

令和6年度 厚生労働科学研究費補助金
(女性の健康の包括的支援政策研究事業)
分担研究報告書

課題名：健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究

研究名：女性の生殖因子と脳容積との関連

研究協力者 山崎貞一郎 秋田大学大学院医学系研究科衛生学公衆衛生学講座・助教
研究代表者 野村恭子 秋田大学大学院医学系研究科衛生学公衆衛生学講座・教授
研究分担者 大久保孝義 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・主任教授
研究協力者 齊藤文菜 秋田大学大学院医学系研究科脳神経外科学講座

要旨

女性の生殖因子と脳容積、特にエストロゲンとの関連が示唆されている領域との関連について横断的に検討した。本研究の仮説は、生殖因子と脳心血管系動脈硬化性病変との関連を検討した先行研究に照らして、初潮年齢が低いほど、閉経年齢が高いほど、生殖期間が長いほど、出産回数が2回程度であると、脳容積が保たれるというものである。解析対象は、岩手県花巻市、旧大迫町の住民で大迫研究に参加した55歳以上の女性360人とした。生殖因子は、初潮年齢、閉経年齢、生殖期間（初潮から閉経までの年数）、出産回数を扱い、それぞれ4分位に基づき4群にカテゴリ化した。脳の各部位の容積は、頭部MRI画像からVoxel-based Morphometry法を用い算出した。各生殖因子と脳容積との関連は単変量解析では一元配置分散分析を、多変量では共分散分析を用い、生殖因子各群の脳容積を比較した。共分散分析における調整変数は候補となる変数からステップワイズ法にて選択した。結果、単変量解析では、初潮が若年であるほど、全脳灰白質、全脳白質、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、小脳、海馬の脳容積が大きという線形傾向を認めた。それ以外の生殖因子では関連を認めなかった。共分散分析では全脳白質容積が閉経年齢および出産回数の一部の群間で、側頭葉容積が初潮年齢の一部の群間で、小脳容積が生殖期間の一部の群間で、それぞれ差を認めた。結果として、一部群間差は観察されたものの、生殖因子と脳容積との線形あるいはU字の関連は指摘できなかった。

A. 研究目的

我々は以前、女性の初潮や閉経年齢、出産回数といった生殖因子と無症候性脳血管病変や頸動脈アテローム硬化との関連を報告している[1]。また、脳卒中以外の心血管疾

患と認知機能障害との関連が過去に報告されていることから、生殖因子と認知機能障害との関連を無症候性脳血管病変や頸動脈アテローム硬化が媒介している考え、解析を行ったが、出産回数と認知機能障害との

有意な関連を認めたものの、無症候性脳血管病変や頸動脈アテローム硬化は、この関連を媒介していなかった[2]。動脈硬化以外の要因として、女性ホルモンのエストロゲンは神経保護的な役割を果たすとされており[3]、かつ、海馬や扁桃体といった認知機能障害や認知症で萎縮が顕著な脳部位にエストロゲン受容体が多く分布している[4]。そこで本研究は、生殖因子と頭部 magnetic resonance imaging (MRI) より算出した脳容積と、特に、エストロゲン受容体が多く分布する部位との関連を解析し、生殖因子と認知機能障害・認知症との関連に対するエストロゲンの関与を検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象者の選定

対象は、岩手県花巻市、旧大迫町で実施されている大迫研究に参加した住民で、1998年時に55歳以上だった女性で、かつ、2009年から2019年にMRIを撮影した755人とした。ここから、MRIデータに欠測がある

者 (n=13)、MRI 画像にアーチファクトや segmentation 不良のある者 (n=176)、陈旧性梗塞・陈旧性出血・占拠性病変のある者 (n=28)、粗大な深部白質異常がある者 (n=13)、全ての生殖因子が欠測の者 (n=165) を除外し、360 人を解析対象とした。ここから生殖イベントごとに欠測値を削除した解析対象集団を設定した。最終的に曝露が初潮年齢では 324 人、閉経年齢では 198 人、生殖期間では 183 人、出産回数では 348 人を解析対象とした (図 1)。

2. 倫理的配慮

本研究は、帝京大学医学部および秋田大学医学部の倫理委員会で承認され、研究参加者全員に研究の詳細を説明したうえで同意を得て実施された。

3. 生殖因子

生殖因子は 1998 年に実施された拡大調査の際に聴取された。使用した生殖因子は、初潮年齢、閉経年齢、生殖期間 (初潮から閉経までの年数)、出産回数である。各因子を 4 分位でカテゴリ変数化し、初潮年齢 (13 歳以下、14 歳、15 歳、16 歳以上)、閉経年齢

