

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04670

研究課題名(和文) ナイジェリア、ケニアの脳卒中低減を目指した医科-歯科国際連携網の構築

研究課題名(英文) Establishment of international liaison between medical doctors and dentists for the purpose of reduction of stroke in Nigeria and Kenya

研究代表者

猪原 匡史 (Ihara, Masafumi)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号：00372590

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,600,000円

研究成果の概要(和文)：イバダン(ナイジェリア)、ナイロビ(ケニア)における脳卒中診療の現状を把握するために、ナイロビ大学副学長・疾患病理学Ogeng'o教授を訪問し、その成果を国内誌に発表した。令和元年11月には、ナイロビ大学の若手脳卒中医師(Dr. Ominde)を招聘し、日本の脳卒中診療をナイロビへ導入するための教育的実習も行うなど海外学術研究が発展した。アフリカの脳卒中診療の現状に関する論文の共同執筆を行った。以上、アフリカの医科-歯科国際連携が構築でき、アフリカと日本の歯科診療体制の違いと脳卒中予後との関わりを検討できる体制を整えることが出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国とアフリカ(ケニア、ナイジェリア)の脳卒中医師が相互交流を行い、日本の若手医師・研究者がアフリカの大学病院や歯科クリニックを訪問し、アフリカの若手医師が日本の脳卒中病院を訪問し、それぞれの診療を経験する機会を得た。さらにその成果を、英文誌と邦文誌に出版することが出来た。以上、アフリカの医科-歯科国際連携が構築でき、アフリカと日本の歯科診療体制の違いと脳卒中予後との関わりを検討できる体制を整えることが出来た。

研究成果の概要(英文)：In order to understand the current status of stroke treatment in Ibadan (Nairobi) and Nairobi (Kenia), we visited Professor Ogeng'o, Vice President of the University of Nairobi and Professor of Pathology, and also dental clinic to investigate oral hygiene status and stroke frequency in Nairobi. The results were published in a peer-reviewed journal. An overseas academic research was developed by inviting a young stroke doctor (Dr. Ominde) from the University of Nairobi and conducting educational training to introduce Japanese stroke treatment to Nairobi. We co-authored a paper on the current state of stroke care in Africa. As mentioned above, we have established an international medical-dental cooperation in Africa, and have established a system that allows us to examine the relationship between the differences in dental practice systems between Africa and Japan and the prognosis of stroke.

研究分野：脳卒中学

キーワード：脳卒中 アフリカ 歯科衛生

1. 研究開始当初の背景

現在アフリカ諸国では脳小血管病の表現型である脳出血が急増しており、それはリスク因子の中でも高血圧が急増していることと関連が深い(Birbeck GL, et al. Nature 2015; 協力研究者 Ogunniyi 教授の論文)。脳小血管病がアジア地域に、大血管病(頭蓋外頸動脈)が欧米に多いという差異がよく知られているが、アフリカで脳出血が多いという事実は、我々東アジアの遺伝的背景が欧米よりもアフリカのそれに近いことを意味している。日本も 1960 年代に脳卒中が急増し、特に脳出血が多かった。そこで、アフリカで適切な高血圧管理や減塩の推奨などが国がこれまで成功を収めてきた施策を踏襲すれば、我が国がアフリカの脳卒中低減に率先して貢献できる可能性が高いと考えられる。

また、従来、口腔内の不衛生は脳卒中と関連することが世界中の様々な疫学調査で知られていた(Gopal A, et al. Stroke and oral health. Vital 2008)。さらに、我々が大阪大学と共同で行った研究では、口腔内の特定細菌: 齶蝕原性細菌の中でもコラーゲン結合性 Cnm 蛋白を発現する細菌株(Cnm 陽性齶蝕原性細菌)を保有することが脳出血と関連するというデータが得られており、そのオッズ比は7倍を超える(Tonomura S, et al. Sci Rep 2016)。

