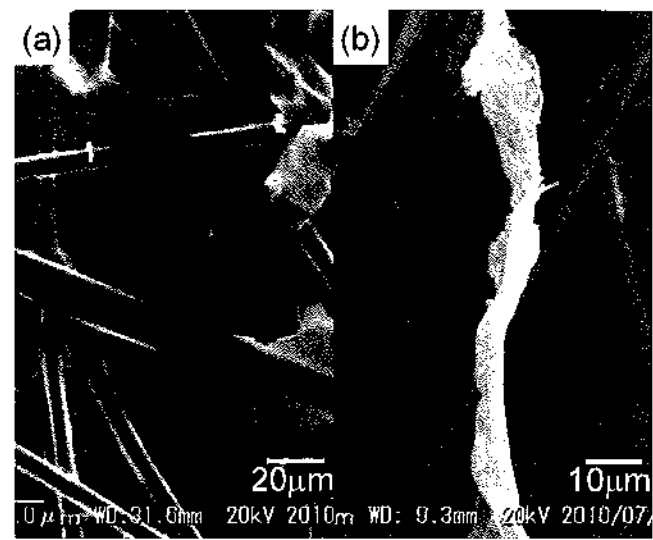


Fig. 4 SEM image. (a) A patterned structure before baking. (b) A curling structure after baking at 500°C.

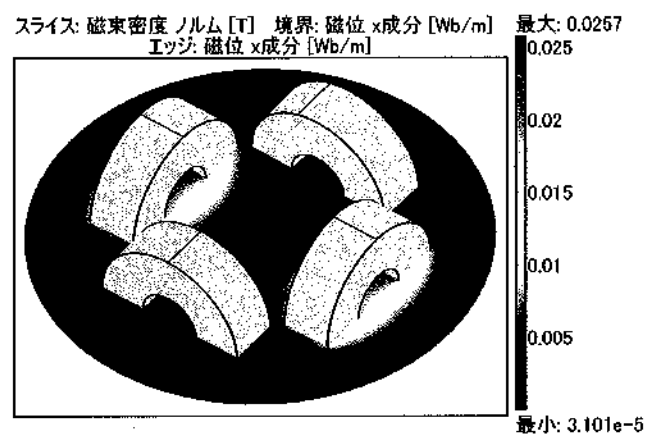


Fig. 5 The analysis of the magnetic-field generated by a pair of coils

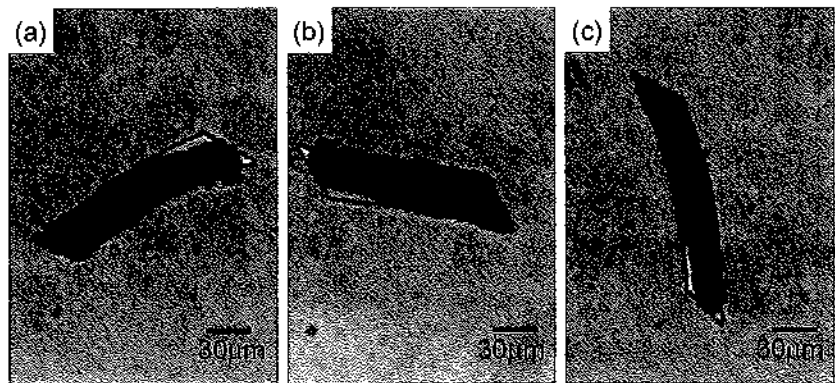


Fig.6 A micro-structure aligned along the magnetic-field

経頭蓋磁気刺激が測定脳波に与える影響のシミュレーションと除去の実用化に関する研究

(Investigation of the practical implementation that simulates and eliminates the influence of transcranial magnetic stimulation affecting to the measured electroencephalogram)

九州大学大学院システム情報科学研究院 片山喜規

目的

脳機能の解明や鬱病等に対する治療を主な目的として経頭蓋磁気刺激 (TMS) が用いられている。TMS の脳への影響や治療効果を調査するために、TMS 適用中の脳波が測定される。TMS は頭部に配したTMS コイルのパルス性磁場により頭蓋内に渦電流を誘導させる。同時にTMS コイルからの磁束が生体-脳波測定系に誘導起電力を生じさせる結果、測定脳波にTMS 由来の雑音 (TMSアーチファクト) が重畳される。

TMS アーチファクトはパルス状でかつ測定脳波に比べて非常に大きな振幅を有するため、測定脳波の解析時にはTMSアーチファクト成分の低減・除去が望まれる。TMS アーチファクトを低減・除去するための従来研究としてサンプルホールド回路 [1], ICA (独立成分分析) [2], カルマンフィルタ [3] の適用等がある。

筆者らはTMSアーチファクト成分の低減・除去に関する新たな手法を提案した [4]。TMS 装置および生体-脳波測定系をFig.1の様な電気回路による等価回路モデルで近似表現し、回路モデルの状態遷移とTMS コイルからの磁束による誘導起電力の影響をシミュレートすることによって、TMS アーチファクトの形状を回路パラメータによる関数として表現した。TMS アーチファクトが混入した測定脳波に対してTMS アーチファクト形状関数のフィッティングによる回路パラメータ推定を行い、TMSアーチファクトへの波形適合と除去を行った。更にTMSアーチファクト除去に関してICAやカルマンフィルタとの相互比較を行った [5]。本研究では、本手法の実用化を考慮に入れた研究を行った。

