

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H02080

研究課題名(和文) 血中成分による凝固トリガーを特徴とする天然物基盤の新規脳血管治療材料

研究課題名(英文) Novel liquid embolic materials for brain endovascular therapy: natural polymer composite activated by blood calcium ions

研究代表者

大川 浩作 (Ohkawa, Kousaku)

信州大学・学術研究院繊維学系・教授

研究者番号：60291390

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：脳血管疾患治療現場では、主要疾患治療用塞栓剤の経済性と安全性は複数の問題を抱え、必ずしも、患者の Quality of Life 向上・医療費削減に繋がっていない。高齢化が進行するなか、塞栓剤問題は喫緊の技術課題である。本研究では、目下流通製品が持つ問題を低減するため、新型液体塞栓剤開発計画を実施した。期間内では実用化は目指さず、次段階の治験・認証のための基礎データ収集を目的とする計画を実施した。研究成果として、天然物基盤、かつ、血中成分と迅速に反応し凝集することで、多様な脳血管疾患に適用可能な塞栓剤試作物が得られた。研究成果は、国際特許出願・権利化され、実用化に至る可能性は高いと判断される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

安全性の高い血管塞栓剤を安価に製造できる基礎技術が、本研究により開発された。この技術は、天然多糖と低分子化合物間の相互作用を利用し、例えば、従来の経口投与薬等において用いられる多糖類の使用方法を革新し、血管内投与への応用を可能にするものである。これにより、血管内手技を担当する臨床医の治療選択肢の幅を広げる。本研究において試作した液体塞栓剤は、安価に製造することもできるため、腫瘍塞栓を含む高度医療における医療費支出削減に貢献すると期待される。

研究成果の概要(英文)：In clinical aspects of brain endovascular therapies, along with skullbase operations, micro-catheter is a routine, major delivery device which allows less invasive surgeries, shortening a hospitalization period of patients. Embolic materials delivered with microcatheters, however, involves some issues in medical economy system to save the surgery costs, as well as quality of life of patients. In this projects, PI and co-investigators established a new generation liquid embolic material (LEM) composed of water and natural polymers, which are activated by calcium ions in blood. Embolization performance of the LEM prototypes were evaluated in vitro/vivo, and results are mostly comparable with the products currently available in the market. The composition and manufacturing methods have been filed/patented, which suggests that this new technology has a potential for market release.

研究分野：生体材料化学

キーワード：液体塞栓剤 天然多糖 水溶液 脳血管内治療

1. 研究開始当初の背景

予防的脳血管治療は、くも膜下出血(直後死亡率 30%, 要介護 30%, 社会復帰率 30%)・脳梗塞(障害残存 60%)を含む医療費・介護費用増大を抑制する最重要医療要素技術である。厚生労働省統計では、H25 年度国民医療費は 40 兆 610 億円(対国民所得比率, 11%)、うち、脳血管疾患医療費 1 兆 7,730 億円であり、(a) 15-64 歳(年齢累計 3,584 億円)と (b) 65 歳以上(1 兆 4,116 億円 b)との差分 (b-a) から、65 歳以上に 1 兆 532 億円が支出された。左記は、国民保険基盤統計のみである。脳血管障害は、同時に、我国の「寝たきり」原因第 1 位(38%)でもあり、生産人口(介護にあたる親族含む)を奪い、介護保険等付帯費用増大も招く経済的影響大の疾患である。ゆえに予防的脳血管治療は、今後の費用対効果革新が特に期待される学術・技術分野である。

脳血管障害のうち、予防治療可能な主要疾患は、脳動脈瘤(BA)と脳血管奇形(AVM)に大別される。AVMとBA治療の主要 2 術式は、(i) 開頭蓋+クリッピングと(ii) マイクロカテーテル+血管塞栓剤である。(i)は術後数ヶ月単位の入院期間を要するが、(ii)は患者への侵襲性が極めて低く、施術日から数日で退院可能である。患者の Quality of Life(QOL) 向上と医療・介護費用節約の観点から、脳血管治療法は、次第に(i)から(ii)に移行しつつあるが、ブレークスルーポイントは、安全・安価な血管塞栓剤開発である。

