

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16468

研究課題名(和文) ヒト脳脊髄液プロテオームによる全身麻酔後認知機能障害に対する創薬標的の網羅的探索

研究課題名(英文) Cyclopaedically analyzing of drug target for Postoperative Cognitive Dysfunction by human cerebral spinal fluid proteome

研究代表者

中森 裕毅 (Nakamori, Yuki)

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80815994

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト脳脊髄液という貴重な臨床検体の経時的なプロテオーム変化の解析を行った。血液と比較してタンパク濃度の薄い脳脊髄液で質量分析を行うにあたり、Amicon Ultra(Merck社)にて限外濾過した後、Pierce Albumin/IgG Removal Kits(Thermo Fisher Scientific社)にてabundantなタンパク質を除去するという前処理方法を確立し、脳脊髄液でもプロテオーム解析が可能であることを示した。さらに、二次元電気泳動、iTRAQという多角的なプロテオーム解析でタンパクの経時的な増減を探索した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後認知機能障害(POCD: Postoperative Cognitive Dysfunction)は、高齢者に多くみられる脳障害の1つである。POCD発症患者は、術後入院期間が長く、長期生存率も低いことが知られているが、どのようなメカニズムで長期にわたり障害を及ぼすのか不明である。このような重要な問いに対し、ヒト脳脊髄液(CSF)という貴重な臨床サンプルの経時的なプロテオミクスからのアプローチで病態の主因となりうるタンパクを探索した。また、血液と比較して経験が乏しくタンパク濃度ははるかに薄いCSFでもプロテオーム解析を実現すべく、前処理方法を模索し確立した。

研究成果の概要(英文)：This research performed proteomics analysis of time-sequential human cerebrospinal fluid(CSF). The protein concentration of CSF is not as rich as blood, therefore this research established preprocessing method using Amicon Ultra (Merck Inc.) for ultrafiltration and Pierce Albumin/IgG Removal Kits (Thermo Fisher Scientific Inc.) for removing abundant proteins. Using this method, proteins of CSF were detected. Furthermore, multiple proteomics techniques including two-dimensional electrophoresis and iTRAQ (isobaric Tags for Relative and Absolute Quantitation) were tested and all of them could show time-sequential relative protein amount change.

研究分野：集中治療医学

キーワード：POCD 全身麻酔後認知機能障害 術後認知機能障害 プロテオミクス プロテオーム 脳脊髄液 SWATH DIA

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

POCD

術後認知機能障害(POCD: Postoperative Cognitive Dysfunction)は、全身麻酔薬・手術侵襲の影響により、認知機能が術前より低下した脳の病態で、せん妄と異なり意識障害を伴わない。あらゆる手術で発症し、高齢者においては、術後 2-10 日で 25%以上にみられ、術後 3 カ月の時点においても 10-15%に合併する。POCD は、入院期間を延長し、長期 ADL を障害するだけでなく、術後 3 カ月の時点で POCD が持続している患者の長期生存率は低いことが報告されている(Monk TG et al, Anesthesiology 2008)。発症メカニズムは不明であるが、術中術後の低血圧や低酸素血症の有無とは関係しないことが確認されており(Moller JT et al, Lancet 1998)、周術期の単純な脳循環障害が原因とは考えにくい。アルツハイマー型認知症では、CSF 内アミロイドβタンパク質、総タウタンパク質、およびリン酸化タウタンパク質が診断時のコア・バイオマーカーとして知られているが(Blennow K et al, Nat Rev Neurol 2010)、手術患者においてもこれら CSF 内タンパク質が POCD のバイオマーカーになることが報告されている(Evered L et al, Anesthesiology 2016; Xie Z et al, Ann Surg 2013)。

麻酔薬関連脳プロテオーム

ヒト脳に関する報告はない。ラット脳を対象とした全身麻酔薬に関するプロテオーム研究(Fütterer CD et al, Anesthesiology 2004; Kalenka A et al, Anesth Analg 2007; Tsuboko Y, Biomed Res 2011)では、報告間で共通するタンパク質は認められていない。これは、麻酔薬の主要作用部位のひとつと想定されている細胞膜タンパク質が、難溶性のために解析できていないことが原因である。さらに、ヒトサンプルの経時変動解析は不可能であり、脳プロテオミクス解析からのアプローチでは、POCD のメカニズムを解明することは困難である。