方法

実用化に際しての当面の目標として、TMS アーチファクト形状関数の表現精度とパラメータ推定的高速化および波形適合の安定性に焦点を当てた。従来の形状関数は数式上の様々な近似仮説に基づいて求められた近似式であった。それに対して、数式上の近似を用いない厳密式が導出されたので、TMSアーチファクト形状関数の近似式

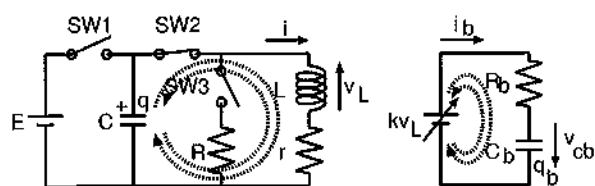


Fig. 1 TMS 装置(左)と生体 - 測定系(右)の等価回路

と厳密式との間でのアーチファクト形状の表現精度について評価した。長時間を置かず単発TMSを連続適用する一般的な状況において、前回のTMS適用時からTMS装置や生体等価回路の各パラメータの変動は小さいと予想される。そこで前回のTMSアーチファクトのパラメータ推定値をパラメータ推定の初期値に再利用することによるパラメータ推定の高速化を検討した。また、波形適合によるパラメータ推定時に行われる逆行列の導出の安定性に問題があったため、疑似逆行列の適用と波形適合の安定性を検討した。

結果

TMSアーチファクト形状関数の近似式と厳密式によるTMSアーチファクトへの波形適合と除去の例をFig.2に示す。図中のQ値は測定脳波と形状関数の差の2乗をグラフ表示時間区間で総和したものであり、Qが小さいほど形状関数の表現精度が高いことを意味する。Fig.2より、厳密式のほうが近似式よりもTMSアーチファクトの表現精度が高く、近似式も適切な近似であることが判る。

前回のTMSアーチファクトのパラメータ推定値をパラメータ推定初期値に再利用した際に、比較的安定的にパラメータ推定が持続した測定脳波チャンネルにおけるパラメータ推定のために要した計算回数の推移を Fig.3 に示す。最初のパラメータ推定は前回の推定値が利用できないため、測定脳波を利用したパラメータ推定値を初期値として使用した。2回目のTMSにおいて計算回数が大幅に減少しており、パラメータ推定値の再利用によるパラメータ推定の高速化の効果が確認された。

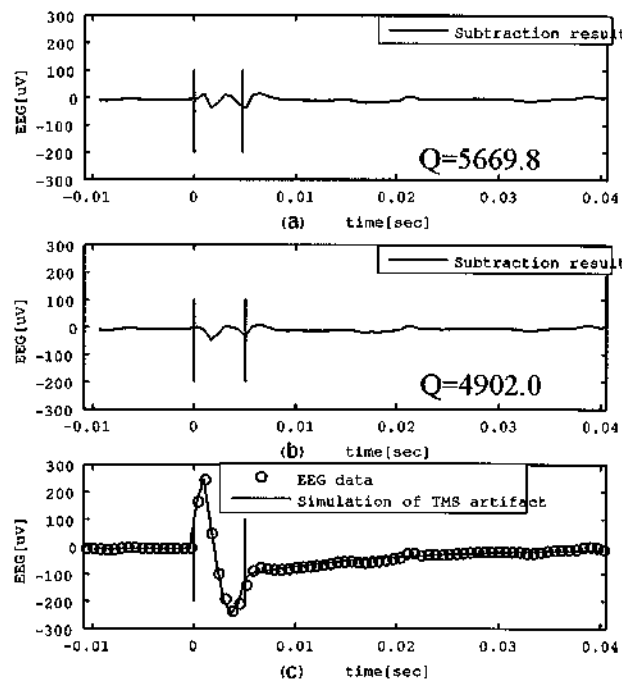


Fig. 2 TMS アーチファクト除去結果
(a)近似式 (b)厳密式 (c)厳密式による波形適合

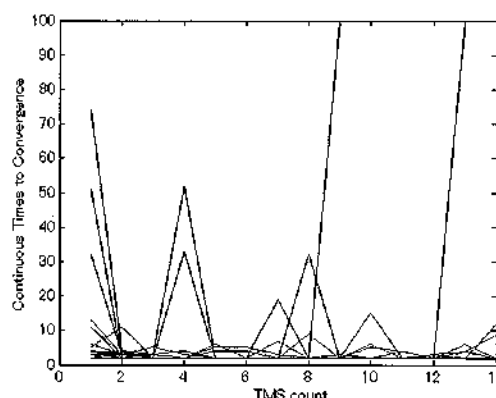


Fig. 3 前回の TMS アーチファクトのパラメータ推定値をパラメータ推定初期値に再利用した場合の推定計算回数の推移

考察

疑似逆行列の適用によって計算安定性は高まったが、不安定性要因が残っている。現在の8種類の推定パラメータにはモデルの状態遷移時間に関係するパラメータが2種類存在する。8種類のパラメータを同時推定すると、この2つのパラメータが想定される数値範囲を逸脱することによって波形適合が困難になる状況が確認され、Fig.3に