既に国内外企業数社から、製品数点が流通している。最も頻用されるプラチナ製コイルは、術式上問題少ないが、症例により、部材費のみで数百万円を超える高額な手術となる。AVMにのみ適用可能な Onyx は、塞栓術後に頭蓋開頭・AVM 摘出が義務づけられており、患者 QOL 向上・医療費削減に繋がらない。そもそもジメチルスルホキシド(DMSO)を溶媒とするため、脳患部注入時に血管れん縮が起こり、虚血性脳梗塞を誘発する危険もある。そのため、専用取扱資格が求められ、部材費も安価ではない。nBCA(n-ブチルシアノアクリレート)は「瞬間強力接着剤」と同じであり、施術手技術熟医師の場合、血管内接着されたマイクロカテーテル抜去時に、血管破裂等の重大な医療事故を引起すため、日本厚労省は原則認可をしない。マイクロファイア類を脳腫瘍栄養供給系血管塞栓に用いると、術後脱落頻度が高く再手術を繰返すこととなり、これも患者側リスク・医療費削減効果は限定的である。

2. 研究の目的

本研究では、天然物を基盤とする高分子科学者と、マイクロカテーテル法の臨床医が協力し、BAとAVMを含む多目的な新規塞栓物質候補を探索した。研究開始当初での諸問題を効果的に解決可能な技術創出に伴う波及効果は、世界の脳血管治療に革新をもたらす可能性を秘めると考えられ、同時に、血管塞栓剤に求められる理想性能を追求することは、直接、脳血管治療の安全性向上と医療費削減に繋がる。理想性能とは、次の(i)-(vii)を満たすことである: (i) 有効成分がタンパク質・多糖等の生体適合性かつ安価な有機高分子、(ii) 溶媒が体液と等張な緩衝性水溶液、(iii) 血中無機イオン等の成分と確実に反応し、直ちに凝集固化・塞栓に至る、(iv) 凝集固化時にカテーテル先端とは接着しない、(v) 凝集固化後の塞栓剤は、患部血管内壁と強く接着でき血管内に脱落しない、(vi) 血管注入時に施術者(医師)の操作上違和感なく、速やかな塞栓手技が可能、(vii) 水溶性血管造影剤共存下で使用可能。

本研究の目的は、研究期間内に上記理想性能を持つ天然物基盤の塞栓剤候補を見いだすことであり、期間内での実用化は目指さないが、他方、臨床治験に至るための基礎知見・データ収集を多面的に実施した。

3. 研究の方法

研究手法は、(i) 生体外(*in vitro*)での塞栓試験、および、(ii) 血管疾患モデルを用いる生体内試験(*in vivo*)に基づき設計された。天然高分子(水溶性タンパク質・多糖類)を主原料として、血液成分、特に、血中カルシウムイオン(Ca^{2+})との反応により凝固する成分を(i)によりスクリーニングした(図 1 上)。次いで、*in vitro* 凝固試験において、強固かつ弾性に富む凝固物を形成できた組成に対し、ヨード系水溶性造影剤を添加し、市販造影剤に対し、血管撮影装置(透視画像)下でのコントラスト強度の比較を行った。液体塞栓剤試作物は、ヨード系造影剤とほぼ同等の陰影強度を示した(図 1 下)。この試作物を用い、シリコン製脳動脈瘤モデルに対する塞栓試