2. 研究の目的

中森は、麻酔科専門医および集中治療専門医として、急性期病院において手術室および集中治療室で周術期管理に従事してきた。手術は成功しているにもかかわらず、術後に認知機能障害が進行し、ADL が低下し自宅退院ではなく療養型病院へ転院となる症例を多数経験してきた。これら症例の多くは、頭部画像検査で検出可能な脳の梗塞や変性は認めていなかった。今後、社会の高齢化が進むにつれ全身麻酔下手術件数は飛躍的に増加すると予想され(Chow WB, J Am Coll Surg 2012)、POCD は大きな社会問題に発展するものと強く感じた。麻酔科医として、手術侵襲による単なる炎症反応だけでなく、本来手術侵襲から生体を防御するはずの全身麻酔薬自体が POCD を引き起こす可能性があることを知り、強い研究意欲を持つに至った。

しかし、ELISA や抗体によるタンパク質同定によるアプローチでは、高感度測定可能なタンパク質の数が限定されているため、POCD のメカニズム解明は遅れている。原因となる病態進行性マーカーや治療反応性マーカーとなるタンパク質を網羅的に探索するためには、プロテオミクス解析が必須である。

本研究では「POCD の分子メカニズムを明らかにし、あらたな予防・治療方法の端緒を見出すことができるか?」という学術的な問いに対し、経時的な CSF 内プロテオーム情報に基づく創薬標的の網羅的探索を実施し、バイオインフォマティクスを駆使し多角的に検討することを目的とした。