もその状況の一端が観測された。解決策として、この2つのパラメータと他の6種のパラメータを別々にかつ交互にパラメータ推定を行うことを検討している。また、TMSアーチファクト除去後の残差波形から、形状関数に3倍高調波の様な高周波成分項の導入を検討している。

発表

1. 片山喜規, 伊良皆啓治, “TMSアーチファクトの近似回路モデル表現とアーチファクト除去”, 第25回 生体・生理工学シンポジウム (BPES2010) 論文集, pp.485-488, Sep., 2010.
2. 片山喜規, 伊良皆啓治, “TMSアーチファクトの近似回路モデルシミュレーションの検討”, マグネティックス/医用・生体工学合同研究会, Nov., 2010.
3. 片山喜規, 伊良皆啓治, “回路モデルによるTMSアーチファクトの波形適合と除去の検討”, 生体医工学会九州支部大会, Jan., 2011.
4. Y. Katayama and K. Iramina, “Fitting and Eliminating to the TMS Induced Artifact on the Measured EEG by the Equivalent Circuit Simulation Improved Performance”, BioMed2011 (accepted 15 Mar. 2011) .

文献

- [1] J. Virtanen, J. Ruohonen, R. Naatanen, and R.J. Ilmoniemi, “Instrumentation for the measurement of electric brain responses to transcranial magnetic stimulation”, *Med. Biol. Eng. Comput.* 37:322-326 (1999) .
- [2] T.P. Jung, S. Makeig, M.J. McKeown, A.J. Bell, T.W. Lee, and T.J. Sejnowski, “Imaging brain dynamics using independent component analysis”, *IEEE Proc.* vol.89, No.7, pp.1107-1122 (2001) .
- [3] F. Morbidi, A. Garulli, D. Prattichizzo, C. Rizzo, P. Manganotti, and S. Rossi, “Off-line removal of tms-induced artifacts on human electroencephalography by kalman filter”, *J. Neurosci. Methods* 162:293-302 (2007) .
- [4] Y. Katayama, K. Iramina, “Equivalent Circuit Simulation of the Induced Artifacts Resulted from Transcranial Magnetic Stimulation on Human Electro-encephalography”, *IEEE Trans. Magnetics*, vol.45, No.10, pp.4833-4836 (2009) .
- [5] N.A. Zilber, Y. Katayama, K. Iramina and W. Erich, “Efficiency test of filtering methods for the removal of transcranial magnetic stimulation artifacts on human electroencephalography with artificially transcranial magnetic stimulation-corrupted signals”, *J. Appl. Phys.* 107,09B305 (3 pages) (2010) .

陽性荷電マグネトリポソームと交番磁場を用いた再発悪性腫瘍に対する温熱免疫治療の臨床研究

(Clinical study of thermoimmunotherapy against recurrent malignant tumor using cationic magnetoliposome and alternative magnetic field)

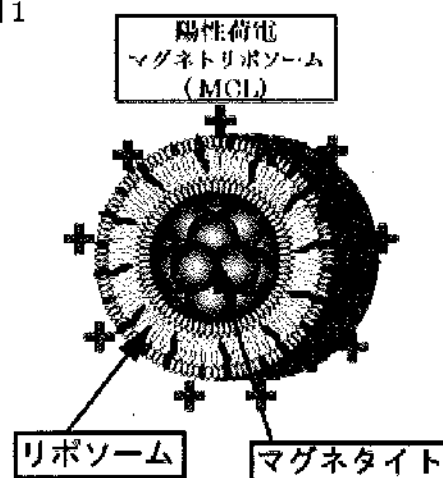
名古屋大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科 菊 森 豊 根

【はじめに】

悪性腫瘍に対する治療としては手術、抗ガン剤、放射線などがあるが、それらに耐性となった再発悪性腫瘍に対する治療法は非常に限られており、新規の治療法の開発が望まれている。悪性腫瘍に対する温熱療法は古くから注目され、様々な試みがなされてきたが、その効果は限られたものであった。また、過去の温熱療法の最大の問題点は、腫瘍組織のみを目的とする温度まで特異的に加温することが不可能な点にあった。われわれの研究グループは、新たに開発したナノ単位のマグネタイト微粒子と交番磁場発生装置を用いることでこの問題点を解決した。これによって、腫瘍組織のみを任意の温度に特異的に加温することが可能となった。すなわち、マグネタイトを包埋したリポソームを陽性荷電させるかまたは抗体を結合させることにより、マグネタイト包埋リポソームをがん組織に特異的に集積させることができる。この陽性荷電マグネトリポソーム (MCL) (図1) または抗体つきマグネトリポソームを用いて、これまでに悪性黒色腫をはじめ脳腫瘍、乳がん、腎がん、骨肉腫などの動物モデルにおいて温熱療法の有効性が証明されている。移植舌腫瘍モデルにおいて原発巣および頸部リンパ節転移に対しての抗腫瘍効果は優れたものであり、さらに磁性体

