

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09351

研究課題名（和文）ドラッグリポジショニングによる中枢神経疾患治療薬の開発

研究課題名（英文）Drug development of central nervous system disease using drug re-positioning

研究代表者

諸藤 陽一（Morofuji, Yoichi）

長崎大学・病院（医学系）・准教授

研究者番号：40437869

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究過程において、霊長類（サル）の初代培養細胞のみで構成された共培養モデルの特徴、造影剤による血液脳関門破壊について脳血管内皮細胞内のMAP Kinase pathwaysの関与、脂質異常症治療薬である pitavastatinが炎症刺激による血液脳関門破壊に拮抗的に働くこと、Rho kinase阻害薬が血液脳関門保護に働くことについて見出し、報告した。ドラッグリポジショニングにおいては、Rho kinase阻害薬のもつ血液脳関門保護機能が脳虚血においても有効に機能することも突き止めた。今後の脳梗塞治療の現場に導入できる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳梗塞治療は近年、血栓溶解療法に加え、カテーテルを用いた血栓回収療法が登場し、その治療成績は飛躍的に向上した。しかし、その時間的制約から、血栓回収療法を施行された患者の約半数は満足な回復が得られていない。我々が本研究で見出したRho kinase阻害薬のもつ血液脳関門保護機能および脳虚血に拮抗する作用を考慮すると、今後、血栓回収療法にRho kinase阻害薬動注療法を追加することで、脳梗塞患者の満足がいく回復につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In the course of this research, we discovered and reported: 1) the characteristics of a co-culture model consisting of primary cultured cells of primates (monkeys), 2) the involvement of MAP kinase pathways in cerebral microvascular endothelial cells in the disruption of the blood-brain barrier by contrast agents, 3) the antagonistic effect of pitavastatin, a drug for treating dyslipidemia, on the disruption of the blood-brain barrier by inflammatory stimuli, and 4) the effect of Rho kinase inhibitors in protecting the blood-brain barrier. In drug repositioning, we also found that the blood-brain barrier protective function of Rho kinase inhibitors is effective in cerebral ischemia. This indicates the possibility of introducing this method in the field of cerebral infarction treatment in the future.

研究分野：血液脳関門、脳卒中、脳神経外科

キーワード：血液脳関門 脳卒中 Rho kinase阻害薬 中枢神経疾患治療薬 ドラッグリポジショニング in vitro 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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) は脳の恒常性保持に重要な役割を果たしている一方、薬剤開発の観点からは、BBB が治療薬剤の通過を阻むこととなり、中枢神経疾患治療薬開発の大きな障壁となっている。BBB の機能的構築には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。我々は既に開発している灌流型共培養 in vitro 血液脳関門 (BBB) モデルを利用し、各種中枢神経系病態モデルを作製、細胞間相互作用を検討する。更にドラッグリポジショニングの観点から現在臨床の現場で使用されている薬剤が BBB に与える影響及びその作用機序の解明を行う。

2. 研究の目的

このメカニズムを解明することにより中枢神経疾患治療薬の開発、ひいては全く新しい創薬概念である「BBB 保護薬」の開発につなげたいと考えている。

3. 研究の方法

(1) チューブタイプ灌流モデルの作製及び最適化

直径 30 μm 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う。

虚血再灌流負荷モデル: 94% N_2 , 5% CO_2 , 1% O_2 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 を用いて作成した虚血環境を作り (低酸素キット Anaeropack)、95% air-5% CO_2 に変換して再灌流条件を作る。

炎症モデル: LPS (lipopolysaccharide) 1 ng-1 μg 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する。

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) を指標とした上で、臨床検体から培養した細胞を血管腔側に投与し、脳側への転移能を検討する。

これら複数のモデルから得られたデータを元に、病態ごとのターゲット薬剤をプロテオミクス技術、ハイスループットスクリーニング技術を用いて抽出する。

(3) 異なる 3 次元モデルの比較検討、分子生物学的機序の解明、薬剤の脳内移行検定、ドラッグデリバリーシステムの構築

病態モデルにおける BBB 機能を以下の方法を用いて検討する。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する。