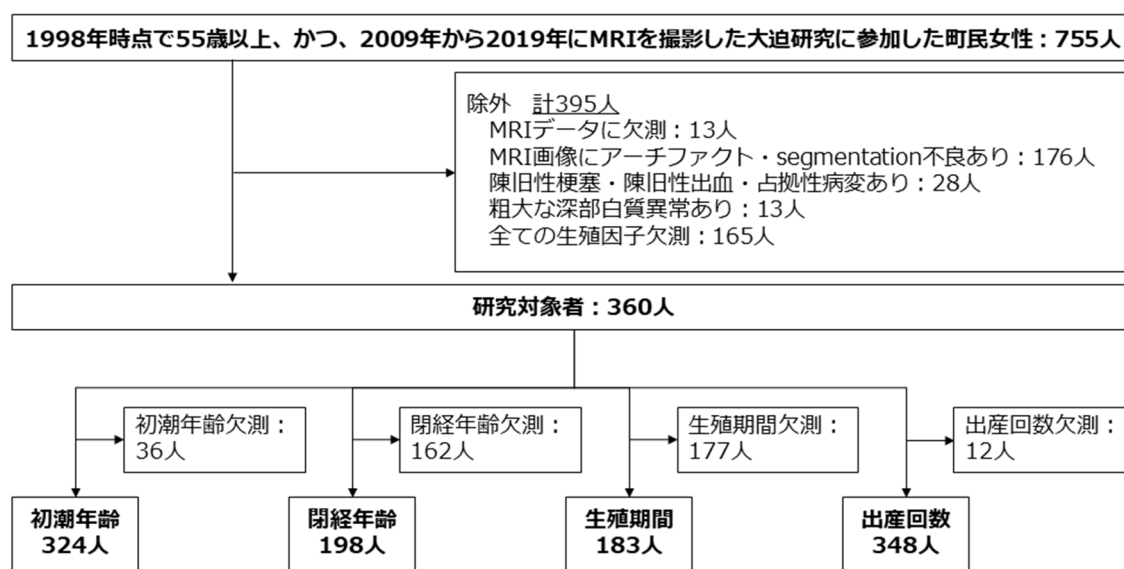


図 1：解析対象者選択のフロー図

(47歳以下、48–49歳、50–51歳、52歳以上)、生殖期間(34年以下、35–36年、37–38年、39年以上)、出産回数(0–1回、2回、3回、4回以上)とした。本研究の仮説は、初潮年齢が低いほど、閉経年齢が高いほど、生殖期間が長いほど、出産回数が2回(0–1回や4回以上の多産でないこと)、エストロゲンの生涯曝露量が多くなり、結果として脳容積も保たれるとした。

4. 頭部MRI

頭部MRIはEXCELART Vantage (1.5T)(東芝メディカルシステムズ、栃木県)で撮影した。軸方向FE3Dシーケンスのパラメータは、repetition time = 14 ms; echo time = 5.5 ms; flip angle = 20°; 110 slices, (slice thickness, 1.5 mm); matrix = 256 × 256; field of view = 220 mm; pixel size = 0.8594 × 0.8594 mm; and scan time = 4 min 59 sであった。MRI画像は、MATLAB R2019b (MATHWORKS、カリフォルニア、米国)、SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK)およびWFU_PickAtlasを使用して処理した。

脳容積はVoxel-based Morphometry (VBM)法を用いて計算した。VBMは、Matlab R2023a (MathWorks, Natick, MA)およびSPM12に付属するVBMツールボックスを使用し実施した。解析に使用したT1強調画像はアーチファクトがないか2人の医師が視覚的に確認した。SPM12を用いて灰白質、白質、および脳脊髄液に分割し、空間正規化はDARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra)アルゴリズムを用いた。SPM12およびWFU_PickAtlasを用い、頭蓋内容積・全脳灰白質・全脳白質・脳脊髄液および前頭葉・側頭葉・頭頂葉・後頭葉・海馬・扁桃核・

小脳の灰白質体積を算出した。頭蓋内容積は全脳灰白質・全脳白質・脳脊髄液の体積の合計とし、頭蓋内容積は個人間の頭部のサイズを補正するため共変量として使用した[5]。各脳領域の局所的な灰白質体積は、「wfu_pickatlas」プログラムを用いて作成したマスク画像を使用し算出した。マスク画像は、TD labelに基づいて作成した[6]。

5. 共変量

共変量は頭部MRIと同じタイミングで測定した。使用した共変量は、頭蓋内容積、年齢、body mass index、教育歴、喫煙歴、飲酒歴、高血圧の有無、糖尿病の有無、高脂血症の有無である。

6. 統計解析

各生殖因子の群間で脳容積に差があるかを、単変量では一元配置分散分析を、多変量では共分散分析を用い検討した。共分散分析の調整変数はステップワイズ法を用い、上述の共変量から頭蓋内容積、年齢、body mass indexが選択された。多重比較にはBonferroni補正を用いた。各生殖因子と脳容積との関連に線形傾向があるかは、線形回帰を用い各生殖因子の回帰係数のP値を算出し検討した。すべての統計解析にはSAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用い、有意水準は両側検定で0.05とした。