そこで、日本とアフリカが連携して脳卒中の実態調査を行い、かつ高血圧等のリスク因子に加え、口腔内のマイクロバイオーム検索を行い、将来の脳卒中低減に向けた対策(共同声明)を打ち立てていくことが重要である。また、アフリカ特有の問題点として、AIDS に合併する脳卒中が一定頻度を占めるという問題点も挙げられるが、免疫抑制に関連した口腔内不衛生が影響する可能性も考慮される。高血圧は塩分制限、口腔内不衛生は口腔ケアにより安価に脳出血リスクを低減できる方策である。申請者の所属施設である国立循環器病研究センターは、「かるしおレシピ」の発刊を通じた、減塩・適塩による循環器予防の啓発、脳卒中患者に対する集中治療室での口腔ケアの実践など脳卒中予防・治療の分野において国内をリードする施設である。また、脳卒中治療の国内均霑化政策において主導的役割を担ってきた。これら脳卒中予防の経験をアフリカに還元できれば、アフリカが AIDS 治療から取り残されているような現状を、脳卒中の領域においては日本の貢献によって未然に防ぐことが可能となる。

申請者はこれまで、ケニア、ナイジェリアの研究者と共同研究を行ってきたことが、本課題を申請する着眼点となった。

2. 研究の目的

アフリカでは、脳卒中が急増している。なかでも脳出血の占める頻度が高く、日本の 50 年前の状況を繰り返している。これは、高血圧等の血管リスク因子の増加に加え、口腔内不衛生も原因の一つと想定されている。実際に、口腔内の特定細菌が脳出血と関連することを申請者らは見出し、そのメカニズムも分担研究者の仲野らにより報告されている。しかし、脳出血が減少している我が国のみでのデータでは、その因果関係の特定には限界がある。そこで、アフリカにおける

実態調査により脳卒中コホートを確立すると同時に唾液を採取し、日本人の口腔内細菌叢との異同を検討し、脳出血発症に関与する口腔内細菌叢の変化を明らかにする。さらに、我が国とアフリカの医師が相互交流し、脳卒中低減に向けた共同声明を打ち立てていくことを目標とする。

3. 研究の方法

イバダン（ナイジェリア）、ナイロビ（ケニア）における脳卒中診療の現状を現地調査する。イバダン大学内科学 Ogunniyi 教授と Akinyemi 医師、ナイロビ大学疾患病理学 Ogeng'o 教授を協力研究者に迎え、脳卒中の病型別頻度、病院コホート（データベース）の確立、高血圧、HIV 感染等リスク因子の解析、口腔内衛生状態の調査を行う。

さらに、アフリカの脳卒中患者と健常者から採取した唾液より現地で DNA 抽出を行い、乾燥 DNA を連結匿名化の上で日本国内に輸送後マイクロバイーム検索に用いる。日本国内の脳卒中患者および健常者の口腔内マイクロバイームとの異同を検討し、脳卒中患者の口腔内細菌叢の変化を国際比較する。

4. 研究成果

イバダン（ナイジェリア）、ナイロビ（ケニア）における脳卒中診療の現状を把握するために、ナイロビ大学副学長・疾患病理学 Ogeng'o 教授を訪問し、脳卒中の病型別頻度、病院コホート（データベース）の確立、高血圧、HIV 感染等リスク因子の解析、口腔内衛生状態の調査を開始した。その成果を国内誌に発表した（殿村 修一ら。アフリカでの脳卒中低減を目指した医科-歯科国際連携の試み。脳卒中 2019）。

令和元年 11 月には、ナイロビ大学の若手脳卒中医師（Dr. Ominde）を招聘し、日本の脳卒中診療をナイロビへ導入するための教育的実習も行うなど海外学術研究が発展した。

アフリカの脳卒中診療の現状に関する論文の共同執筆を行った（Akinyemi RO, et al. Stroke, cerebrovascular diseases and vascular cognitive impairment in Africa. Brain Res Bull 2019）。