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)

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) の発現確認。

スロバキアの Comor 博士により開発された in vitro immunization 法を用いて tau 特異的ナノボディを作製する。細胞透過性ペプチドは p-aminocarbamate linker と酵素切断 linker を用いて神経保護作用をもつキヌレン酸と共有結合させる。両者を分子クローニング及び chemical conjugation によって結合させ、ペプチド結合体を作製する。スロバキアにて開発されたペプチド結合体の輸送能(脳への取り込み)を検討する。

4. 研究成果

灌流型 3 次元血液脳関門モデルの開発においては、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、本研究過程において、(1)霊長類(サル)の初代培養細胞のみで構成された共培養モデルの特徴、(2)造影剤による血液脳関門破壊について脳血管内皮細胞内の MAP Kinase pathways の関与、(3)脂質異常症治療薬である pitavastatin が炎症刺激による血液脳関門破壊に拮抗的に働くこと、(4)Rho kinase 阻害薬が血液脳関門保護に働くことについて見出し、それぞれの知見を英文学術誌において報告した。さらに、本研究過程で得た知見を踏まえ、総説 'Beyond Lipid-Lowering: Effects of Statins on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases and Cancer' を執筆し、スタチンの多面的作用及び心血管、脳血管及び癌に与える影響をまとめ、発表した。本研究及び付随する成果を国内外の学会、研究会で発表するだけでなく、Mini-symposium on the Blood-Brain Barrier: from Basic to Clinical Research を毎年主催し、世界各国の研究者との意見交換し、今後の研究の方向性も討議した。本研究課題の根幹であるドラッグリポジショニングに関しては、複数の候補薬剤の選定を終え、実験を開始している。

そのうちの一つである上述した Rho kinase 阻害薬の臨床応用の可能性について紹介する。脳梗塞治療は近年、血栓溶解療法に加え、カテーテルを用いた血栓回収療法が登場し、その治療成績は飛躍的に向上した。しかし、その時間的制約から、血栓回収療法を施行された患者の約半数は満足な回復が得られていない。我々が本研究で見出した Rho kinase 阻害薬のもつ血液脳関門保護機能および脳虚血に拮抗する作用を考慮すると、今後、血栓回収療法に Rho kinase 阻害薬動注療法を追加することで、脳梗塞患者の満足がいく回復につながる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 32件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 24件）

