

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：17301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2016～2019

課題番号：15KK0349

研究課題名（和文）脳虚血時における血液脳関門の破綻及び修復機序の解明（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Mechanisms of breakdown and repair of blood-brain barrier during cerebral ischemia(Fostering Joint International Research)

研究代表者

諸藤 陽一（MOROFUJI, Yoichi）

長崎大学・病院（医学系）・助教

研究者番号：40437869

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,200,000円

渡航期間： 6ヶ月

研究成果の概要（和文）：生命科学研究の重要なゴールはその成果を実際の治療の現場に還元することにある。薬剤開発の現場においては、その技術が格段に飛躍したにも関わらず、中枢神経系薬剤の開発は遅々として進んでいない現状がある。我々はこの問題を解決すべく、灌流型3次元血液脳関門モデルの開発を行った。その過程で、脳血管内皮細胞は継代せずに使用すべきこと、および脳ペリサイトが癌の脳転移に拮抗的に働いていることを見出し、英文学術誌に発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は大きく二つの意義を提示できる。一つは脳ペリサイト機能を強化する治療戦略で脳転移を予防できることを示し、癌患者のQOL向上に大きく貢献できる可能性を提示した。もう一つは、現在世界で広く使用されている血液脳関門モデルの一部は不適切であることを示すデータを示しており、適切な脳血管内皮細胞を使用し、実験することが中枢神経系疾患治療薬開発に重要であることを提示した。これは薬剤開発の現場での注意を喚起するものである。

研究成果の概要（英文）：An important goal of biomedical research is to translate basic research findings into practical clinical implementation. Despite the advances in the technology used in drug discovery, the development of drugs for central nervous system diseases remains challenging. We have tried to establish microfluidic three-dimensional in vitro blood-brain barrier model. In the process, we found and reported 'Pericytes protect brain from cancer' and 'Primary culture brain endothelial cells are suitable for blood-brain barrier models'.

研究分野：脳神経外科

キーワード：血液脳関門 脳卒中 ペリサイト 転移性脳腫瘍 血液脳関門モデル

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。

様式 F - 19 - 2

1. 研究開始当初の背景

本邦は高齢化社会を迎え、脳卒中はますます増えており、なかでも脳梗塞患者が急増している。2005年にわが国でも脳梗塞急性期治療薬として tPA (tissue-type plasminogen activator) による血栓溶解療法が認可された。しかしその恩恵を受けることのできる患者は脳梗塞全体の5%以下に限られているため、脳梗塞に有効な治療薬の開発が期待されている。これまで、神経細胞をターゲットとした治療薬は基礎実験で有効であっても臨床試験では有効性は示されなかった。そこで我々は脳梗塞治療薬の検討を血液脳関門 (Blood-Brain Barrier; BBB) 保護の観点から行ってきた (Honda M: *Cel Mol Neurobiol* 2006, Hiu T: *Cel Mol Neurobiol*, 2008)。特に HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) が BBB に与える影響に着目し、研究を行い、その一部はすでに論文報告している (Morofuji Y: *Cel Mol Neurobiol* 2010)。

BBB は単に末梢 (血液) と中枢 (脳) を境界し、物質の移動を制限する関門として機能しているだけでなく、機能的な neurovascular unit を形成し、今まで考えられている以上に、ニューロン機能と一体化していることが理解され始めている。BBB の機能構築には基本構成単位である脳毛細血管内皮細胞、ペリサイト、及びアストロサイト間のクロストークが不可欠である。このクロストーク不全は中枢神経系疾患の発症と進展に関与する。事実、BBB の機能破綻が脳卒中やアルツハイマー病などの中枢神経疾患の発症と病状進展に関与していることが明らかにされている (Zlokovic BV: *Neuron*, 2008)。このため BBB 制御は中枢神経疾患治療の重要なターゲットの一つである。脳梗塞急性期治療のゴールは、閉塞血管を再開通させ神経細胞を保護することにある。しかし、脳虚血だけでなく治療後の再灌流によって、過剰なフリーラジカル産生、蛋白合成の抑制、炎症が生じ神経細胞障害を引き起こす。神経細胞だけでなく脳梗塞進展に密接に関連しているミクログリア、アストロサイト、脳血管内皮細胞でも虚血侵襲により炎症反応が誘導される。炎症制御を標的とした治療薬の開発は有望と考えられるが、脳梗塞治療として取り入れる場合には、炎症反応は組織障害性に働くだけでなく、虚血耐性の獲得、組織修復・再生過程など内因性の脳保護機転にも関与しているため、炎症を制御する部位、時間、標的細胞などを十分に考慮する必要があると考えられる。