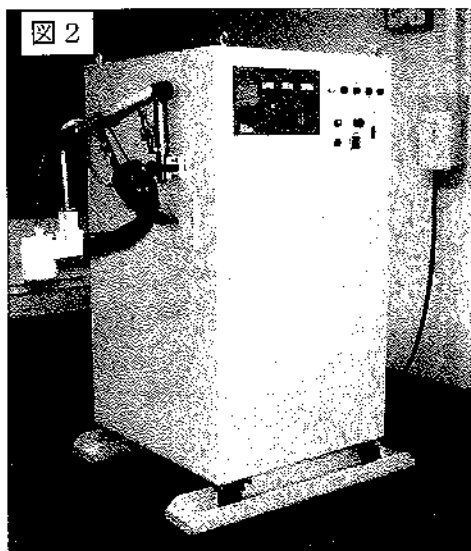
針よりも侵襲が極めて少なく有用な治療法であると思われた。興味深いことに、ラットの脳腫瘍を用いた実験では、交番磁場を照射した腫瘍の退縮がみられたのみでなく、同ラットに移植した無処置の脳腫瘍結節の完全退縮が認められた。

図 1



この現象は、温熱治療により壊死に陥った腫瘍組織から大量のheat shockタンパク (HSP) が放出され、これが強い腫瘍免疫を誘導するためであることが明らかにされた。この腫瘍免疫の誘導には、HSP70を介した腫瘍細胞のclass 1 HLA抗原の発現の増強、抗原提示細胞による腫瘍抗原の提示と細胞障害性T細胞 (CTL) の誘導が関与する。この過程では、腫瘍細胞がアポトーシスよりもむしろ壊死に陥ることが重要であり、そのためには腫瘍組織は43°Cという比較的高温に加温される

必要がある。マグネトリポソームと交番磁場発生装置（図2）を用いる温熱療法によって、このような温度上昇を効果的に達成することができる。



以上のような背景のもとに本臨床試験で検証する治療は、皮下再発腫瘍に対して、陽性荷電マグネトリポソームを局所注射し、表面電荷の働きにより再発腫瘍病巣に治療薬が長く滞留した状態で、交番磁場を照射することで治療薬に含まれるマグネタイトが発熱して温熱効果を発揮するものである。腫瘍細胞に治療薬が集積しているため、それ以外の正常細胞の温度は上昇せず、腫瘍細胞だけが特異的に温度上昇し効果を発揮する。その際に腫瘍免疫が誘導されて温熱療法以外の部位に対しても効果を発揮することが期待される。この治療は局所注射と交番磁場照射の組み合わせだけなので外来通院で可能な治療であり、繰り返し治療も可能である。陽性荷電マグネトリポソームと交番磁場照射装置の組み合わせによる温熱免疫治療はヒトに対しては未だ適用されていない。動物実験で実証された有効性を人体において証明するために第一相臨床試験を開始する必要がある。

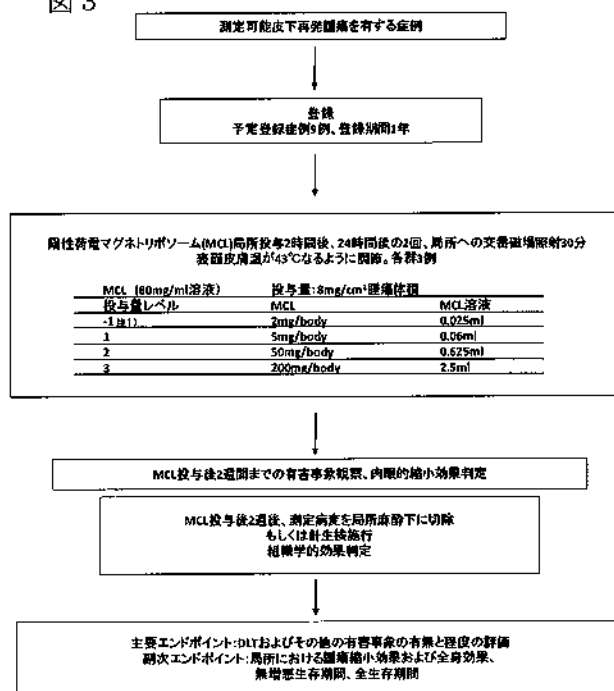
第一相臨床試験の内容としては、標準的治療が無効となった皮下再発腫瘍をもつ乳癌、頭頸部癌、軟部悪性腫瘍の症例に対して、少量のMCLを投与し、交番磁場照射装置により交番磁場を照射し、安全性を検証するとともに、腫瘍の縮小効果も検討する。（名古屋大学医学部附属病院 乳腺内分泌外科、耳鼻咽喉科、歯科口腔外科、整形外科の

共同研究である。）この第一相臨床試験で有害事象が生じなかった場合は、さらに規模を拡大し、第2、3相臨床試験を計画し、このMCLと交番磁場照射装置の組み合わせによる温熱免疫治療を臨床応用可能とする計画である。

【方法】

図3に示すようにMCLをレベルを三段階に設定して徐々に増量して局所投与し交番磁場を照射し、主要エンドポイントである有害事象の有無および程度を評価、また副次エンドポイントである局所における腫瘍縮小効果および全身効果を評価する。具体的には皮下再発腫瘍に対してMCLを局所投与、CTによりMCLの局在を確認。交番磁場を腫瘍表面皮膚温が43°C程度になるように30分間照射。24時間後も同様に照射。有害事象の発生をモニタリングし、MCL投与2週後に局所麻酔下で温熱治療を加えられた腫瘍を摘出。組織学的に温熱治療効果を判定。この臨床試験のプロトコルは名古屋大学医学部附属病院のバイオ先進臨床研究審査委員会により審査され承認され、すべて、患者の同意の下で行われた。