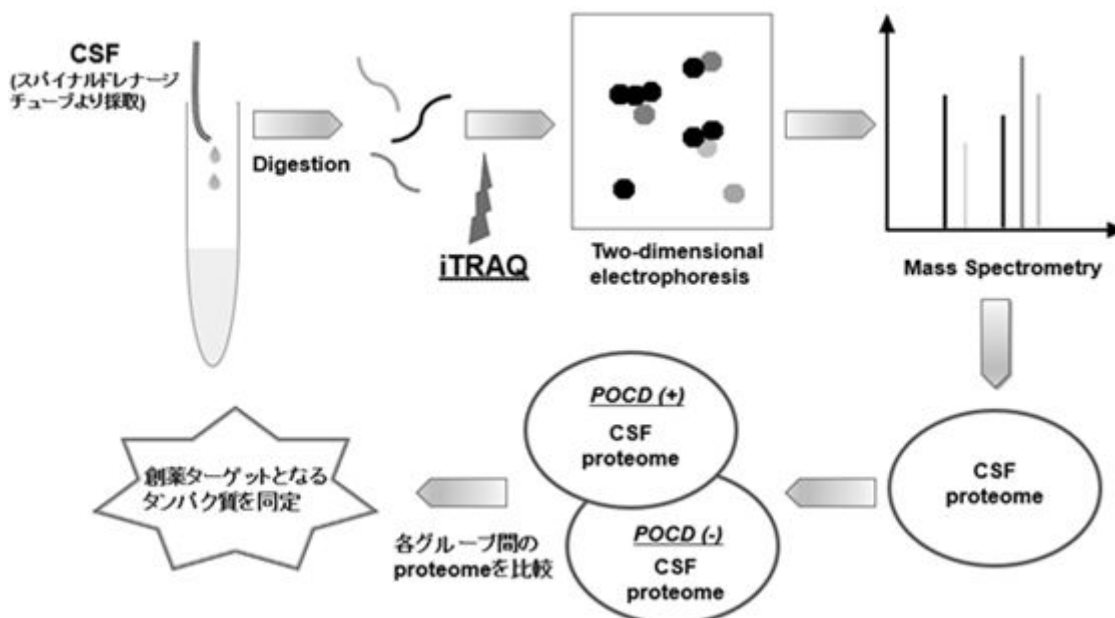
3. 研究の方法

検体の採取および解析

胸部大動脈瘤ステントグラフト内挿術(TEVAR)およびくも膜下腔ドレーナージチューブ留置予定の術前認知機能低下(Mini-Mental State Examination 26 点未満または Clinical Dementia Rating 1.5 点以上)のない 65 歳以上の患者を対象とする。また、脊髄虚血による CSF プロテオームへの影響(Hecker JG et al, Cell Stress Chaperoness 2011)を除外するために、術中 MEP 振幅 50%以上低下例は除外する。全身麻酔導入前と導入 24 時間後に CSF および血液を採取する。解析は三重大学先端科学研究支援センターにおいて実施する。POCD(+)群と POCD(-)群の 2 種類のサンプルのタンパク質の発現量の差を、少量のサンプルで網羅的に解析する所謂「マイクロアレイのタンパク版」のような技術 iTRAQ(isobaric Tags for Relative and Absolute Quantitation; タンパク質発現相対定量解析)をプロテオミクス解析に用いる(Beck, Methods Mol Biol 2012)。原理は比較したいサンプルのタンパク質を還元・アルキル化後にトリプシン処理し、異なるタグで標識後に、タンデム質量分析と組み合わせた液体クロマトグラフィー(LC/MS/MS)で比較定量する方法である。

CSF プロテオーム解析