1. 著者名 Yamaguchi Susumu, Yoshida Michiharu, Horie Nobutaka, Satoh Katsuya, Fukuda Yuutaka, Ishizaka Shunsuke, Ogawa Koki, Morofuji Yoichi, Hiu Takeshi, Izumo Tsuyoshi, Kawakami Shigeru, Nishida Noriyuki, Matsuo Takayuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Stem Cell Therapy for Acute/Subacute Ischemic Stroke with a Focus on Intraarterial Stem Cell Transplantation: From Basic Research to Clinical Trials	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioengineering	6. 最初と最後の頁 33～33
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/bioengineering10010033	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 Kanamoto Tadashi, Tateishi Yohei, Yamashita Kairi, Furuta Kanako, Torimura Daishi, Tomita Yuki, Hirayama Takuro, Shima Tomoaki, Nagaoka Atsushi, Yoshimura Shunsuke, Miyazaki Teiichiro, Ideguchi Reiko, Morikawa Minoru, Morofuji Yoichi, Horie Nobutaka, Izumo Tsuyoshi, Tsujino Akira	4. 巻 446
2. 論文標題 Impact of width of susceptibility vessel sign on recanalization following endovascular therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 120583～120583
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jns.2023.120583	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 Shiozaki Eri, Morofuji Yoichi, Kutsuna Fumiya, Uchida Daiki, Kawahara Ichiro, Ono Tomonori, Haraguchi Wataru, Tsutsumi Keisuke	4. 巻 4
2. 論文標題 Subarachnoid hemorrhage due to a craniocervical junction arteriovenous fistula associated with thrombus formation in the internal jugular vein: illustrative case	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Case Lessons	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） 10.3171/CASE22278	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 Goto Yoshihiro, Morofuji Yoichi, Shiozaki Eri, Uchida Daiki, Kawahara Ichiro, Ono Tomonori, Haraguchi Wataru, Tsutsumi Keisuke	4. 巻 10
2. 論文標題 Case report: Unruptured small middle cerebral artery aneurysm with perianeurysmal edema	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Surgery	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） 10.3389/fsurg.2023.1134231	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 Okamura Kazuaki, Higuchi Taro, Izumo Tsuyoshi, Takahira Ryotaro, Sadakata Eisaku, Yoshida Michiharu, Yamaguchi Susumu, Morofuji Yoichi, Baba Shiro, Hiu Takeshi, Matsuo Takayuki	4. 巻 4
2. 論文標題 Ruptured basilar artery perforator aneurysm: a novel mechanism of pure subarachnoid hemorrhage in moyamoya disease. Illustrative case	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Case Lessons	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) 10.3171/CASE22238	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 Ujifuku Kenta, Morofuji Yoichi, Masumoto Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 RNA Sequencing Data Analysis on the Maser Platform and the Tag-Count Comparison Graphical User Interface	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 157 ~ 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2513-2_13	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 Sato Kei, Nakagawa Shinsuke, Morofuji Yoichi, Matsunaga Yuki, Fujimoto Takashi, Watanabe Daisuke, Izumo Tsuyoshi, Niwa Masami, Walter Fruzsina R., Vigh Judit P., Santa-Maria Ana Raquel, Deli Maria A., Matsuo Takayuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Effects of fasudil on blood?brain barrier integrity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Fluids and Barriers of the CNS	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) 10.1186/s12987-022-00336-w	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 Izumo Tsuyoshi, Ogawa Yuka, Matsuo Ayaka, Okamura Kazuaki, Takahira Ryotaro, Sadakata Eisaku, Yoshida Michiharu, Yamaguchi Susumu, Tateishi Yohei, Baba Shiro, Morofuji Yoichi, Hiu Takeshi, Anda Takeo, Matsuo Takayuki	4. 巻 58
2. 論文標題 A Spontaneous Extracranial Internal Carotid Artery Dissection with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 679 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina58050679	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 Kutsuna Fumiya, Morofuji Yoichi, Shiozaki Eri, Uchida Daiki, Tokuda Masahiro, Iwanaga Hiroshi, Ono Tomonori, Kawahara Ichiro, Haraguchi Wataru, Tsutsumi Keisuke	4. 巻 61