C. 研究結果

基本特性を生殖因子の解析対象集団別に比較すると、初潮年齢や出産回数に比べ、閉経初潮や生殖期間の解析集団はMRI撮影時の年齢が高く、教育歴が高校卒業以上の者が少ないという特徴があった(表1)。つぎに、各生殖因子の群間で基本特性を比較すると、初潮年齢が高いほど、MRI撮影時の

表1. 生殖因子解析集団別の基本特性の比較

変数	初潮年齢 (n = 324)		閉経年齢 (n = 198)		生殖期間 (n = 183)		出産回数 (n = 348)	
	欠測数	記述統計量	欠測数	記述統計量	欠測数	記述統計量	欠測数	記述統計量
頭蓋内容積 (cm ³)	0	1,406 (103)	0	1,409 (102)	0	1,410 (100)	0	1,404 (105)
年齢	0	68 (7)	0	73 (5)	0	72 (5)	0	69 (7)
Body mass index (kg/m ²)	1	23.6 (3.5)	1	23.4 (3.6)	1	23.4 (3.5)	2	23.6 (3.5)
現在飲酒者	31	68 (23)	13	36 (20)	10	34 (20)	35	71 (23)
現在喫煙者	31	12 (4)	13	7 (4)	10	7 (4)	35	12 (4)
教育歴 (高校卒業以上)	5	137 (43)	4	59 (30)	2	56 (31)	8	142 (42)
高血圧あり	0	184 (57)	0	127 (64)	0	115 (63)	0	203 (58)
脂質異常あり	2	195 (61)	2	115 (59)	2	109 (60)	3	206 (60)
糖尿病あり	2	30 (9)	2	25 (13)	2	22 (12)	2	34 (10)

連続変数は平均 (標準偏差)、名義変数は人数 (%) で記述。

年齢が高く (13 歳以下 : 65±6 歳、14 歳 : 69±6 歳、15 歳 : 71±6 歳、16 歳以上 : 74±5 歳、P<0.01)、最終学歴が高校卒業以上の者が少ない (13 歳以下 : 82 人・61%、14 歳 : 28 人・35%、15 歳 : 21 人・35%、16 歳以上 : 6 人・13%、P<0.01) という特徴があった。閉経年齢・生殖期間・出産回数では群間に基本特性の違いは見られなかった。

表 2 に各生殖因子と脳容積との関連を単変量で検討した結果を示す。4 つの生殖因子のうち、初潮年齢のみで関連が認められた。初潮年齢が早いほど脳容積が大きいという線形傾向かつ多重比較で群間差を認めた部位は、全脳灰白質、全脳白質、側頭葉、後頭葉、小脳であった。頭頂葉と海馬は線形傾向のみ有意であった。

図 2・3・4 に各生殖因子と脳容積との関連についての共分散分析の結果を示す。全脳白質容積が閉経年齢および出産回数の一部の群間で (図 2)、側頭葉容積が初潮年齢の一部の群間で (図 3)、小脳容積が生殖期間の一部の群間で (図 4)、それぞれ差を認めた。しかし、全ての生殖因子で脳容積との線形の関連は認めなかった。

D. 考察

農村地帯に居住する高齢女性を対象に、

生殖因子と脳容積との関連を検討した。単変量分析では、初潮が若年であるほど、全脳灰白質、全脳白質、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、小脳、海馬の脳容積が大きいという線形傾向を認めた。しかし、共分散分析では一部の脳部位において一部の生殖因子の群間に差を認めたが、全ての生殖因子において脳容積との線形傾向は認められなかった。また、生殖期間においては、生殖期間が長いほどエストロゲンに曝露されている期間が長く、脳容積は大きいという仮説を持っていたが、小脳において生殖期間が 35-36 年の群の方が 34 年以下の群より有意に容積が小さく、仮説とは異なる結果であった。さらに、エストロゲン受容体が多く局在している、海馬や扁桃体においては、生殖因子との関連は認められなかった。

これまで我々は、本研究と同一集団において、出産回数と無症候性虚血性動脈硬化性病変や認知機能障害が関連し、出産回数と認知機能障害との関連を無症候性虚血性動脈硬化性病変が媒介しないことを報告している[1, 2]。無症候性虚血性動脈硬化性病変に代わる要因として、生殖因子がエストロゲン曝露量に影響し、エストロゲンが直接脳に影響することが想定されている[3,7]。