図 3



注1: レベル1はレベル1で3例中2例OLTが発生した場合に適用する。
注2: 試験期間は薬剤投与1日前から3週間までとする。

【結果】

図4のごとく実際に皮下再発腫瘍を有する症例に対してMCLを局所投与し、臨床用交番磁場照射装置により加温した。3症例ともMCL局所投与部位の有効な温度上昇を認めた。周囲の温度には有意な変化は認められなかった(図5)。レベル1の段階(3例)では有意な有害事象は発生しなかった。摘出腫瘍の病理学的効果としては3例中1例で腫瘍細胞の1/3未満のがん細胞に高度の変化が認められた(図6)。



図 4

【考察】

有害事象の発生を見ることなく第一相臨床試験のレベル1を完了できた。このことは5mg/bodyという少量のMCLの投与ではあったが、MCLの安全性のみならず、この温熱治療の安全性を強く示唆するものと考えられた。次のステップでは50mg/bodyのMCLを投与する試験となり、さらに大きな腫瘍を温熱治療可能となり、実地臨床へさらに近づくものと考えられた。

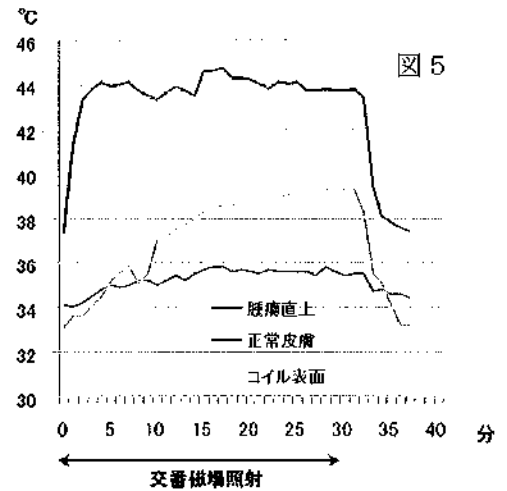


図 5

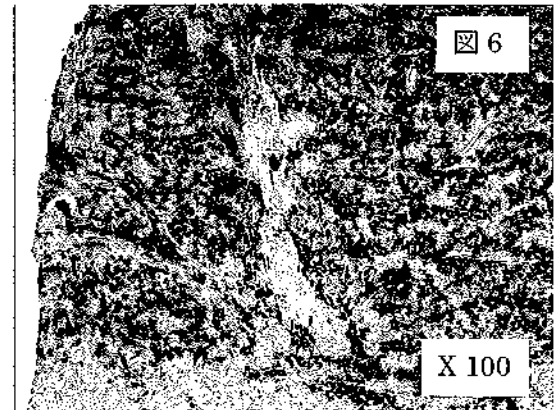


図 6

X 100

【成果発表】

菊森 豊根、香川 力、内田 大樹、野田 純代、
佐々 実穂、佐藤 成憲、高田 英輝、澤木 正
孝、小林 猛、今井 常夫 陽性荷電マグネ
トリボソームと交番磁場による皮下再発腫瘍を対象
とした温熱免疫療法 第18回日本乳癌学会総会
札幌 2010年6月25日

拡散MRIを用いた脳梗塞ラットの 細胞膜透過率評価

(Estimation of cell membrane permeability of infarcted rat brain)

東京大学医学部附属病院 放射線部 今江 禄一

目的

磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging : MRI) は、今日の医療において欠かすことのできない画像診断技術の1つであり、MRIはX線CT (computed tomography) と異なってX線による被ばくがなく、非侵襲的に画像を取得可能であるといった利点がある。拡散はMRIによって検出可能なパラメータであり、拡散MRIは超急性期脳梗塞の診断等でその有用性が確立している。拡散MRI信号は対象の拡散係数を反映し、梗塞が生じた脳組織では実効的な拡散係数 (みかけの拡散係数 apparent diffusion coefficient : ADC) が低下することが知られている。我々はこれまで、非侵襲的に細胞内拡散係数と細胞膜透過率を評価する方法を構築し、健常ラットおよびヒトの脳皮質 (灰白質) に適用して細胞膜透過率を非侵襲的に推定した^{1,2)}。本研究では、開発した細胞膜透過率の評価法を梗塞巣に適用し、細胞膜透過率の評価を行うことを目的とした。

方法

測定対象はWisterラット (12~15週齢、体重250~330 g) とした。健常ラット6例、梗塞巣は中大脳動脈を塞栓子によって90分間程塞栓する

ことによって作成し、梗塞後1日目に1例、梗塞後3日目に3例に対して測定を行った。呼吸による動きのアーチファクトを軽減するため、筋弛緩剤投与に加え人工呼吸機による呼吸制御を行った。MRI装置は4.7T UNITY INOVA imaging spectrometerを、パルスシーケンスはSTEAM (stimulated echo acquisition mode) を用いてデータ収集を行った。拡散を検出するためのパルス傾斜磁場 (motion probing gradient : MPG) の指標であるb値は0~4000 s/mm² とし、測定値は脳の皮質の一部 (2×2×2 mm³) とした。