2. 論文標題 Endovascular Coil Embolization for Recurrent Bow Hunter's Stroke	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3595 ~ 3598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8906-21	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 Izumo Tsuyoshi, Okamura Kazuaki, Takahira Ryotaro, Matsunaga Yuki, Sadakata Eisaku, Maeda Hajime, Yamaguchi Susumu, Baba Shiro, Morofuji Yoichi, Hiu Takeshi, Horie Nobutaka, Anda Takeo, Kitagawa Naoki, Tokunaga Yoshiharu, Hayashi Kentaro, Matsumoto Yasushi, Nagata Izumi, Matsuo Takayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Impact of Pre-operative Embolization With Onyx for Brain Arteriovenous Malformation Surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	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) 10.3389/fneur.2022.875260	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, Nakagawa Shinsuke, Ujifuku Kenta, Fujimoto Takashi, Otsuka Kaishi, Niwa Masami, Tsutsumi Keisuke	4. 巻 15
2. 論文標題 Beyond Lipid-Lowering: Effects of Statins on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases and Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 151 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph15020151	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 Shiozaki Eri, Kawahara Ichiro, Uchida Daiki, Morofuji Yoichi, Ono Tomonori, Haraguchi Wataru, Honda Kazuya, Moritsuka Tomoya, Tsutsumi Keisuke	4. 巻 13
2. 論文標題 Unruptured cerebral aneurysms with the segmental duplicated middle cerebral artery formed a fenestrated structure at origin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgical Neurology International	6. 最初と最後の頁 33 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.25259/SNI_1108_2021	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 FUJIMOTO Takashi、MOROFUJI Yoichi、HIU Takeshi、YOSHIDA Koichi、IZUMIKAWA Koichi、WATANABE Takeshi、MATSUO Takayuki	4. 巻 8
2. 論文標題 A Case of Invasive Sphenoid Sinus Aspergillosis Presenting as Oculomotor Nerve Palsy in a Healthy Patient	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NMC Case Report Journal	6. 最初と最後の頁 343 ~ 347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmccrj.cr.2020-0189	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 Okamura Kazuaki、Morofuji Yoichi、Horie Nobutaka、Izumo Tsuyoshi、Sato Kei、Fujimoto Takashi、Matsuo Takayuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Hematoma expansion unrelated to rebleeding in ruptured anterior cerebral artery aneurysms treated by early endovascular embolization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgical Neurology International	6. 最初と最後の頁 571 ~ 571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.25259/SNI_816_2021	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 Shiozaki Eri、Morofuji Yoichi、Kawahara Ichiro、Tsutsumi Keisuke	4. 巻 5
2. 論文標題 Free-Floating Thrombus in the Carotid Artery Without Atherosclerosis Dissolved by Antithrombotic Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurology India	6. 最初と最後の頁 1269 ~ 1270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/0028-3886.329578	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 Izumo Tsuyoshi、Fujimoto Takashi、Morofuji Yoichi、Tateishi Yohei、Matsuo Takayuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Partial Clipping Occlusion Including Rupture Point Is an Effective Strategy for Ruptured Giant Fusiform Basilar Artery Aneurysm: A Technical Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 743654 ~ 743654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.743654	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 Watanabe Daisuke, Nakagawa Shinsuke, Morofuji Yoichi, Toth Andrea E., Vastag Monika, Aruga Jun, Niwa Masami, Deli Maria A.	4. 巻 13
2. 論文標題 Characterization of a Primate Blood-Brain Barrier Co-Culture Model Prepared from Primary Brain Endothelial Cells, Pericytes and Astrocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1484 ~ 1484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13091484	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 Shiozaki Eri, Morofuji Yoichi, Kawahara Ichiro, Tagawa Tsutomu, Tsutsumi Keisuke	4. 巻 13