以上、アフリカの医科-歯科国際連携が構築でき、アフリカと日本の歯科診療体制の違いと脳卒中予後との関わりを検討できる体制を整えることが出来た。

さらに、国際交流を発展させ、シンガポール、インドネシアの脳神経内科医との共同研究を開始し、東南アジアで出血性脳卒中が多い理由を探索する研究を介する地盤を整えた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ding Ren, Hase Yoshiki, Ameen Ali Kamar E., Ndung'u Michael, Stevenson William, Barsby Joseph, Gourlay Ryan, Akinyemi Tolulope, Akinyemi Rufus, Uemura Maiko T., Polvikoski Tuomo, Mukaetova Ladinska Elizabeta, Ihara Masafumi, Kalaria Raj N.	4. 巻 30
2. 論文標題 Loss of capillary pericytes and the blood-brain barrier in white matter in poststroke and vascular dementias and Alzheimer's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Pathology	6. 最初と最後の頁 1087 ~ 1101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bpa.12888	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 殿村 修一, 井上 学, 角田 良介, 野村 良太, 仲野 和彦, 猪原 匡史	4. 巻 42
2. 論文標題 アフリカでの脳卒中低減を目指した医科 歯科国際連携の試み.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳卒中	6. 最初と最後の頁 107-108
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 -
1. 著者名 Fukuma Kazuki, Kajimoto Katsufumi, Tanaka Tomotaka, Takaya Shigetoshi, Kobayashi Katsuya, Shimotake Akihiro, Matsumoto Riki, Ikeda Aki, Toyoda Kazunori, Ihara Masafumi	4. 巻 n.d.
2. 論文標題 Visualizing prolonged hyperperfusion in post-stroke epilepsy using postictal subtraction SPECT	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	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) 10.1177/0271678X20902742	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 Uemura Maiko T., Maki Takakuni, Ihara Masafumi, Lee Virginia M. Y., Trojanowski John Q.	4. 巻 12
2. 論文標題 Brain Microvascular Pericytes in Vascular Cognitive Impairment and Dementia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2020.00080	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 Yamamoto Yumi, Kojima Katsutoshi, Taura Daisuke, Sone Masakatsu, Washida Kazuo, Egawa Naohiro, Kondo Takayuki, Minakawa Eiko N., Tsukita Kayoko, Enami Takako, Tomimoto Hidekazu, Mizuno Toshiki, Kalaria Raj N., Inagaki Nobuya, Takahashi Ryosuke, Harada-Shiba Mariko, Ihara Masafumi, Inoue Haruhisa	4. 巻 13
2. 論文標題 Human iPS cell-derived mural cells as an in vitro model of hereditary cerebral small vessel disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-00573-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 -

1. 著者名 Okazaki Shuhei, Yamamoto Haruko, Foster Lydia?D., Fukuda-Doi Mayumi, Koga Masatoshi, Ihara Masafumi, Toyoda Kazunori, Palesch Yuko?Y., Qureshi Adnan?I.	4. 巻 49
2. 論文標題 Late Neurological Deterioration after Acute Intracerebral Hemorrhage: A post hoc Analysis of the ATACH-2 Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 26 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000506117	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 Matsubara Soichiro, Tanaka Tomotaka, Tomari Shinya, Fukuma Kazuki, Ishiyama Hiroyuki, Abe Soichiro, Arimizu Takuro, Yamaguchi Yoshitaka, Ogata Soshiro, Nishimura Kunihiro, Koga Masatoshi, Ando Yukio, Toyoda Kazunori, Ihara Masafumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Statin treatment can reduce incidence of early seizure in acute ischemic stroke: A propensity score analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-58652-w	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 Yoshimoto Takeshi, Inoue Manabu, Yamagami Hiroshi, Fujita Kyohei, Tanaka Kanta, Ando Daisuke, Sonoda Kazutaka, Kamogawa Naruhiko, Koga Masatoshi, Ihara Masafumi, Toyoda Kazunori	4. 巻 8
2. 論文標題 Use of Diffusion Weighted Imaging Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (DWI ASPECTS) and Ischemic Core Volume to Determine the Malignant Profile in Acute Stroke	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e012558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.119.012558	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 Kalaria Raj N, Hase Yoshiki, Ihara Masafumi	4. 巻 14
2. 論文標題 The rise and rise of cerebral small vessel disease: implications for vascular cognitive impairment and dementia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Future Neurology	6. 最初と最後の頁 FNL11 ~ FNL11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/fnl-2019-0004	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 Tanaka Tomotaka, Yamagami Hiroshi, Ihara Masafumi, et al.	4. 巻 83
2. 論文標題 Association of <i>CYP2C19</i> Polymorphisms With Clopidogrel Reactivity and Clinical Outcomes in Chronic Ischemic Stroke	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1385 ~ 1393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-1386	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 Ikenouchi Hajime, Washida Kazuo, Yoshimoto Takeshi, Fukuma Kazuki, Saito Satoshi, Inoue Yosuke, Matsuda Hitoshi, Ihara Masafumi	4. 巻 28
2. 論文標題 Balloon-like Mobile Plaque in the Innominate Artery: Ultrasonographic and Pathological Perspectives of Repetitive Embolism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 e95 ~ e97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.015	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 Kamimura Teppei, Okazaki Shuhei, Morimoto Takaaki, Kobayashi Hatasu, Harada Kouji, Tomita Tsutomu, Higashiyama Aya, Yoshimoto Takeshi, Takahashi Jun C., Nakagawara Jyoji, Koga Masatoshi, Toyoda Kazunori, Maruyama Hirofumi, Koizumi Akio, Ihara Masafumi	4. 巻 50
2. 論文標題 Prevalence of RNF213 p.R4810K Variant in Early-Onset Stroke With Intracranial Arterial Stenosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 1561 ~ 1563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.118.024712	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 Akinyemi Rufus O., Owolabi Mayowa O., Ihara Masafumi, Damasceno Albertino, Ogunniyi Adesola, Dotchin Catherine, Paddick Stella-Maria, Ogeng 'o Julius, Walker Richard, Kalaria Raj N.	4. 巻 145
2. 論文標題 Stroke, cerebrovascular diseases and vascular cognitive impairment in Africa	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research Bulletin	6. 最初と最後の頁 97~108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2018.05.018	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 Ihara Masafumi, Tonomura Shuichi, Yamamoto Yumi, Saito Satoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Collagen-binding Streptococcus mutans tied to cerebral microbleeds and intracerebral hemorrhage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Future Neurology	6. 最初と最後の頁 219~224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/fnl-2018-0016	査読の有無 無
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 1. 殿村 修一, 井上 学, 角田 良介, 野村 良太, 仲野 和彦, 猪原 匡史	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 アフリカでの脳卒中低減を目指した医科 歯科国際連携の試み	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 脳卒中	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) 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 -