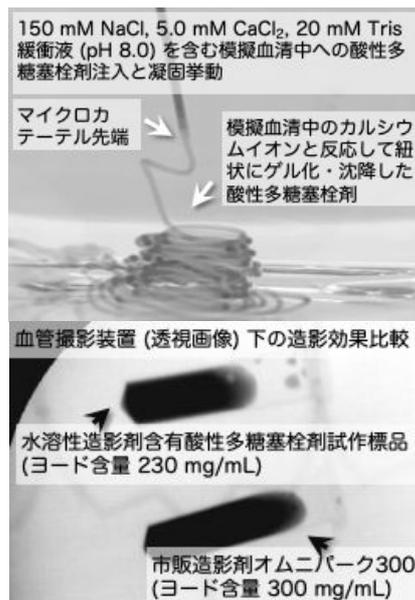


図 1. 本研究により開発・特許取得された新型液体塞栓剤。

験を実施した (図 2 上)。動脈瘤モデル内に模擬血清を循環しながら、カテーテルから塞栓剤試作物を注入すると直ちに凝固して動脈瘤内に沈殿した (図 2 中)。凝固の様子は、血管撮影装置 (透視画像) 下で十分に視認可能であった (図 2 下)。動脈瘤内凝固後の塞栓剤試作物からカテーテルを引抜くとき、抵抗はほとんどなく、このことは、塞栓剤凝固物とカテーテル先端は全く接着しないことを示唆している。

市販液体塞栓剤 Onyx の hands-on 評価モデルを参考に、脳血管奇形 (bAVM) モデル血管を作成し、この bAVM モデル用いて *invitro* 塞栓試験を実施した。bAVM モデルは、流路に多孔質充填したものであり、single feeder - single drain 型 bAVM を模したものである (図 3 上)。模擬血清灌流下、塞栓剤試作物を注入すると、試作物は凝固しながら、bAVM モデル多孔質部に浸透し、多孔質部が閉塞されると、カテーテル先端側に向かいモデル血管を充填する。多孔質部閉塞に伴い模擬血清流速が低下すると、塞栓剤試作物は紐状に固化を始めた。これは新規な凝固挙動であり、本研究において試作された新型液体塞栓剤は、BA および bAVM の両方に適用可能であることが示唆された。市販塞栓剤 Onyx を対象とするベンチマーク試験では、液体塞栓剤試作物は、bAVM モデル完全閉塞に至るまでの注入体積、および、塞栓範囲は、Onyx と同等であった。

(ii) 血管疾患モデルを用いる生体内試験 (*in vivo*) として、ウサギ腎動脈に対する塞栓試験を実施した。ウサギ腎臓脈は、高血流速度の組織であり、分岐状細径血管もつ構造が、解剖学的に bAVM と類似しているため、塞栓剤の評価モデルとして確立している。この *in vivo* 試験では、30 日間の連続留置後も、血管閉塞状態が維持されていた。さらに、液体塞栓剤試作物留置後の腎臓組織観察では、塞栓剤凝固物がコラーゲンタンパク質に取り囲まれ、留置後の器質化進行が示唆された。この結果は、本研究において開発された液体塞栓剤試作物が、良好な塞栓性能だけでなく、生体適合性にも優れることを示している。

4. 研究成果

本研究において開発された液体塞栓剤の組成と製造方法は、2018 年に国際特許出願され、2022 年現在、日本国、米国、英国、ドイツ、および、フランスにおいて、特許査定を受けている。本研究課題の共同研究期間である米国内大学からも関連特許が出願された (2021 年)。開発された液体塞栓剤は、水を溶媒として、天然高分子成分から構成され、かつ、血中 Ca^{2+} を凝固トリガーとしているため、人体に対する安全性と、凝固制御の容易さを兼ね備えている。本研究の新型液体塞栓剤は、水を溶媒としているため、市販塞栓剤 Onyx よりも安全性が高いと期待され、さらに、Onyx では DMSO 耐性の専用マイクロカテーテルとの併用が必須であるのに対し、本研究の新型液体塞栓剤は、現在市場に流通する全てのカテーテルとの併用が可能である。

本研究において開発・特許化された技術は、脳血管内治療用部材としてだけでなく、例えば、肝臓の腫瘍塞栓などにも応用可能であると期待される。肝臓腫瘍塞栓では、しばしば、治療用薬剤と塞栓剤とを組み合わせ、患部近傍に対する薬剤送達と留置のための Trans-arterial Chemoembolization が実施されるが、本研究において開発された新型液体塞栓剤は、このような用途にも、原理的には適応可能であるからである。