数値計算を行うため磁化拡散方程式を導出し、離散化には有限差分法を用いた。2次元空間上の細胞モデルにおいて、1つの大きさが15×15 μm²の細胞を9×9に配列し、健常部では細胞内と細胞外の体積比を78:22、梗塞部では92:8、細胞外拡散係数を $D_{\text{ext}} = 3.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ とした。細胞内拡散係数 D_{in} は0から $1.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ の範囲で、細胞膜透過率 P は10から100 μm/sの範囲で変化させた。MPGはx方向に印加し、最大強度は $G = 46.3 \text{ mT/m}$ ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ごと、最大 $b = 4000 \text{ s/mm}^2$)、MPGパルス幅 δ およびMPGパルス時間間隔 Δ は実験時のパラメータと一致するよう、それぞれ $\delta = 25 \text{ ms}$ 、 $\Delta = 50 \text{ ms}$ とした。シミュレーションの空間ステップは $\Delta x = 0.5 \mu\text{m}$ 、時間ステップは $\Delta t = 10 \mu\text{s}$ として計算を

行った。

細胞内拡散係数と細胞膜透過率の推定は、細胞内外体積比、細胞外拡散係数を既知、細胞内拡散係数と細胞膜透過率を未知のパラメータとし、計算から得られた拡散MRIの信号値とMRI装置を用いた実測値との差を評価する関数（評価関数）を定義し、評価関数が最小値となるような細胞内拡散係数と細胞膜透過率を検索した。

結果および考察

図1に脳梗塞を作成したラットの脳の拡散強調画像を示す。図1では梗塞領域が高信号を示している。これは、拡散MRI信号は対象の拡散係数が小さいと高信号を、拡散係数が大きくなるにつれて低信号を示し、梗塞が生じた脳組織ではADCが低下したために梗塞領域が高信号を示した。

図2に健常、梗塞1日後、梗塞3日後のラットにおいて、 b 値に対する測定部の信号曲線を示す。信号値は、梗塞部が健常部に対して大きい傾向があった。これは、梗塞部が健常部に比べてADCが低下したため、相対的に梗塞部の信号値が大きくなったと考えられた。また、梗塞1日後では最も信号値が大きく、梗塞3日後では健常部の信号に近づいた。これは、梗塞3日後の組織は梗塞1日後に比べて脳組織の壊死が進み、細胞膜機能の破綻に由来してADC値が上昇したことが考えられた。

図3～5に健常、梗塞1日後、梗塞3日後のラットにおける、実験から得られた拡散MRI信号曲線と評価関数が最小となった時のシミュレーションの信号曲線を示す。推定された健常、梗塞1日後、梗塞3日後の細胞内拡散係数はそれぞれ、 $(0.8 \pm 0.1) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $0.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(0.9 \pm 0.1) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、細胞膜透過率はそれぞれ、 $69 \pm 10 \mu\text{m}/\text{s}$ 、 $38 \mu\text{m}/\text{s}$ 、 $78 \pm 20 \mu\text{m}/\text{s}$ であった。本研究で用いるMRIはプロトン (^1H) を測定対象とし、その多くは生体内の水分子内に存在する。脳梗塞が起こると脳組織への酸素供給量が低下し、それに伴って水分子が細胞外から細

胞内への移動（浮腫）し、結果として水分子の細胞膜透過率が低下したと考えられた。また、梗塞3日後の細胞膜透過率の推定値は、細胞膜の機能低下および破綻を反映して梗塞1日後に比べ上昇したと考えられた。

以上のように、拡散MRI信号から非侵襲的に細胞内拡散係数と細胞膜透過率を評価する方法を用いて、健常部および梗塞部の細胞内拡散係数と細胞膜透過率を推定した。本法は磁気を利用したMRI装置を用いて生体内組織中の細胞を非侵襲的に測定しているため、試料作成上の問題は生じないという利点があった。