1. 著者名 Kalaria R. N., Ihara M.	4. 巻 24
2. 論文標題 Medial temporal lobe atrophy is the norm in cerebrovascular dementias	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 539~540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.13243	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10件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 Masafumi Ihara
2. 発表標題 Modeling mural cell pathology of CADASIL with disease-specific iPS cells.
3. 学会等名 International Stroke Conference 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masafumi Ihara
2. 発表標題 Role of induced pluripotent stem cell in CADASIL research
3. 学会等名 CADASIL symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masafumi Ihara
2. 発表標題 Mechanism and management of stroke-associated comorbidities, dementia and epilepsy
3. 学会等名 Brain & Brain PET 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masafumi Ihara
2. 発表標題 Update: treatment of small vessel disease.
3. 学会等名 2019 Asia Stroke Joint Meeting (ASJM) and Stroke Treatment and Research Society-Taiwan (STARS-Taiwan) Spring Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masafumi Ihara
2. 発表標題 Medical management for small vessel disease.
3. 学会等名 International Stroke Conference 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masafumi Ihara
2. 発表標題 Cerebral hypoperfusion.
3. 学会等名 16th Asian Oceanian Congress of Neurology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masafumi Ihara
2. 発表標題 Pathogenesis of sporadic small vessel disease.
3. 学会等名 2nd Asia-Pacific Aging Protection Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masafumi Ihara
2. 発表標題 Bench to bedside: using mouse models to identify new treatment approaches for dementia.
3. 学会等名 CINP2018 (31st The International College of Neuropsychopharmacology) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masafumi Ihara
2. 発表標題 Clinical trial on human lymphatic drainage system.
3. 学会等名 XXI Symposium Neuroradiologicum (SNR2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masafumi Ihara
2. 発表標題 Dental microbes and stroke/dementia
3. 学会等名 Brain Ageing and Dementia in LIMICS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 殿村 修一, 猪原 匡史	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外学社	5. 総ページ数 326
3. 書名 Annual Review神経2019	

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立循環器病研究センター 脳神経内科 http://www.ncvc.go.jp/hospital/section/scd/cerebrovascular/b-group.html 国立循環器病研究センター病院・脳神経内科 http://www.ncvc.go.jp/hospital/section/scd/cerebrovascular/b-group.html
--

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	仲野 和彦 (Nakano Kazuhiko) (00379083)	大阪大学・歯学研究科・教授 (14401)	
研究 分 担 者	田中 智貴 (Tanaka Tomotaka) (80726373)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師 (84404)	

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			
Kenya	Nairobi University			
Nigeria	Ibadan University			
インドネシア	Hasanuddin University	Alkhairaat University		
シンガポール	National University of Singapore			