研究代表者として、科学研究費補助金の支援に深謝するとともに、本研究において開発された技術、および、新型液体塞栓剤の実用化により、血管内治療の手技安全性と医療費削減との両立が実現されるよう期待する。本研究開発計画は、今後も、学術振興会および関連機関による継続的な支援を必要としている。次段階として、前臨床試験試験・臨床治験へと開発計画を進める予定であり、本開発計画に対する妥当な理解・評価を、学術振興会審査委員各位に対して願う。

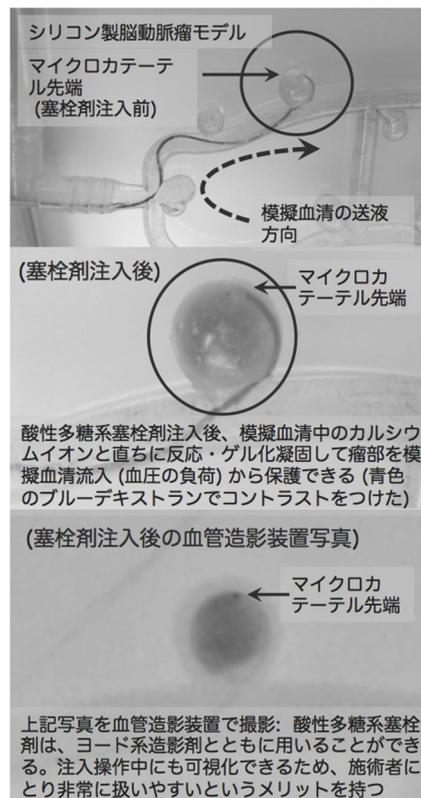


図 2. BA モデル血管に対する塞栓挙動

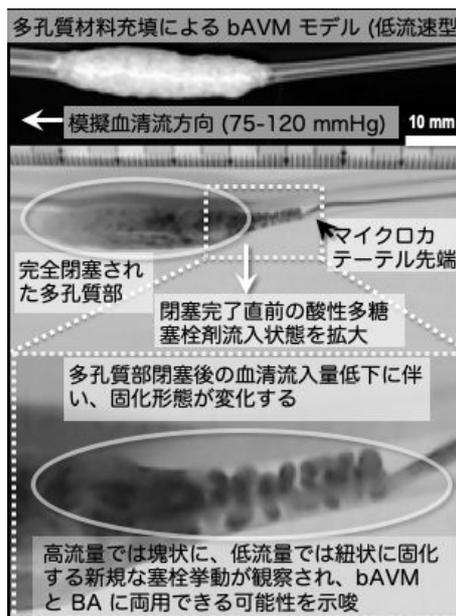


図 3. タンタル (金属粉末造影剤) 含有酸性多糖塞栓剤の bAVM モデル血管閉塞挙動解析実験例 (*in vitro*)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kato Naoki, Yuki Ichiro, Ishibashi Toshihiro, Ikemura Ayako, Kan Issei, Nishimura Kengo, Kodama Tomonobu, Kaku Syougo, Abe Yukiko, Otani Katharina, Murayama Yuichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Visualization of stent apposition after stent-assisted coiling of intracranial aneurysms using high resolution 3D fusion images acquired by C-arm CT	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of NeuroInterventional Surgery	6. 最初と最後の頁 192 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/neurintsurg-2019-014966	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 Kan Issei, Ishibashi Toshihiro, Sakuta Kenichi, Fujimura Soichiro, Yuki Ichiro, Kaku Shogo, Kodama Tomonobu, Kato Naoki, Nishimura Kengo, Aoki Ken, Sasaki Yuichi, Karagiozov Kostadin, Murayama Yuichi	4. 巻 134
2. 論文標題 Preoperative Light Transmission Aggregometry Values Predict for Thromboembolic Complications After Stent-Assisted Coil Embolization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e731 ~ e738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.10.179	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 Ikemura Ayako, Yuki Ichiro, Otani Katharina, Ishibashi Toshihiro, Dahmani Chihebeddine, Ebara Masaki, Abe Yukiko, Kajiwara Ikki, Watanabe Mitsuyoshi, Murayama Yuichi	4. 巻 133
2. 論文標題 Evaluation of Balloon Test Occlusion Before Therapeutic Carotid Artery Occlusion: Flat Detector Computed Tomography Cerebral Blood Volume Imaging versus Single-Photon Emission Computed Tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e522 ~ e528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.09.077	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 Ikemura A., Ishibashi T., Otani K., Yuki I., Kodama T., Kan I., Kato N., Murayama Y.	4. 巻 41
2. 論文標題 Delayed Leukoencephalopathy: A Rare Complication after Coiling of Cerebral Aneurysms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 286 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A6386	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 Hell Slavica, Ohkawa Kousaku, Amer Hassan, Potthast Antje, Rosenau Thomas	4. 巻 10
2. 論文標題 A General Protocol for Electrospun Non-Woven Fabrics of Dialdehyde Cellulose and Poly(Vinyl Alcohol)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nanomaterials	6. 最初と最後の頁 671 ~ 671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nano10040671	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 Devarayan Kesavan, Nakagami Souta, Suzuki Shuichi, Yuki Ichiro, Ohkawa Kousaku	4. 巻 12
2. 論文標題 Electrospinning and Post-Spun Chain Conformations of Synthetic, Hydrophobic Poly(-amino acid)s	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polymers	6. 最初と最後の頁 327 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/polym12020327	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 Yuki Ichiro, Ishibashi Toshihiro, Dahmani Chihebeddine, Kato Naoki, Ikemura Ayako, Abe Yukiko, Otani Katharina, Kodama Tomonobu, Kan Issei, Nishimura Kengo, Murayama Yuichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Combination of high-resolution cone beam computed tomography and metal artefact reduction software: a new image fusion technique for evaluating intracranial stent apposition after aneurysm treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Case Reports	6. 最初と最後の頁 e230687 ~ e230687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bcr-2019-230687	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 Nishimura Kengo, Otani Katharina, Mohamed Ashraf, Dahmani Chihebeddine, Ishibashi Toshihiro, Yuki Ichiro, Kaku Shogo, Takao Hiroyuki, Murayama Yuichi	4. 巻 42