我々が使用してきた *in vitro* BBB モデルは全ての BBB 構成細胞をラット脳 (もしくはマウス脳) から分離培養した初代培養細胞を使用しており、より生体に近い環境を再現している。細胞間相互作用の解析は、虚血負荷時や炎症下などの病態における BBB 機能低下のメカニズム解明の重要な手掛かりを提供できる。そのメカニズムを解明することにより全く新しい創薬概念である「BBB 保護薬」の開発につながると考えている。これは脳梗塞治療薬としての側面だけでなく、脳血管認知症予防、アルツハイマー型認知症の予防といった中枢神経系疾患全体にインパクトをもつ薬剤の開発につながると期待される。

2. 研究の目的

現在我々が開発・使用している多細胞を共培養している 2 腔培養系モデルは、BBB 領域においてスタンダードとなっている。しかし、2 次元モデルであること、また血管内皮細胞にとってストレス要因のひとつである血液循環に伴うシェアストレスが再現されていないという弱点がある。そこで、我々は生体内で起こっている現象を忠実に再現するには、灌流型の 3 次元モデルの開発が必要であると考えている。灌流型 3 次元 BBB モデルにおいても、初代培養細胞を用いてより生体に近いモデルを作製したいと考えている。また最終的には全てヒト由来の細胞でのモデルを目指している。本研究課題である「脳虚血時における血液脳関門の破綻及び修復機序の解明」において、2 次元モデルと 3 次元モデルの比較だけでなく、*in vivo* での実験も行い、これら 3 種のモデルでの比較検討を行うことでより効果的に薬剤の効果判定、作用機

序解明を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 血液脳関門モデル作製

初代培養脳毛細血管内皮細胞：我々が開発した方法で、2~3週齢ラットより単離培養する。

初代培養ペリサイト：同様に2~3週齢ラット（もしくはマウス）より単離培養する。ペリサイトは、内皮細胞を単離する操作の過程で単離できる。

初代培養アストロサイト：1~2日齢ラット（マウス）より shaking method で単離培養する。

初代培養ミクログリア：1~2日齢ラット（マウス）より glial cell culture として培養した後、単離培養する。

2次元 BBB モデル：多孔質（0.4 μ m、3.0 μ m pore size）の半透膜をもつ立体培養皿（Transwell®）を用い共培養モデルを作製する。作製するモデルは、液性因子のみの影響を受けるモデルと、内皮細胞とペリサイトまたはアストロサイトが接触できるモデルを作製し、更に3種類の細胞を同時に共培養したモデルも含め7種類のモデルを作製した。

灌流型3次元 BBB モデル：直径30 μ mのコラーゲンチューブに内皮細胞を培養し、灌流下に内皮細胞をおき、さらにコラーゲンマトリックス内にペリサイト、アストロサイトを培養することで灌流型血液脳関門モデルとする。内皮細胞はコラーゲンチューブ内に24時間静置することで円柱状に培養できる。ペリサイト及びアストロサイトはデバイス作製時、コラーゲンジェル内に混入することで培養される。

(2) 薬剤及びがん細胞が BBB 機能に与える影響の検討、病態モデルの作製

作製した複数の BBB モデル及び以下の病態モデルから細胞を回収し、RAGE、LRP-1 発現を immunoblot 法や immunostaining にて解析する。また培養液を血管腔側と脳側よりそれぞれ別に回収しサイトカインアッセイを行った。

虚血再灌流負荷モデル：94N₂, 5%CO₂, 1% O₂ インキュベータと、インキュベータ中でガス交換をした培養液 10% FBS-DMEM(glucose-free)と PBS を用いて作製した虚血環境を作り（低酸素キット Anaeropack）、95% air-5% CO₂ に変換して再灌流条件を作製。