表2. 生殖因子群別の脳容積の比較

生殖因子	全脳灰白質				全脳白質			前頭葉			側頭葉		
	人数	平均 (sd)	多重比較	傾向のP値	平均 (sd)	多重比較	傾向のP値	平均 (sd)	多重比較	傾向のP値	平均 (sd)	多重比較	傾向のP値
初潮年齢	324	566.5 (51.1)			446.4 (51.5)			145.8 (16.7)			93.3 (9.2)		
13歳以下	136	580.2 (47.9)	a, b, c	***	459.8 (51.8)	a, c	***	147.6 (16.1)			96.0 (8.8)	a, b, c	***
14歳	80	559.1 (54.7)			436.9 (44.6)			145.7 (16.9)			91.9 (9.3)		
15歳	62	557.4 (48.4)			443.3 (51.6)			144.0 (17.7)			91.3 (8.3)		
16歳以上	46	550.8 (49.0)			427.6 (53.0)			143.3 (16.4)			90.4 (9.3)		
閉経年齢	198	555.7 (50.1)			434.8 (50.0)			144.5 (16.7)			91.2 (8.8)		
47歳以下	51	546.8 (51.9)			426.2 (50.2)			143.7 (17.8)			90.0 (9.1)		
48-49歳	27	556.4 (59.5)			442.4 (59.1)			145.6 (17.5)			90.9 (9.8)		
50-51歳	58	566.6 (44.3)			439.4 (55.1)			143.5 (16.0)			93.3 (7.7)		
52歳以上	62	552.6 (48.4)			434.2 (39.8)			145.5 (16.4)			90.3 (9.0)		
生殖期間	183	557.8 (49.5)			435.6 (50.8)			144.5 (16.6)			91.5 (8.7)		
34年以下	69	555.4 (53.5)			432.9 (57.1)			144.7 (17.5)			90.9 (9.0)		
35-36年	39	554.2 (48.2)			432.5 (49.8)			143.3 (16.0)			90.7 (9.0)		
37-38年	48	561.2 (44.9)			448.9 (45.5)			145.4 (17.4)			92.7 (7.6)		
39年以上	2	563.2 (50.6)			423.6 (41.0)			143.9 (14.4)			91.9 (9.7)		
出産回数	348	563.9 (51.7)			444.5 (51.2)			145.5 (16.7)			92.9 (9.3)		
0-1回	22	562.3 (48.4)			446.3 (38.8)			147.3 (17.2)			93.4 (8.1)		
2回	183	562.7 (51.2)			447.7 (56.3)			144.7 (16.6)			92.7 (9.4)		
3回	109	568.3 (52.1)			440.5 (44.4)			147.0 (16.8)			93.5 (9.0)		
4回以上	34	557.1 (56.3)			439.2 (50.6)			144.0 (16.8)			91.5 (10.1)		

a: 13歳以下 vs 14歳で有意差あり、b: 13歳以下 vs 15歳で有意差あり、c: 13歳以下 vs 16歳以上で有意差あり

***P<0.001、**P<0.01、*P<0.05、容積の単位はcm³、略称: sd, 標準偏差

表2 (つづき)

生殖因子	頭頂葉				後頭葉			小脳			海馬			扁桃核		
	人数	平均 (sd)	多重比較	傾向のP値	平均 (sd)	多重比較	傾向のP値	平均 (sd)	多重比較	傾向のP値	平均 (sd)	多重比較	傾向のP値	平均 (sd)	多重比較	傾向のP値
初潮年齢	324	64.5 (6.8)			48.7 (5.1)			78.2 (7.4)			6.6 (0.7)			2.1 (0.2)		
13歳以下	136	65.8 (6.4)		*	49.8 (4.8)	a, c	**	80.1 (6.9)	a, b, c	***	6.6 (0.7)		*	2.2 (0.2)		
14歳	80	63.4 (7.2)			47.6 (5.4)			77.2 (7.2)			6.6 (0.7)			2.1 (0.2)		
15歳	62	63.7 (6.9)			48.6 (5.3)			76.9 (7.7)			6.5 (0.7)			2.1 (0.2)		
16歳以上	46	63.5 (6.5)			47.1 (4.6)			76.2 (8.0)			6.4 (0.8)			2.1 (0.2)		
閉経年齢	198	63.5 (6.7)			47.8 (5.1)			76.4 (7.7)			6.5 (0.7)			2.1 (0.2)		
47歳以下	51	62.0 (6.7)			46.7 (5.3)			75.7 (7.8)			6.5 (0.8)			2.1 (0.2)		
48-49歳	27	64.0 (7.0)			47.4 (5.6)			77.3 (9.2)			6.6 (0.6)			2.1 (0.1)		
50-51歳	58	65.1 (5.9)			49.1 (4.9)			77.1 (7.3)			6.5 (0.7)			2.1 (0.2)		
52歳以上	62	63.0 (7.1)			47.8 (4.7)			75.9 (7.4)			6.6 (0.7)			2.1 (0.2)		
生殖期間	183	63.8 (6.6)			48.0 (5.1)			76.7 (7.7)			6.5 (0.7)			2.1 (0.2)		
34年以下	69	63.5 (6.8)			47.4 (5.3)			77.3 (8.2)			6.5 (0.8)			2.1 (0.2)		
35-36年	39	63.9 (6.5)			48.2 (5.7)			75.2 (6.8)			6.5 (0.6)			2.1 (0.2)		
37-38年	48	63.5 (6.1)			48.3 (4.3)			76.9 (7.6)			6.5 (0.7)			2.1 (0.2)		
39年以上	2	64.9 (7.2)			48.7 (5.1)			76.9 (7.8)			6.6 (0.6)			2.1 (0.2)		
出産回数	348	64.2 (6.8)			48.4 (5.2)			78.0 (7.4)			6.6 (0.7)			2.1 (0.2)		
0-1回	22	63.7 (6.2)			47.7 (5.3)			77.7 (6.9)			6.8 (0.6)			2.1 (0.2)		
2回	183	64.0 (6.6)			48.5 (4.9)			78.3 (7.2)			6.5 (0.7)			2.1 (0.2)		
3回	109	64.8 (7.2)			48.7 (5.4)			78.0 (7.9)			6.5 (0.7)			2.1 (0.2)		
4回以上	34	63.2 (7.5)			47.9 (5.8)			76.1 (7.5)			6.5 (0.9)			2.1 (0.2)		