図1 脳梗塞を生じさせたラットの脳の拡散強調画像。

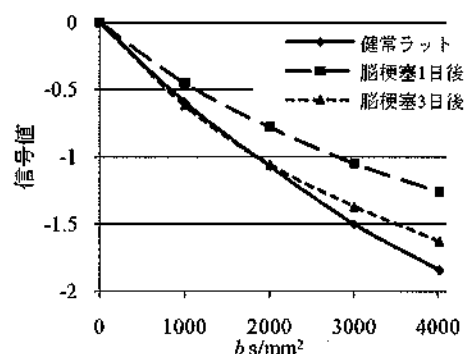


図2 健常、梗塞1日後、梗塞3日後のラットの脳の信号曲線。

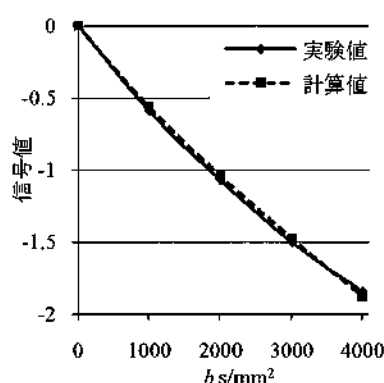


図3 健常ラットの脳の信号曲線と評価関数が最小となった計算値

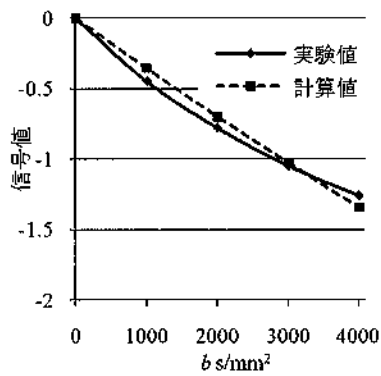


図4 梗塞1日後のラットの脳の信号曲線と評価関数が最小となった計算値

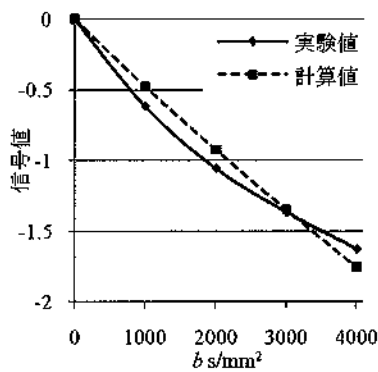


図5 梗塞3日後のラットの脳の信号曲線と評価関数が最小となった計算値

1-7, 2009.

3. Imae T, Shinohara H, Sekino M, et al: Minimization of computational errors in 1D diffusion simulation of nuclear magnetization. IEEE Trans Magn 44, 4496-4499, 2008.

発表

今江禄一, 関野正樹, 篠原広行. 拡散MRIを用いた細胞膜透過率の推定. Med Imag Tech 29 (1), 29-35, 2011.

文献

1. Imae T, Shinohara H, Sekino M, et al: Estimation of cell membrane permeability of the rat brain using diffusion magnetic resonance imaging. J Appl Phys 103, 07A311-313, 2008.
2. Imae T, Shinohara H, Sekino M, et al: Estimation of cell membrane permeability and intracellular diffusion coefficient of human gray matter. Magn Reson Med Sci 8,

反復経頭蓋磁気刺激によるアルツハイマー病 治療のための基礎研究

(Improvement of spatial learning in Alzheimer disease model
by magnetic brain stimulation)

金沢医科大学医学部 生理学 I 加藤伸郎

【目的】

アルツハイマー病でのアミロイドβ (Aβ) 蓄積は細胞外で起こるが、これに先立って、細胞内でAβ濃度の高まることが指摘され始めた。老人斑出現に先立つアルツハイマー病初期から、Aβが神経細胞の内部に蓄積し、ニューロンに機能障害を引き起こすことが報告されている。細胞内Aβがアルツハイマー病初期の神経機能異常に重要な役割を果たしていると考えられる。細胞内Aβの働きについて、我々はラット大脳皮質の錐体細胞で電気生理学的に調べた。パッチピペットから細胞内投与されたAβは、活動電位誘発性Ca²⁺増加を増強した。この増強は細胞内AβがBK型カリウムチャンネルを抑制するためであった。細胞内Aβが細胞内Ca代謝回転を乱し、小胞体ストレスを増悪させ、アルツハイマー病初期に機能異常を起すことが示唆される。我々はECT (治療的電撃けいれん) の大脳皮質の錐体細胞への作用を解析してきた。ラットECSモデルでのニューロンの興奮性の低下を発見し、これは電撃刺激によるBK型カリウムチャンネル活性化の結果であると突き止めた。このようにBK型カリウムチャンネルをめぐって、細胞内Aβの抑制作用と電撃刺激による活性化が拮抗していることを発見した。実際に電撃後のラット脳においては、細胞内投与さ

れたAβはBK型カリウムチャンネルを抑制できなかった。しかし、こうした細胞メカニズムが行動レベルで学習改善をもたらすかどうかは未知である。そこで、本研究では、アルツハイマー病モデルマウスを使って反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) を施行する。モリス水迷路による行動テストで、rTMSが認知機能を改善すること確かめる。rTMSがECTを代替できることは、強制水泳うつ病モデルマウスのうつ状態改善においては確認している。認知改善の見られたアルツハイマー病モデルマウスを電気生理学的ならびに組織学的に調べることにより、行動改善のメカニズムを分子・細胞のレベルで明らかにする。アルツハイマー病進行期に起こる広範な細胞外でのAβ蓄積に対し、遅延させる作用があるかを検討することなど、TMSの生物学的作用をさらに明確化する。

【方法】

アルツハイマー病のモデル動物として、トリプルトランスジェニック・マウス (3xTg) を使用する。これは、アミロイド前駆タンパク質だけでなく、プレセニリンとタウも含めた3遺伝子が改変されたマウスであり、アルツハイマー病のモデルとして優れている。この3xTgによって、特に細胞内Aβの細胞毒性が注目されるようになって

た。3xTgの空間学習をモリス水迷路で評価する。3xTgと野生コントロールとの間で学習曲線を対比する。次いで、rTMSをモデルマウスに施行し、認知行動テストへの影響を評価する。モデルマウスに4週間、連日rTMSを施行し続ける。TMSの施行スケジュールに関しては、強さ・頻度・トータルの施行期間などの種々のパラメーターを変えて試みる必要があるが、今回は頻度を10Hzと15Hzを設定し、両者で効果を比較する。さらに、TMS効果の神経生物学的メカニズムを解析する。我々の仮説では、TMSによるBK型チャンネル修飾が細胞内Aβの作用に拮抗することを想定している。これが正しいかどうか確認する。