炎症モデル：LPS (lipopolysaccharide) 1 ng-1 μ g を血管腔側もしくは脳側に負荷することで炎症モデルを作製。

がん脳転移モデル：大腸がん細胞株 SW480(低転移能)、SW620(高転移能)を血管腔側に投与し、脳側への転移能を検討した。

(3) 従来の2次元モデルと3次元モデルの比較検討、分子生物学的機序の解明

病態モデルにおける BBB 機能を以下の方法を用いて検討した。また BBB 保護薬として考えられる薬剤を添加し BBB 機能に与える影響を評価するとともに、そのメカニズムの解明にも着手した。

EVOM 抵抗計 (Volt-Ohm resistance meter) を用いた経内皮電気抵抗 (transendothelial electrical resistance, TEER)

sodium fluorescein 法 (小分子 (376Da) の paracellular transport)、Evans' blue-albumin 法 (大分子 (67kDa) の transendothelial transport) を用いた透過性試験

P-糖タンパクの機能検定 (rhodamine123 法による)

Immunoblot 法にてタイトジャンクションタンパク (claudin-5, occludin, ZO-1) とトランスポーター (P-gp, MRP, BCRP, GLUT1) の発現を確認する。

4 . 研究成果

本研究過程で、灌流型 3 次元血液脳関門モデルにおいて脳血管内皮細胞、ペリサイト及びアストロサイトを培養した上で灌流することに成功した。不死化ヒト細胞、ラット初代培養細胞、ヒト初代培養全てにおいて、モデル内に細胞を生着、培養できることを確認した。また、炎症性サイトカイン負荷、薬剤負荷時に 3 次元モデル血管腔側のみならず、脳側からの灌流液からもサイトカインを検出することに成功した。

「脳虚血時における血液脳関門の破綻及び修復機序の解明」においては、ラット 2 次元モデルにおいて、脳梗塞治療薬として有望な薬剤を見出し、3 次元モデルでの検証を開始した。ワシントン大学、ハンガリー科学アカデミーそれぞれにおいて実験を行い、データを解析中である（論文作成中であり、詳細は割愛）。

二次元血液脳関門モデルにおいて、ペリサイトが肺癌の脳転移に拮抗的に働いていることを見出し、英文学術誌に報告した（Fujimoto T. et al, Cellular and Molecular Neurobiology, 2020）。ペリサイトが血液脳関門機能を強化することは広く知られているが、我々はペリサイトが癌細胞の脳転移に拮抗的に働いていることを世界で初めて示した。この結果は今後、癌の脳転移を考える上でペリサイトをターゲットとした治療戦略を考える必要があることを示唆している。免疫チェックポイント阻害薬を含め、癌の原発巣治療が飛躍的に進んでいるなか、ペリサイト機能を強化することで脳転移を予防することができれば、癌患者の QOL 向上に大きく貢献できると思われる。

また、本研究過程において、脳血管内皮細胞においては、ヒト、マウス、ラットいずれの細胞腫であっても、低い継代数（P2-4）でその脳血管内皮細胞としての特徴（tight junction 機能発現）が失われることを証明し、英文学術誌に発表した（Fujimoto T, Morofuji Y, et al. Journal of Neural Transmission, in press）。この結果は現在世界で広く使用されている血液脳関門モデルの一部が不適切であることを示しており、薬剤開発の現場での注意を喚起するものである。