脳は、組織特異的に発現する遺伝子が人体の中で 2 番目に多い臓器で 1,134 個あり、そのうち 315 個は発現量が極めて多く、細胞膜タンパク質か分泌型タンパク質の遺伝子が主体となっている。脳組織の細胞膜タンパク質と分泌型タンパク質は、CSF プロテオームの大部分と重なり、血液より CSF においてはるかに多いことが知られている (Zhang Y et al, J Proteomics 2015)。したがって、CSF は、脳組織の状態を評価するサンプルとして血液より理想的であり、麻酔薬の主要作用部位と考えられる難溶性の細胞膜タンパク質を評価するのに適していると言える。現在までの CSF プロテオーム研究から、正常ヒト CSF 内では 2,594 から 3,256 個のタンパク質が報告されている (Pan S et al, Proteomics 2007; Schutzer SE et al, PLoS ONE 2010; Gulbranden A et al, Mol Cell Proteomics 2014; Zhang Y et al, J Proteomics 2015)。CSF 内タンパク質の 80%は血液脳関門からの血漿由来で、20%は脳脊髄由来である。血漿プロテオミクス解析を並行して実施し、Human Protein Atlas (Uhlén M et al, Science 2015; Thul PJ et al, Science 2017)の脳脊髄データベースを駆使することで、血漿・脳・脊髄由来のタンパク質の選別を加速させる。



POCD の判定

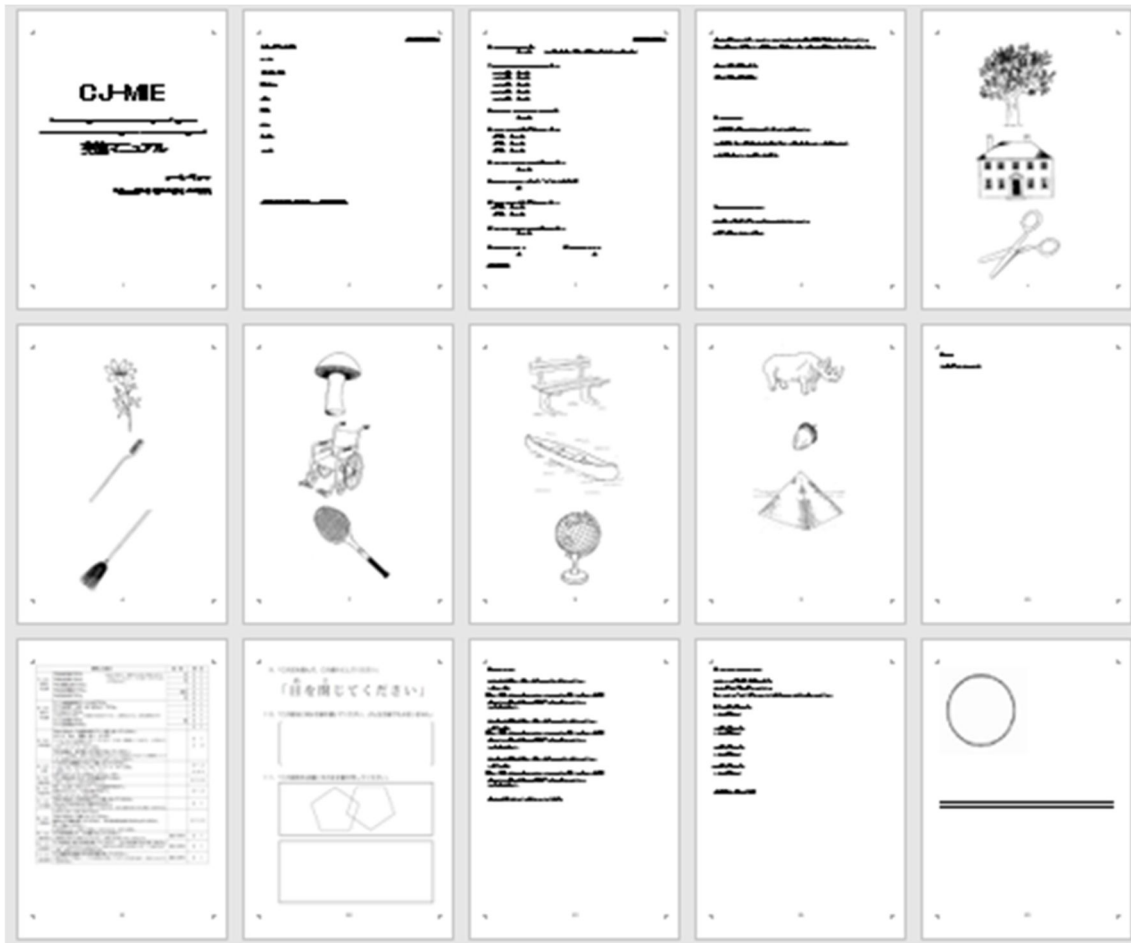
15 項目の認知機能試験からなる CERAD-NAB を術前と術後 7 日目、術後 3 か月目に施行し、Z 値 < -1.0 への変化が 2 項目以上あれば POCD と判定する (Goettel N et al, Anesth Analg 2017)。