2. 論文標題 Accuracy of Length of Virtual Stents in Treatment of Intracranial Wide-Necked Aneurysms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 CardioVascular and Interventional Radiology	6. 最初と最後の頁 1168 ~ 1174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00270-019-02230-9	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 Funamizu Naotake, Lacy Curtis, Kamada Minori, Yanaga Katsuhiko, Manome Yoshinobu	4. 巻 54
2. 論文標題 MicroRNA-200b and -301 are associated with gemcitabine response as biomarkers in pancreatic carcinoma cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 991-1000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2019.4676	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 Abe Y., Yuki I., Otani K., Shoji T., Ishibashi T., Murayama Y.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Agreement of intracranial vessel diameters measured on 2D and 3D digital subtraction angiography using an automatic windowing algorithm	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurad.2019.08.004	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 Funamizu Naotake, Lacy Curtis, Kamada Minori, Yanaga Katsuhiko, Manome Yoshinobu	4. 巻 54
2. 論文標題 MicroRNA-200b and -301 are associated with gemcitabine response as biomarkers in pancreatic carcinoma cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 991-1000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2019.4676	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 FUSHIMI ATSUSHI, TAKEYAMA HIROSHI, MANOME YOSHINOBU	4. 巻 38
2. 論文標題 Effect of Heparin?Protamine Treatment on Thyroid Cancer Cell Lines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6759 ~ 6762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13046	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 Ikemura Ayako, Yuki Ichiro, Suzuki Hiroaki, Suzuki Tomoaki, Ishibashi Toshihiro, Abe Yukiko, Urashima Mitsuyoshi, Dahmani Chihebeddine, Murayama Yuichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Time-resolved magnetic resonance angiography (TR-MRA) for the evaluation of post coiling aneurysms; A quantitative analysis of the residual aneurysm using full-width at half-maximum (FWHM) value	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0203615 ~ 0203615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0203615	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 Kodama Tomonobu, Kamata Keisuke, Fujiwara Koichi, Kano Manabu, Yamakawa Toshitaka, Yuki Ichiro, Murayama Yuichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Ischemic Stroke Detection by Analyzing Heart Rate Variability in Rat Middle Cerebral Artery Occlusion Model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering	6. 最初と最後の頁 1152 ~ 1160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/TNSRE.2018.2834554	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 Asakawa Mayuko, Yamanaka Yuta, Fujioka Kouki, Manome Yoshinobu	4. 巻 101