さらに、血液脳関門 in vitro モデルに関する review 「Drug Development for Central Nervous System Diseases Using In Vitro Blood-brain Barrier Models and Drug Repositioning」を作成し、Current Pharmaceutical Design 誌に発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Fujimoto Takashi, Morofuji Yoichi, Nakagawa Shinsuke, Kovac Andrej, Horie Nobutaka, Izumo Tsuyoshi, Niwa Masami, Matsuo Takayuki, Banks William A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparison of the rate of dedifferentiation with increasing passages among cell sources for an in vitro model of the blood-brain barrier	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neural Transmission	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/s00702-020-02202-1	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
1. 著者名 Morofuji Yoichi, Matsunaga Yuki, Izumo Tsuyoshi	4. 巻 138
2. 論文標題 Carotid-Carotid Bypass for a Carotid Artery Aneurysm	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 7~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2020.02.113	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 Morofuji Yoichi, Nakagawa Shinsuke	4. 巻 26
2. 論文標題 Drug Development for Central Nervous System Diseases Using In vitro Blood-brain Barrier Models and Drug Repositioning	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Pharmaceutical Design	6. 最初と最後の頁 1466~1485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612826666200224112534	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 Morofuji Yoichi, Horie Nobutaka, Tateishi Yohei, Morikawa Minoru, Yamaguchi Susumu, Izumo Tsuyoshi, Anda Takeo, Tsujino Akira, Matsuo Takayuki	4. 巻 48
2. 論文標題 Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging Can Identify the Occlusion Site and Collateral Perfusion in Patients with Acute Ischemic Stroke: Comparison with Digital Subtraction Angiography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 70~76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000503090	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 Fujimoto Takashi, Nakagawa Shinsuke, Morofuji Yoichi, Watanabe Daisuke, Ujifuku Kenta, Horie Nobutaka, Izumo Tsuyoshi, Niwa Masami, Banks William A., Deli Maria A., Matsuo Takayuki	4. 巻 40
2. 論文標題 Pericytes Suppress Brain Metastasis from Lung Cancer In Vitro	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 113 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10571-019-00725-0	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 Shi Zhigang, Hansen Kim M., Bullock Kristin M., Morofuji Yoichi, Banks William A., Brooks Virginia L.	4. 巻 597
2. 論文標題 Resistance to the sympathoexcitatory effects of insulin and leptin in late pregnant rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 4087 ~ 4100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP278282	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 Tateishi Yohei, Kanamoto Tadashi, Nakaoka Kenjiro, Yoshimura Shunsuke, Miyazaki Teichiro, Shiraishi Hirokazu, Morimoto Shimpei, Tsuneto Akira, Maemura Koji, Morofuji Yoichi, Horie Nobutaka, Izumo Tsuyoshi, Tsujino Akira	4. 巻 398
2. 論文標題 A score using left ventricular diastolic dysfunction to predict 90-day mortality in acute ischemic stroke: The DONE score	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 157 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.01.021	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 Kayano Ryoma, Morofuji Yoichi, Nakagawa Shinsuke, Fukuda Shuji, Watanabe Daisuke, Ozawa Hiroki, Niwa Masami, Matsuo Takayuki	4. 巻 503
2. 論文標題 In?vitro analysis of drugs that improve hyperglycemia-induced blood-brain barrier dysfunction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1885 ~ 1890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.07.131	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 永田 宗大、案田 岳夫、松尾 孝之、諸藤 陽一、定方 英作、出端 亜由美、里 龍晴、船越 康智、堀江 信貴、角田 圭司、出雲 剛	4. 巻 46
2. 論文標題 連載 教訓的症例に学ぶシリーズ 帽状腱膜下血腫を契機に診断されたvon Willebrand病の1例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 629 ~ 631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436203781	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 Yamaguchi Susumu, Horie Nobutaka, Morikawa Minoru, Tateishi Yohei, Hiu Takeshi, Morofuji Yoichi, Izumo Tsuyoshi, Hayashi Kentaro, Matsuo Takayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Assessment of veins in T2*-weighted MR angiography predicts infarct growth in hyperacute ischemic stroke	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0195554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0195554	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 Matsunaga Yuki, Izumo Tsuyoshi, Morofuji Yoichi, Horie Nobutaka, Hayashi Kentaro, Matsuo Takayuki	4. 巻 27
2. 論文標題 Revascularization for Aplastic or Twiglike Middle Cerebral Artery: A Case Report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 e78 ~ e79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.004	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 Fujimoto Takashi, Morofuji Yoichi, Matsunaga Yuki, Horie Nobutaka, Izumo Tsuyoshi, Tateishi Yohei, Morikawa Minoru, Miura Takashi, Eishi Kiyoyuki, Matsuo Takayuki	4. 巻 82
2. 論文標題 Early Diagnosis of Infective Endocarditis by Brain T2*-Weighted Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 464 ~ 468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-0212	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 Morofuji Yoichi, Horie Nobutaka, Tateishi Yohei, Morikawa Minoru, Sadakata Eisaku, Izumo Tsuyoshi, Tsujino Akira, Matsuo Takayuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke: Reducing Door-to-puncture Time	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendovascular Therapy	6. 最初と最後の頁 70 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.5797/jnet.oa.2016-0140	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 Banks William A, Kovac Andrej, Morofuji Yoichi	4. 巻 38
2. 論文標題 Neurovascular unit crosstalk: Pericytes and astrocytes modify cytokine secretion patterns of brain endothelial cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 1104 ~ 1118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X17740793	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 該当する