4 . 研究成果

○日本人を対象とした POCD の診断基準

POCD の診断基準自体に確立されたものはない (Skvarc DR et al. Neurosci Biobehav Rev 2018)。その中では、近年英語圏およびドイツ語圏で CERAD-NAB : Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - Neuropsychological Assessment Battery (Goettel N et al. Anesth Analg 2017; Luck T et al. Neuropsychology 2018) が汎用されている。

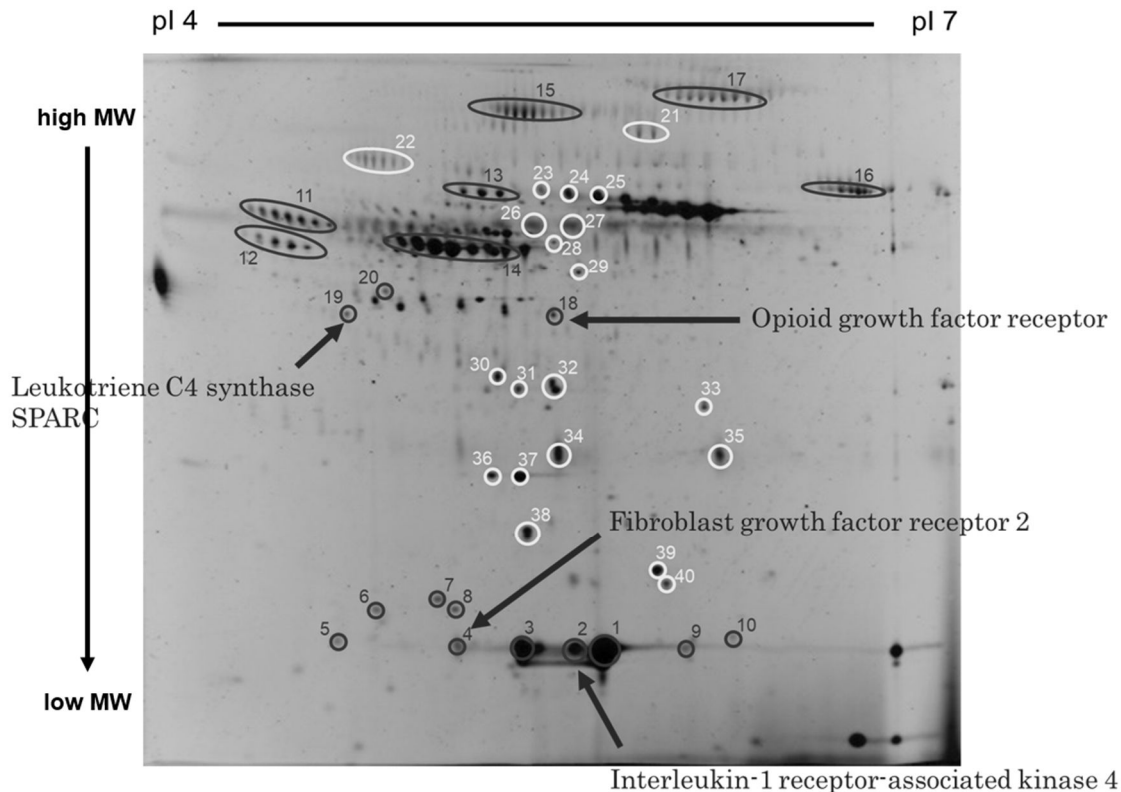
しかし、当然ながら高齢者の認知機能の評価にあたっては、日本語で、日本人に馴染みのある事象に基づいて質問する必要がある。そこで、我が国の文化的言語的背景を考慮し CERAD-NAB の日本語版 (CJ-MIE) を作成し、学会において発表し (第 31 回日本老年麻酔学会にて優秀演題に採択) 広くその普及を目指した。