2. 論文標題 Successful Endovascular Treatment for Middle Cerebral Artery Occlusion Caused by the Thrombus Formation in the Pulmonary Vein Stump Following Left Upper Lung Lobectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 17150 ~ 17150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7759/cureus.17150	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 Matsunaga Yuki, Nakagawa Shinsuke, Morofuji Yoichi, Dohgu Shinya, Watanabe Daisuke, Horie Nobutaka, Izumo Tsuyoshi, Niwa Masami, Walter Fruzsina R., Santa-Maria Ana Raquel, Deli Maria A., Matsuo Takayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 MAP Kinase Pathways in Brain Endothelial Cells and Crosstalk with Pericytes and Astrocytes Mediate Contrast-Induced Blood-Brain Barrier Disruption	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1272 ~ 1272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13081272	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 Ishii Mitsutoshi, Tsuchiya Tomoshi, Doi Ryoichiro, Morofuji Yoichi, Fujimoto Takashi, Muto Hideki, Suematsu Takashi, Mori Ryoichi, Matsumoto Keitaro, Miyazaki Takuro, Tomoshige Koichi, Watanabe Hironosuke, Iwatake Mayumi, Nagayasu Takeshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Increased In Vitro Intercellular Barrier Function of Lung Epithelial Cells Using Adipose-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1264 ~ 1264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13081264	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 Fujimoto Takashi, Morofuji Yoichi, Kovac Andrej, Erickson Michelle A., Deli Maria A., Niwa Masami, Banks William A.	4. 巻 9
2. 論文標題 Pitavastatin Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Blood-Brain Barrier Dysfunction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 837 ~ 837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9070837	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 Kawahara Ichiro, Shiozaki Eri, Soejima Kosuke, Ogawa Yuka, Morofuji Yoichi, Ono Tomonori, Haraguchi Wataru, Tsutsumi Keisuke	4. 巻 12
2. 論文標題 Unusual course of the vagus nerve passing anterior to the internal carotid artery during carotid endarterectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgical Neurology International	6. 最初と最後の頁 278 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.25259/SNI_216_2021	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 OKAMURA Kazuaki, MOROFUJI Yoichi, IZUMO Tsuyoshi, SATO Kei, FUJIMOTO Takashi, HORIE Nobutaka, MATSUO Takayuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Ischemic Stroke as a Warning Sign of Impending Aneurysmal Rupture: A Report of Two Cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NMC Case Report Journal	6. 最初と最後の頁 85 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmccrj.cr.2020-0040	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 副島 航介、原口 渉、堤 圭介、日宇 健、塩崎 絵理、小川 由夏、伊藤 健大、本田 和也、諸藤 陽一、川原 一郎、小野 智憲	4. 巻 73
2. 論文標題 症例報告 側副血行路起始部(A1)と前交通動脈に未破裂脳動脈瘤を伴う無症候性aplastic or twig-like middle cerebral artery-動脈硬化性頭蓋内血管多発狭窄を合併した1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 379 ~ 388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416201771	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 Kawahara Ichiro, Shiozaki Eri, Ogawa Yuka, Morofuji Yoichi, Haraguchi Wataru, Ono Tomonori, Tsutsumi Keisuke, Honda Kazuya, Ito Takehiro	4. 巻 30
2. 論文標題 Carotid Endarterectomy Using Lone Star Retractor System	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 105684 ~ 105684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105684	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, Sato Shuntaro, Kaminogo Makio, Morofuji Yoichi, Izumo Tsuyoshi, Anda Takeo, Suyama Kazuhiko, Matsuo Takayuki, on behalf of the Nagasaki SAH Registry Study	4. 巻 44
2. 論文標題 Characteristics of aneurysmal subarachnoid hemorrhage associated with rheumatic disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosurgical Review	6. 最初と最後の頁 2611 ~ 2618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10143-020-01435-8	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 Ujifuku Kenta, Fujimoto Takashi, Sato Kei, Morofuji Yoichi, Muto Hideki, Masumoto Hiroshi, Nakagawa Shinsuke, Niwa Masami, Matsuo Takayuki	4. 巻 42