a: 13歳以下 vs 14歳で有意差あり、b: 13歳以下 vs 15歳で有意差あり、c: 13歳以下 vs 16歳以上で有意差あり

***P<0.001、**P<0.01、*P<0.05、容積の単位はcm³、略称: sd, 標準偏差

そこで本研究は、これを明らかにするため、初潮・閉経年齢や初潮から閉経までの年数、出産回数と脳容積とに線形の関連があるか検討した。しかし、結果として、エストロゲン受容体が局在している海馬や扁桃体を含め、脳容積と生殖因子とに当初想定した関連は認めなかった。これまでの先行研究では、生殖期間や出産回数などの生殖因子と脳容積との関連について一致した結果は得られておらず、本研究と同様に関連しないと報告もある[8-12]。

無症候性虚血性動脈硬化性病変やエストロゲン以外の生殖因子と認知機能障害との媒介因子として、例えば、多産については、繰り返される妊娠や出産によって、微小血管を含めた循環器系へのダメージが蓄積されることが影響していると想定されている[7]。また、慢性炎症や酸化ストレス、出産後の長期間に及ぶ生活習慣の変化や肥満の影響、子育てや介護など家庭で女性が負う責任や性別役割分業に関連する長期間のストレス等も影響している可能性がある[7]。

本研究の限界として、第1に、本研究の参加者は比較的健康度が高い者が多い可能性があり、これが選択バイアスとなっている可能性がある。つまり、仮に、生殖因子と脳容積とに関連があっても、認知機能が比較的保たれた、脳容積の減少度合いが小さい集団のみが研究に参加しており、関連の過少推定が生じているかもしれない。第2に本研究では、脳容積をアウトカム指標として用いたが、脳細胞の神経伝達や代謝機能、脳組織の編成や血流など質的な部分は測定できていない。そのため、脳容積では関連がみられなくても、これらの質的な部分では生殖因子との関連が観察される可能性がある

る。第3に生殖因子の測定は、1998年に実施したアンケート調査のみで行った。そのためこの当時の対象者の年齢によって、回答の正確さにばらつきが生じる可能性がある。つまり、1998年当時に70代・80代の参加者では、特に初潮や閉経年齢などは回答が不正確になる。これにより生じた、方向性のない誤分類（non-differential misclassification）は、回帰分析の推定結果を関連なしの方向へバイアスする可能性がある。第4に、本研究では画像解析を行うにあたって粗大な白質信号変化や脳出血・脳梗塞を呈している者が除外されているため、動脈硬化リスク因子の影響が過少評価されているかもしれない。第5に、本研究ではそれぞれの生殖因子の年齢の高低や年数の長短、回数の多少が、エストロゲン曝露量の多少を反映するという仮定のもと解析を行った。しかし、実際にホルモン量分泌量を測定しておらず、かつ、今回扱った初潮や閉経、出産以外にも、生理周期や出産にカウントされない妊娠の経験、授乳の有無や期間、経口避妊薬の使用やホルモン補充療法の有無など、エストロゲン曝露に影響する他の要因を考慮できていない。第6に、妊娠中から産後の生活習慣や心血管リスク因子（運動、食事、喫煙、高血圧など）の影響も考慮できておらず、これにより生殖因子と脳容積との関連が過少推定された可能性がある。最後に、本研究は一農村地域、かつ、1998年時に55歳を超えていた比較的古い年代の者が対象であり、現在の生殖期にある一般女性とは状況や特徴が異なる可能性があり、結果の一般化可能性が限定的であると思われる。