○脳脊髄液前処理技術の確立：血液と比してタンパク濃度が低いCSFにおいて、効率的にプロテオーム解析をする方法を確立した。具体的には、Amicon Ultra(Merck 社)にて限外濾過した後、Pierce Albumin/IgG Removal Kits(Thermo Fisher Scientific 社)にて abundant なタンパク質を除去するという前処理方法を行うことにより、CSF においても血液と比して少なくないタンパクを質量分析で検出できることがわかった。

○脳脊髄液による二次元電気泳動の実施

上述の前処理を経て、ヒト CSF にて二次元電気泳動を実施し、複数のタンパクスポットを分離同定できることを確認した。また、スポットから LC/MS/MS を経てタンパクを同定し、炎症や認知機能障害と関連しうる複数のタンパク候補を見出した。具体的には、Leukotriene C4 synthase、SPARC、Opioid growth factor receptor、Fibroblast growth factor receptor 2、Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 があげられた。



○脳脊髄液における iTRAQ の実施

前述の前処理を経て、トリプシン消化により得たヒト CSF のペプチドを、iTRAQ キットを用いてラベリングした。ラベリングにより、同一症例の経時的なタンパク発現量の相対変動の把握が可能となった。具体的には、98 のタンパクを同定し、うち下記 12 種が有意に増加していた。

Serum albumin OS=Homo sapiens GN=ALB PE=1 SV=2

Complement C3 OS=Homo sapiens GN=C3 PE=1 SV=2

Alpha-2-macroglobulin OS=Homo sapiens GN=A2M PE=1 SV=3

Ceruloplasmin OS=Homo sapiens GN=CP PE=1 SV=1

Haptoglobin OS=Homo sapiens GN=HP PE=1 SV=1

Apolipoprotein A-I OS=Homo sapiens GN=APOA1 PE=1 SV=1

Fibrinogen alpha chain OS=Homo sapiens GN=FGA PE=1 SV=2

Ig alpha-2 chain C region OS=Homo sapiens GN=IGHA2 PE=1 SV=3

Ig gamma-2 chain C region OS=Homo sapiens GN=IGHG2 PE=1 SV=2

Fibrinogen beta chain OS=Homo sapiens GN=FGB PE=1 SV=2

LVV-hemorphin-7 (Fragment) OS=Homo sapiens GN=HBB PE=3 SV=1

Neuronal cell adhesion molecule OS=Homo sapiens GN=NRCAM PE=4 SV=1

これらのうち、特に Neuronal cell adhesion molecule は POCD の病態解明の仮説となりうる候補と考えている。

当初、脳脊髄液というタンパク濃度の薄い検体のプロテオーム解析の確立に難渋したが、試行錯誤の末、血液と同様に多角的にプロテオーム解析が可能となることを見出した。再現性の精度が乏しく、一度のランで同定できるタンパク数が限定されるという問題点があるのが課題である。今後は iTRAQ に加えて、SWATH(sequential window acquisition of all theoretical fragment ion spectra)による相対定量を行うことも検討している。