2. 論文標題 Discrimination of apples with standardized data from an electronic nose	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Electronics and Communications in Japan	6. 最初と最後の頁 30 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ecj.12126	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 Inoue Yuriko, Ezure Hiromitsu, Ito Junji, Sawa Chika, Yamamoto Masato, Hata Harumi, Moriyama Hiroshi, Manome Yoshinobu, Otsuka Naruhito	4. 巻 8
2. 論文標題 Effect of Silica Nanoparticles on Cultured Central Nervous System Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 146 ~ 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/wjns.2018.82013	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 Ikeda K, Tojo K, Manome Y	4. 巻 1
2. 論文標題 Intracellular Transport of Urocortin I in Cancer Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer Research	6. 最初と最後の頁 101 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31488/bjcr.1000101	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 Hell Slavica, Ohkawa Kousaku, Amer Hassan, Potthast Antje, Rosenau Thomas	4. 巻 38
2. 論文標題 " Dialdehyde Cellulose " Nanofibers by Electrospinning as Polyvinyl Alcohol Blends: Manufacture and Product Characterization	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Wood Chemistry and Technology	6. 最初と最後の頁 96 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02773813.2017.1381743	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 Katouno Junichi, Fujioka Kouki, Kidera Shunta, Mabuchi Yasufumi, Sato Keisuke, Ohgoe Yasuharu, Manome Yoshinobu, Hiratsuka Masanori, Nakamori Hideki, Masuda Hideki, Honda Hiroshi, Hirakuri Kenji	4. 巻 77
2. 論文標題 Evaluation of the enhancement of osteogenesis by Zn-releasing diamond-like carbon film	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diamond and Related Materials	6. 最初と最後の頁 131 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diamond.2017.06.006	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 Suzuki Yuta, Fujioka Kouki, Ikeda Keiichi, Murayama Yuichi, Manome Yoshinobu	4. 巻 41
2. 論文標題 Temozolomide does not influence the transcription or activity of matrix metalloproteinases 9 and 2 in glioma cell lines	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 144 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2017.03.048	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 Kambayashi Yukinao, Yuki Ichiro, Ishibashi Toshihiro, Ikemura Ayako, Umezawa Takashi, Suzuki Masafumi, Kan Issei, Takao Hiroyuki, Murayama Yuichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Immunohistochemical Analysis of Debris Captured by Filter-Type Distal Embolic Protection Devices for Carotid Artery Stenting	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 816 ~ 822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.025	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 Kodata Tomonobu, Kamata Keisuke, Fujiwara Koichi, Kano Manabu, Yamakawa Toshiki, Yuki Ichiro, Murayama Yuichi	4. 巻 2017
2. 論文標題 A new infarction detection method based on heart rate variability in rat middle cerebral artery occlusion model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference	6. 最初と最後の頁 3061-3064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/embc.2017.8037503	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 丸山 史晃、入江 是明、結城 一郎、武井 淳、波多野 敬介、田中 俊英、長谷川 謙、村山 雄一	4. 巻 45