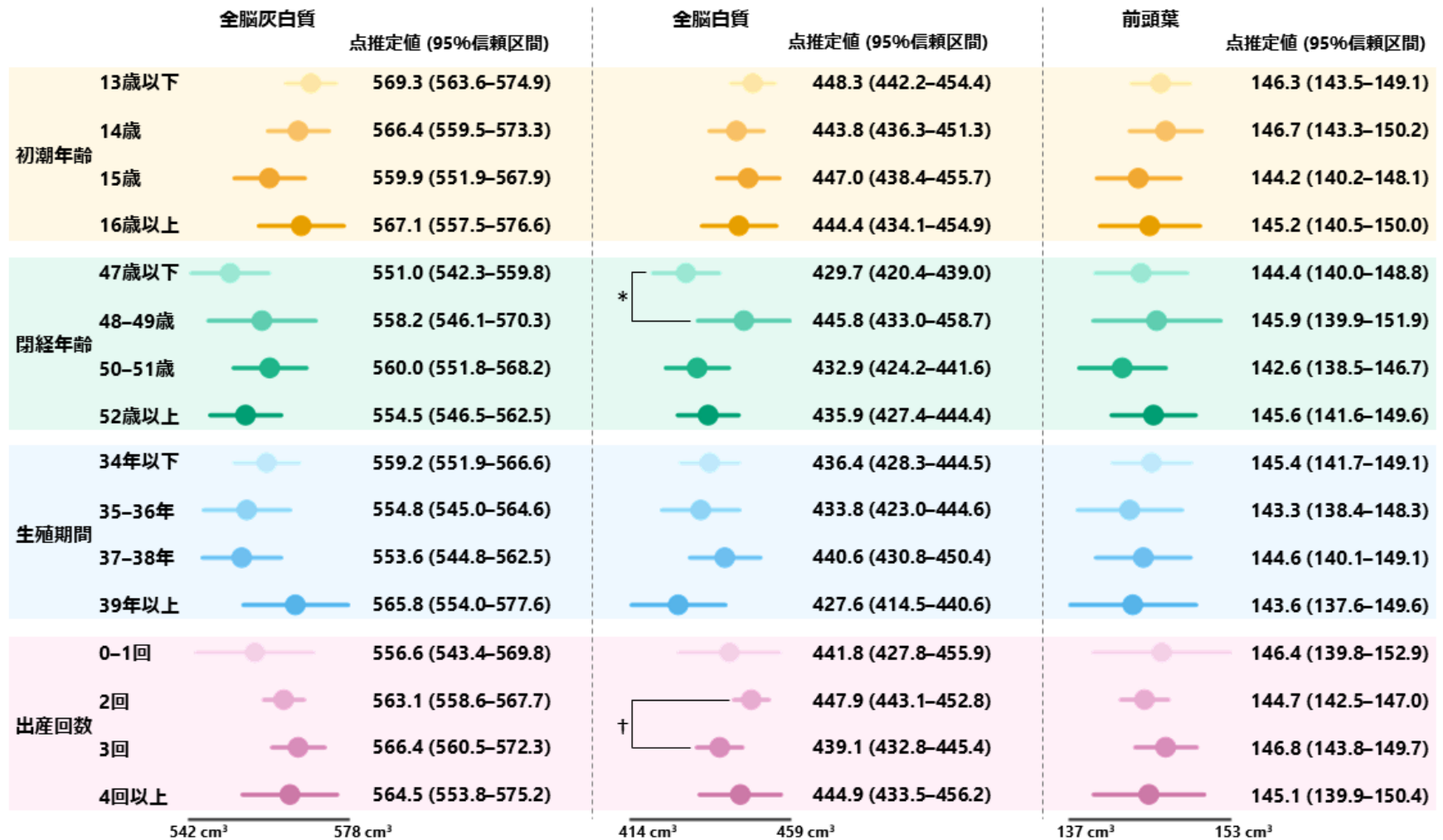


図 2：生殖因子と全灰白質・全白質・前頭葉容積との関連に関する共分散分析

* P = 0.046, †P = 0.030

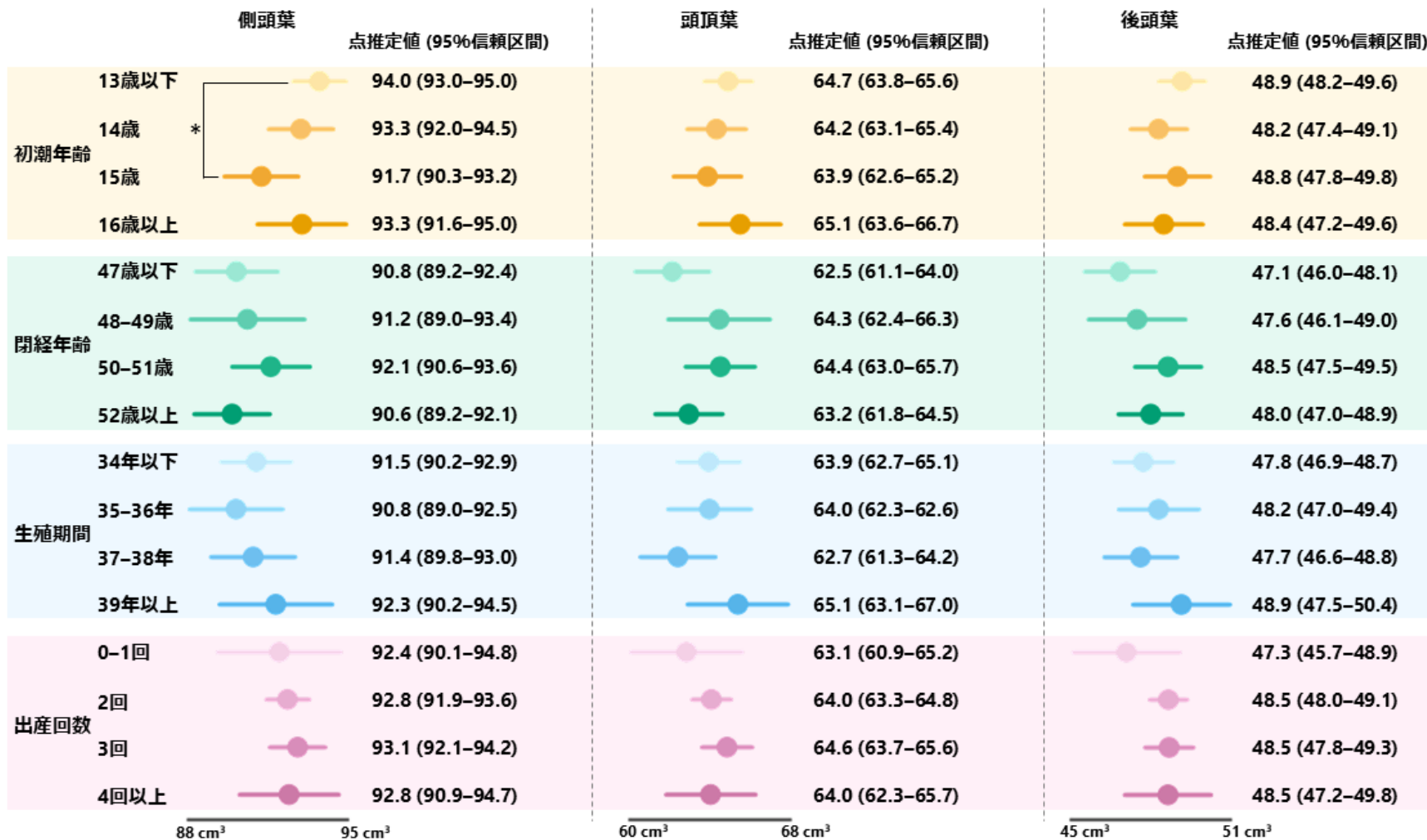


図3：生殖因子と側頭葉・頭頂葉・後頭葉容積との関連に関する共分散分析

* P = 0.014

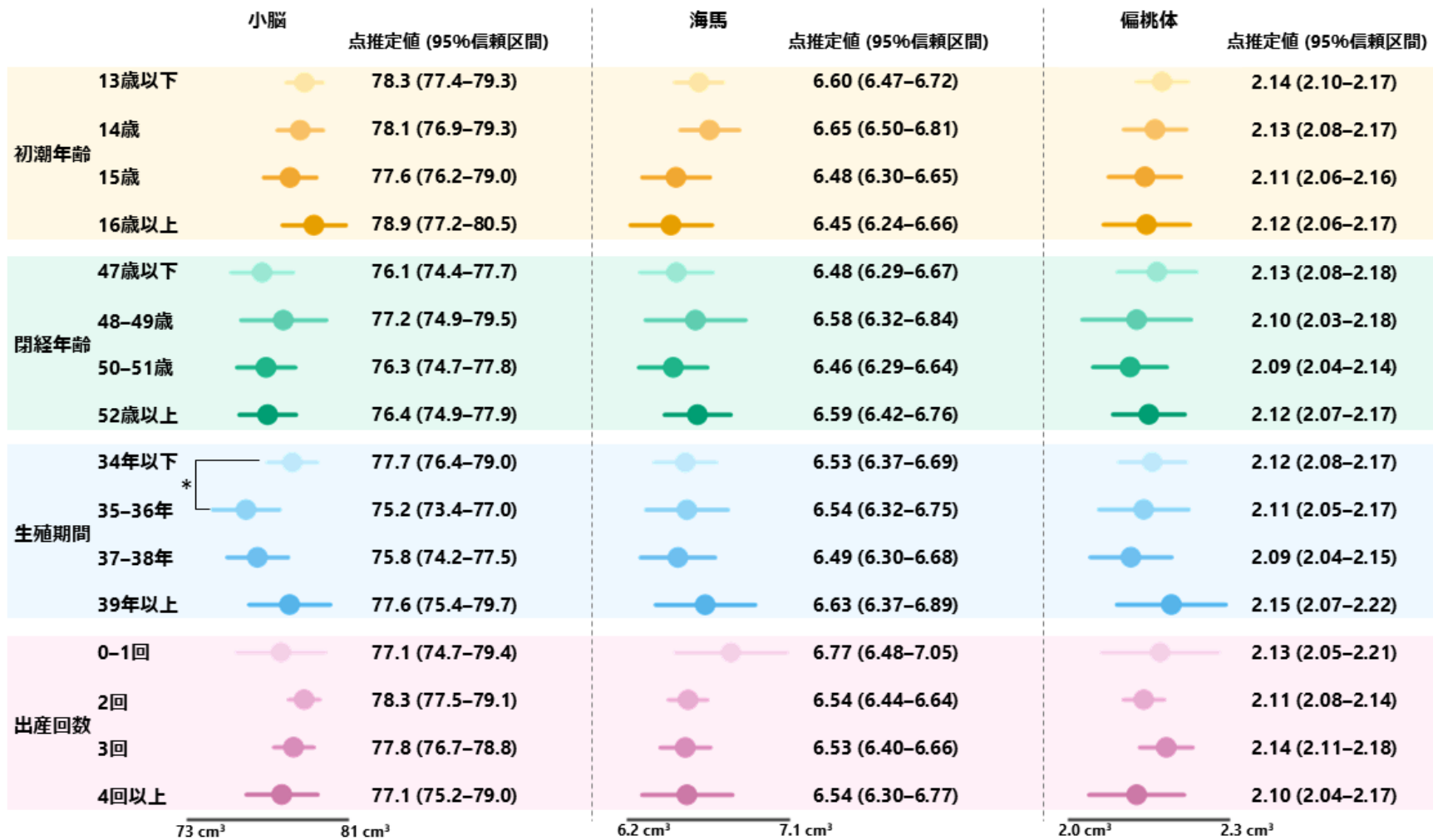


図 4：生殖因子と小脳・海馬・偏桃体容積との関連に関する共分散分析

* P = 0.030

E. 結論

本研究では、脳容積と生殖イベントには関連は指摘できなかった。生殖歴と脳容積の因果関係および脳の老化に生物学的性差が与える影響およびメカニズムを解明するには、さらなる縦断的研究が必要である。

参考文献

- [1] Sato, W, et al. Female reproductive events and subclinical atherosclerosis of the brain and carotid arteriopathy: The Ohasama study. *J Atheroscler Thromb* 2023; 30: 956–978.
- [2] Yamazaki T, et al. Association between the Number of Deliveries and Cognitive Impairment Considering the Presence of Subclinical Cerebrovascular Diseases: the Ohasama Study. *Tohoku J Exp Med* 2024. Epub ahead of print.
- [3] Szoek C, et al. Sex hormones, vascular factors and cognition. *Front Neuroendocrinol* 2021; 62: 100927.