以上の研究は、三重大学医学部附属病院倫理委員会承認(H2019-018)ならびに UMIN 登録(UMIN000035805)の下で行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Taiki Hoshino, Hiroshi Yonekura, Yuki Nakamori, Masataka Kamei	4. 巻 -
2. 論文標題 Early versus late tracheostomy in patients with traumatic brain injury.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intensive Care Med.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00134-020-05998-4	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 Masafumi Suga, Daisuke Kawakami, Hiroshi Ueta, Takahiro Simozono, Hiroyuki Mima, Jiro Ito, Ryutaro Seo, Yuki Nakamori, Akira Korenaga, Takeshi Morimoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Longer-term hemodialysis-dependent chronic renal failure increases the risk of post-cardiac surgery vasoplegia syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00540-019-02727-0	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 Matsuura H, Yoshitani K, Nakamori Y, Tsukinaga A, Takahashi JC, Nakai M, Ohnishi Y	4. 巻 32
2. 論文標題 Transient Neurological Events After Surgery for Pediatric Moyamoya Disease: A Retrospective Study of Postoperative Sedation Practices.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurosurg Anesthesiol	6. 最初と最後の頁 182-185
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/ANA.0000000000000593.	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 Hiroshi Yonekura, Kazuki Ide, Yuji Kanazawa, Chikashi Takeda, Yuki Nakamori, Yasunori Matsunari, Michihiro Sakai, Koji Kawakami, Masataka Kamei	4. 巻 9
2. 論文標題 The use of preoperative haemostasis and ABO blood typing tests in children: A retrospective observational study using a nationwide claims database in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2019-032306.	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 Hiroshi Yonekura, Yohei Kawasaki, Yuki Nakamori, Masataka Kamei	4. 巻 48
2. 論文標題 The use of sodium bicarbonate for metabolic acidosis in patients with acute kidney injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Crit Care Med	6. 最初と最後の頁 e251-e252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CCM.0000000000004111.	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 米倉寛, 中森裕毅, 亀井政孝	4. 巻 42
2. 論文標題 本邦での術前呼吸機能検査の現状	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 1369-1374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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22件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 中森 裕毅
2. 発表標題 成人Fontan循環患者の集中治療管理：各種臓器の遠隔期合併症と向き合う。Fontan循環成立に挑む
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 垣花 泰之, 松嶋 麻子, 櫻谷 正明, 廣瀬 智也, 高橋 弘, 田上 隆, 松山 匡, 大下 慎一郎, 下山 哲, 岡本 潤, 山田 浩平, 船越 拓, 青木 誠, 村田 哲平, 西山 慶, 中森 裕毅, 宮崎 裕也, 内藤 宏道, 安部 隆国, 入野田 崇, 岡 和幸, 角山 泰一朗, 原口 剛, 石川 雅巳, 石丸 剛, 吉廣 尚大, 古川 彩香, 江木 盛時, 小倉 裕司, 西田 修, 田中 裕
2. 発表標題 敗血症性ショックにおけるステロイド投与のタイミングとは？
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫻谷 正明, 廣瀬 智也, 垣花 泰之, 松嶋 麻子, 高橋 弘, 田上 隆, 松山 匡, 大下 慎一郎, 下山 哲, 岡本 潤, 山田 浩平, 船越 拓, 青木 誠, 村田 哲平, 西山 慶, 中森 裕毅, 宮崎 裕也, 内藤 宏道, 安部 隆国, 入野田 崇, 岡 和幸, 角山 泰一朗, 原口 剛, 石川 雅巳, 石丸 剛, 吉廣 尚大, 古川 彩香, 江木 盛時, 小倉 裕司, 西田 修, 田中 裕
2. 発表標題 初期蘇生・循環作動薬班のエビデンス解説
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松村 佳織, 中森 裕毅, 星野 太希, 伊藤 芳彰, 亀井 政孝
2. 発表標題 重症大動脈弁狭窄症による失神で受傷した大腿骨頸部骨折に対し, 診療科横断的に治療方針を協議した一例
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 星野 太希, 中森 裕毅, 坂倉 庸介, 亀井 政孝
2. 発表標題 MAO-B阻害薬を含む抗パーキンソン病薬を多剤内服している患者の緊急胸腔内掻爬手術の一例
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本 勇樹, 中森 裕毅, 森脇 啓至, 栗田 泰郎, 伊藤 正明, 亀井 政孝
2. 発表標題 急性心筋梗塞 (LMT梗塞) での心原性ショックをVA-ECMO・IMPELLA併用で救命した一例
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村隼大, 伊藤芳彰, 中森裕毅, 坂倉庸介, 亀井政孝
2. 発表標題 Fontan循環患者に対する緊急腹腔鏡下胃軸捻転症手術の麻酔管理をいかに成功させたか
3. 学会等名 日本小児麻酔学会第25回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiaki Ito, Yuki Nakamori, Hiroshi Yonekura, Yasunori Matsunari, Masataka Kamei
2. 発表標題 Aortic Insufficiency After Short-term IMPELLA Insertion
3. 学会等名 ANESTHESIOLOGY 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taiki Nishiba, Yuki Nakamori, Hiroshi Yonekura, Makoma Ookawa, Yasunori Matsunari, Masataka Kamei
2. 発表標題 Prophylactic ECMO Cannulation During TAVR in a Prohibitive Surgical Risk Patient
3. 学会等名 ANESTHESIOLOGY 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松村佳織, 松成泰典, 住吉美穂, 中森裕毅, 亀井政孝
2. 発表標題 心室中隔穿孔修復術後に左室流出路狭窄をきたした1例
3. 学会等名 日本心臓血管麻酔学会第24回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中森裕毅
2. 発表標題 専門医コースレクチャー:小児
3. 学会等名 日本心臓血管麻酔学会第24回学術大会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤芳彰, 中森裕毅, 米倉寛, 松成泰典, 玉利裕佳, 亀井政孝
2. 発表標題 IMPELLA挿入により緩徐進行性に大動脈弁が変性し外科的修復が必要になった1症例
3. 学会等名 日本麻酔科学会東海・北陸支部第17回合同学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上垣内佳代, 中森裕毅, 星野太希, 坂倉庸介, 松成泰典, 亀井政孝
2. 発表標題 ロボット支援下食道悪性腫瘍手術において、B1区域気管支起始異常のため気管支ブロッカーでは非換気側の虚脱が十分に得られなかった症例
3. 学会等名 日本麻酔科学会東海・北陸支部第17回合同学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中森裕毅
2. 発表標題 三重大式デスフルラン活用法:たとえばTAVR症例で
3. 学会等名 第4回心臓麻酔達人シリーズ(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米倉寛, 中森裕毅, 松成泰典, 境倫宏, 川上浩司, 亀井政孝
2. 発表標題 本邦における術前検査の疫学調査: レセプトデータベースを用いた大規模観察研究
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大川真駒, 米倉寛, 中森裕毅, 境倫宏, 亀井政孝
2. 発表標題 本邦における全身麻酔症例の実態調査: ナショナルデータベースを用いた生態学的研究
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中森裕毅, 境倫宏, 玉利裕佳, 松成泰典, 亀井政孝
2. 発表標題 日本語版CERAD-NAB(CJ-MIE)の作成および文化的言語的背景の差異による課題
3. 学会等名 第31回日本老年麻酔学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中森裕毅, 境倫宏, 玉利裕佳, 松成泰典, 亀井政孝
2. 発表標題 日本語版CERAD-NAB(CJ-MIE)の所要時間の実際と周術期評価項目としての妥当性の検討
3. 学会等名 第31回日本老年麻酔学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中森裕毅, 境倫宏, 玉利裕佳, 松成泰典, 亀井政孝
2. 発表標題 簡易化に向けての日本語版CERAD-NAB(CJ-MIE)構成項目の評価
3. 学会等名 第31回日本老年麻酔学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉利裕佳, 松成泰典, 中森裕毅, 境倫宏, 亀井政孝
2. 発表標題 当院における90歳以上に施行された大動脈弁留置術(TAVI)5症例の検討
3. 学会等名 第31回日本老年麻酔学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中森裕毅
2. 発表標題 シンプルに考える血圧管理
3. 学会等名 三重周術期セミナー(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中森裕毅, 境倫宏, 小林裕子, 坂倉庸介, 小林一成, 亀井政孝
2. 発表標題 RIPCによる脳保護の機序解明を目的としたCSFプロテオーム解析
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 中森 裕毅	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 160
3. 書名 みんなの呼吸器 Respica (担当:人工呼吸器のグラフィックモニタリング)	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----