【結果】

3xTgでは、生後3-4カ月において細胞外アミロイド斑蓄積に先だって細胞内で可溶性アミロイドが高濃度化することが知られており、この時期においては特に初期アルツハイマー病のモデルと考えることができる。この月齢のマウスでは、モリス水迷路において、ゴール到達潜時が野生型より有意に長いこと、および、5日間の学習後にゴールを取り除いて実施する探索テストにおいては、ゴールの設置されていた象限での滞在時間がチャンスレベルに留まることが判明した。これは3xTgにおける空間認知の成績不良を意味する。次いで脳を取り出してインピトロにて電気生理学的解析を行い、海馬のシナプス可塑性における欠陥（LTPの大きさ低下と反復パルス促進の低減）を明らかにし、また、大脳皮質帯状回における錐体細胞の興奮性増大、およびその背景にあるBK型カリウムチャンネルの抑制を見出した。

慢性rTMSを3xTgに連日施行した。4週間後にその効果をモリス水迷路にて確認した。10Hz刺激では、5日間の試行中、第3日目においてのみゴール到達時間が短縮した。すなわち、rTMS非施行グループより有意に早くゴールへ到達した。一方、15Hz刺激では、1日目から5日目に至るまで、有意に速く到達し、有意水準も高かった。ま

た探索テストでもチャンスレベルを有意に上回った。こうして、周波数依存的にrTMSが3xTgマウスの空間学習を改善した。ついで、この改善効果の電気生理学的背景を調べた。3xTgでは野生型と比べて、海馬スライスにおけるシナプス伝達長期増強（LTP）の低下、および帯状回錐体細胞における興奮性の高揚が見られた。rTMS施行後には、周波数依存的にLTPが回復し、また興奮性高揚が正常化した。

【考察】

3xTgモデルマウスでのrTMS慢性施行が、空間学習とLTPをどちらも同じ周波数依存性をもって改善したことから、空間学習改善の背景にLTP改善のあることが考えられる。これは従来より、LTPが記憶の基礎課程として広く受け入れられていることと相いれる。

アルツハイマー病患者では大脳皮質ニューロンの興奮性高揚が報告されており、本研究でもこれをモデルマウスで追認することができた。ここでもLTPの場合と同じく、rTMSにより空間学習と興奮性正常化がどちらも同じ周波数依存性をもって改善したことから、興奮性の高揚がアルツハイマー病発症の背景にあることが示唆される。興奮性を抑えるような処置が、初期アルツハイマー病の進展を抑える可能性が示唆される。本研究では、rTMSがLTPやニューロン興奮性の正常化などの神経生物学的プロセスを介して、初期アルツハイマー病治療として有効に働く可能性が示唆された。

【発表】

Wang F, Zhang Y, Wang L, Sun P, Yamamoto R, Sugai T, Wang Z-D, Kato N (2010) Improved learning parallels normalization of electrophysiological properties after transcranial magnetic stimulation in a mouse Alzheimer disease model. (Oral presentation at

Neuroscience 2010 in San Diego, USA,
November, 2010.)

平成22年度 研究助成テーマ

平成22年度は、以下のように、基礎5名・応用1名・テーマ指定3名の研究に対し助成が決定いたしました。

I. 基礎研究

I-1. 線維芽細胞の成長ならびに形態変化に対する磁場の影響とメカニズム解明

埼玉大学 理工学研究科／若狭 雅信

I-2. 磁性ナノ粒子を用いた腫瘍部位造影画像化への超音響技術の適用

防衛医科大学校 医用工学講座／平沢 壮

I-3. エレクトロスピンニングにより作製した磁性足場材料による局所磁場が細胞培養へ与える影響に関する研究

大阪工業大学 工学部生命工学科／外波 弘之

I-4. ハイパーサーミア応用のための強磁性体金属内包カーボンナノチューブ生成

三重大学大学院 工学研究科／佐藤 英樹

I-5. 磁気アルキメデス効果によるラベルフリー3次元生体組織再構築法の開発

東京農工大学 工学系研究科 研究院／秋山 佳丈

II 応用研究

II-1. 低周波磁気刺激による視覚支援デバイスの開発

東京大学大学院 情報理工学系研究科／正宗 賢

III. 指定テーマ研究

III-1. ヒト運動野内在性リズムの生理的意義の反復磁気刺激による解明：反復磁気刺激のシナプス可塑性誘導機序の解明を目指して

東京大学医学部附属病院 神経内科／花島 律子

III-2. 組織再生に対する磁場作用の研究 ～血液循環系に着目して～

独立行政法人産業技術総合研究所／川崎 隆史

III-3. 全頭型脳磁図を用いた統合失調症の感覚情報処理機能の縦断研究

九州大学医学部附属病院／前川 敏彦

なお、所属は研究助成決定当時のものです。

助 成 研 究 成 果 報 告 書
平成21年度

発 行 日 平成23年8月16日
発 行 所 公益財団法人 磁気健康科学研究振興財団
福岡県福岡市中央区天神1-13-17
TEL 092-724-3605
FAX 092-724-3605
印 刷 三栄印刷株式会社