- [4] Bencker C, et al. Progestagens and progesterone receptor modulation: Effects on the brain, mood, stress, and cognition in females. *Front Neuroendocrinol* 2025; 76: 101160.
- [5] Wang J, et al. Associations of Amyloid Burden, White Matter Hyperintensities, and Hippocampal Volume With Cognitive Trajectories in the 90+ Study. *Neurology* 2024; 103 (3): e209665.
- [6] Lancaster JL, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping.

Hum Brain Mapp 2000; 10 (3): 120–131.

- [7] Rahman A, et al. Sex and Gender Driven Modifiers of Alzheimer's: The Role for Estrogenic Control Across Age, Race, Medical, and Lifestyle Risks. *Front Aging Neurosci* 2019; 11: 315.
- [8] Schelbaum E, et al. Association of Reproductive History With Brain MRI Biomarkers of Dementia Risk in Midlife. *Neurology* 2021; 97 (23): e2328–e2339.
- [9] Ambikairajah A, et al. Age, menstruation history, and the brain. *Menopause* 2020; 28 (2): 167–174.
- [10] Moir ME, et al. Age at natural menopause impacts cerebrovascular reactivity and brain structure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2023; 324 (2): R207–R215.
- [11] Aleknaviciute J, et al. Long-term association of pregnancy and maternal brain structure: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol* 2022; 37 (3): 271–281.
- [12] Jung JH, et al. Multiparity, Brain Atrophy, and Cognitive Decline. *Front Aging Neurosci*. 2020; 12: 521801.

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamazaki T, Nomura K, Satoh M, Hara A, Tsubota-Utsugi M, Murakami T, Asayama K, Tatsumi Y, Kobayashi Y, Hirose T, Inoue R, Totsune T, Kikuya M, Metoki H, Hozawa A, Imai Y, Ohkubo T. Association between the Number of Deliveries and Cognitive Impairment Considering the Presence of Subclinical Cerebrovascular Diseases: the

Ohasama Study.Tohoku J Exp Med. 2024 Nov
28. doi: 10.1620/tjem.2024.J139.

なし

2. 実用新案登録

なし

2. 学会発表

3. その他

なし

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得