2. 論文標題 Exploration of Pericyte-Derived Factors Implicated in Lung Cancer Brain Metastasis Protection: A Pilot Messenger RNA Sequencing Using the Blood-Brain Barrier In Vitro Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 997 ~ 1004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10571-020-00988-y	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 Ujifuku Kenta, Fujimoto Takashi, Sato Kei, Morofuji Yoichi, Muto Hideki, Masumoto Hiroshi, Nakagawa Shinsuke, Niwa Masami, Matsuo Takayuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Exploration of Pericyte-Derived Factors Implicated in Lung Cancer Brain Metastasis Protection: A Pilot Messenger RNA Sequencing Using the Blood?Brain Barrier In Vitro Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Neurobiology	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/s10571-020-00988-y	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, Nakagawa Shinsuke, Kovac Andrej, Horie Nobutaka, Izumo Tsuyoshi, Niwa Masami, Matsuo Takayuki, Banks William A.	4. 巻 127
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 1117 ~ 1124
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 2020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12件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Yoichi Morofuji
2. 発表標題 International Collaboration in Science
3. 学会等名 5th Mini-Symposium on The Blood-Brain Barrier from Basic to Clinical Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoichi Morofuji
2. 発表標題 Brain metastases project
3. 学会等名 Guarding the brain; innovative strategies to prevent breast cancer brain metastases (BCBM) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoichi Morofuji
2. 発表標題 Challenges in Drug Development for Central Nervous System Diseases : from the perspective of a neurosurgeon
3. 学会等名 Wurzburg-Nagasaki Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 諸藤陽一
2. 発表標題 血液脳関門をターゲットとした脳梗塞治療薬の開発Rho-kinase inhibitor動注療法の可能性
3. 学会等名 Stroke 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoichi Morofuji
2. 発表標題 Mechanical Thrombectomy For Acute Ischemic Stroke
3. 学会等名 Asian Congress of Neurological Surgeons Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 諸藤陽一、中川慎介、佐藤慧、松永裕希、藤本隆史、堀江信貴、出雲剛、松尾孝之
2. 発表標題 血液脳関門をターゲットとした脳梗塞治療薬の開発
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第80回学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Morofuji Y, Nakagawa S, Sato K, Matsunaga Y, Fujimoto T, Izumo T, Niwa M, Matsuo T
2. 発表標題 Intraarterial therapy of Rho-kinase inhibitor for acute ischemic stroke
3. 学会等名 The 13th World Stroke Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 諸藤陽一、堀江信貴、出雲剛、森川実、立石洋平、辻野彰、松尾孝之
2. 発表標題 MRI灌流画像であるarterial spin labelingに基づくtime windowにとらわれない血栓回収療法の治療適応決定
3. 学会等名 第37回日本脳神経血管内治療学会学術総会 (シンポジウム)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Morofuji Y
2. 発表標題 Closing Remark
3. 学会等名 Mini-symposium on the Blood-Brain Barrier: from Basic to Clinical Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 諸藤陽一、中川慎介、藤本隆史、佐藤慧、松永裕希
2. 発表標題 急性期脳梗塞治療としてのファスジル動注療法の可能性
3. 学会等名 第36回日本脳神経血管内治療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 諸藤陽一、中川慎介、藤本隆史、佐藤慧、松永裕希
2. 発表標題 急性期脳梗塞治療としてのファスジル動注療法の可能性
3. 学会等名 Stroke2021
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Morofuji Y
2. 発表標題 Intraarterial therapy of Rho-kinase inhibitor for acute ischemic stroke
3. 学会等名 3rd Minisymposium on the blood-brain barrier: from basic to clinical research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 Yoichi Morofuji, Shinsuke Nakagawa, Takashi Fujimoto, Susumu Yamaguchi, Kenta Ujifuku, Takayuki Matsuo	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 278
3. 書名 Stem Cell Biology and Regenerative Medicine. Biology of Pericytes; Recent Advances: Role of Pericytes in Brain Metastasis	

1. 著者名 Kenta Ujifuku, Yoichi Morofuji, Hiroshi Masumoto	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 100
3. 書名 Cancer Drug Resistance: Methods and Protocols	

1. 著者名 Yoichi Morofuji	4. 発行年 2021年
2. 出版社 NOVARTIS	5. 総ページ数 150
3. 書名 The NOVARTIS Foundation (Japan) for the Promotion of Science -Annal Report (2021)-	

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 278
3. 書名 Biology of Pericytes -Recent Advances	

〔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	中川 慎介 (Nakagawa Shinsuke) (10404211)	福岡大学・薬学部・准教授 (37111)	
研究分担者	佐藤 慧 (Sato Kei) (40849486)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・研究協力員 (17301)	
研究分担者	松永 裕希 (Matsunaga Yuki) (80772136)	長崎大学・病院(医学系)・医員 (17301)	

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2件

国際研究集会 5th Mini-symposium on the Blood-Brain Barrier: from Basic to Clinical Research	開催年 2023年～2023年
国際研究集会 4th Mini-symposium on the Blood-Brain Barrier: from Basic to Clinical Research	開催年 2021年～2021年

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