2. 論文標題 研究 脳内血腫を伴ったくも膜下出血に対するコイル塞栓術の治療成績	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 955 ~ 963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436203627	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 Misaki Kouichi, Takao Hiroyuki, Suzuki Takashi, Nishimura Kengo, Kan Issei, Yuki Ichiro, Ishibashi Toshihiro, Yamamoto Makoto, Murayama Yuichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Estimated pretreatment hemodynamic prognostic factors of aneurysm recurrence after endovascular embolization	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Technology and Health Care	6. 最初と最後の頁 843 ~ 850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/thc-160495	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 大川 浩作、野村 隆臣	4. 巻 74
2. 論文標題 水生昆虫由来のシルク様繊維をつくるタンパク質	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 繊維学会誌	6. 最初と最後の頁 P-26 ~ P-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2115/fiber.74.P-26	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 Yuki, Ichiro, Ishibashi, Toshihiro, Ikemura, Ayako, Abe, Yukiko, Kan, Issei, Kato, Naoki, Kaku, Shougo, Nishimura, Kengo and Murayama, Yuichi	4. 巻 49
2. 論文標題 A Long Term Treatment Outcomes of Middle Cerebral Artery Stenosis Patients Treated With Medical Therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 AWP128
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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Ichiro Yuki, Kousaku Ohkawa, Shuichi Suzuki, Toshihiro Ishibashi, Tomonobu Kodama, Ayako Ikemura, Issei Kan, Yuichi Murayama, Frank Hsu
2. 発表標題 親水性無溶剤液体ポリマーを利用した新しい液体塞栓物質の開発
3. 学会等名 第34回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shuichi Suzuki, Ichiro Yuki, Kousaku Ohkawa, Frank Hsu
2. 発表標題 The New Generation Liquid Embolic Agent for the Use of Neuro-Endovascular Treatment
3. 学会等名 16th Annual World Congress of Society for Brain Mapping and Therapeutics
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎翔太, 大川浩作
2. 発表標題 N ベンジルオキシカルボニル L セリンを出発とするポリ(0 ホスホ L セリン)の合成
3. 学会等名 繊維学会予稿集 73(1 (CD-ROM)) ROMBUNNO.1P130
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩月智也, 坂口明男, 木村裕和, 森川英明, ZHU Chunhong, KIM Ick Soo, 大川浩作
2. 発表標題 ナノ繊維系の試作とその引張特性について
3. 学会等名 繊維学会予稿集 72(1 (CD-ROM)) ROMBUNNO.1D08 2017年6月
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大川浩作
2. 発表標題 水溶性ジアルデヒドセルロース/ポリビニルアルコール複合微細繊維不織布の作成
3. 学会等名 繊維学会予稿集 73(1 (CD-ROM)) ROMBUNNO.3D02 2018年6月
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿部綾乃, 伊藤美穂, 田中淳也, 内海利男 and 野村隆臣
2. 発表標題 大腸菌リボソーム50Sサブユニット生合成のlate stepにおけるbL6の寄与
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤美穂, 阿部綾乃, 田中淳也, 内海利男 and 野村隆臣
2. 発表標題 リボソームタンパク質uL11N末端ドメインの役割に関する機能解析
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三上翼, 川瀬貴典, 中野繭, 森脇洋 and 野村隆臣
2. 発表標題 新規多糖類資化細菌NT5株が保有するエンド型とエキソ型のアルギン酸リアーゼの発現と酵素特性
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木寺俊太, 上遠野惇市, 藤岡宏樹, 大越康晴, 佐藤慶介, 平塚傑工, 坪井仁美, 中森秀樹, 益田秀樹, 本田宏志, 馬目佳信 and 平栗健二
2. 発表標題 バイオマテリアル応用に向けたZn放出型DLC膜の特性評価
3. 学会等名 応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 Liquid Embolic Material Composition	発明者 K. Ohkawa, I. Yuki, et al	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、62/938110	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 液体塞栓剤組成物	発明者 大川浩作・結城一 郎・野村隆臣	権利者 信州大学・結城 一郎
産業財産権の種類、番号 特許、特許6383133	取得年 2018年	国内・外国の別 国内

〔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	馬目 佳信 (Manome Yoshinobu) (30219539)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授 (32651)	
研究分担者	結城 一郎 (Yuki Ichiro) (60301537)	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授 (32651)	
研究分担者	野村 隆臣 (Nomura Takaomi) (90362110)	信州大学・学術研究院繊維学系・准教授 (13601)	

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0件

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		
	米国	Department of Neurosurgery	UC Irvine Medical Center