1. 著者名 Yamaguchi Susumu, Horie Nobutaka, Satoh Katsuya, Ishikawa Takeshi, Mori Tsuyoshi, Maeda Hajime, Fukuda Yuhtaka, Ishizaka Shunsuke, Hiu Takeshi, Morofuji Yoichi, Izumo Tsuyoshi, Nishida Noriyuki, Matsuo Takayuki	4. 巻 38
2. 論文標題 Age of donor of human mesenchymal stem cells affects structural and functional recovery after cell therapy following ischaemic stroke	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 1199 ~ 1212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X17731964	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9件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 諸藤 陽一
2. 発表標題 灌流型in vitro血液脳関門モデル及び中枢神経疾患治療薬の開発
3. 学会等名 第78回日本脳神経外科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤本 隆史、諸藤 陽一
2. 発表標題 Role of pericytes in brain metastasis formation
3. 学会等名 Stem Cell Biology and Regenerative Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 諸藤 陽一
2. 発表標題 血液脳関門と中枢神経疾患～酸化ストレスを含めた最新の知見～
3. 学会等名 第33回酸化ストレス学会関東支部会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 諸藤 陽一
2. 発表標題 血液脳関門in vitroモデル及び中枢神経疾患治療薬の開発
3. 学会等名 第77回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoichi Morofuji
2. 発表標題 Collateral flow detected by arterial spin labeling magnetic resonance imaging can predict outcome in endovascular recanalization for acute ischemic stroke
3. 学会等名 27th European Stroke Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Fujimoto, Yoichi Morofuji
2. 発表標題 Role of Pericytes in brain metastasis formation
3. 学会等名 21st Symposium on Signal Transduction at the Blood-Brain Barriers (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Matsunaga, Yoichi Morofuji
2. 発表標題 Rho-kinase inhibitor fasudil protects blood brain barrier from ischemia-evoked injury
3. 学会等名 21st Symposium on Signal Transduction at the Blood-Brain Barriers (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoichi Morofuji, Tsuyoshi Izumo, Nobutaka Horie, Takeo Anda, Takayuki Matsuo
2. 発表標題 Role of bypass procedure for complex cerebral aneurysms
3. 学会等名 13th International Conference on Cerebrovascular Surgery (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoichi Morofuji, Takashi Fujimoto, Daisuke Watanabe, Shinsuke Nakagawa, Kenta Ujifuku, Nobutaka Horie, Tsuyoshi Izumo, Takeo Anda, Takayuki Matsuo
2. 発表標題 In vitro analysis to evaluate brain metastatic potential of cancer cells from human surgical specimens -Preliminary report-
3. 学会等名 the 20th International Symposium on Signal Transduction at the Blood-Brain Barriers (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Morofuji Y, Nakagawa S, Fujimoto T, Yamaguchi S, Ujifuku K, Matsuo T	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 -
3. 書名 Stem Cell Biology and Regenerative Medicine	

1. 著者名 Morofuji Y, Horie N, Hayashi K, Izumo T, Matsuo T	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Narnia Inc	5. 総ページ数 4
3. 書名 Neurovascular Event after Subarachnoid Hemorrhage	

〔産業財産権〕

〔その他〕

長崎大学 脳神経外科 http://www.nagasaki-nouge.jp/

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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ウィリアム バンクス (William A. Banks)	ワシントン大学・Internal Medicine・教授	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	マリア デリ (Deli A. Maria)	ハンガリー科学アカデミー・Institute of Biophysics・リサーチ長	