

令和 6 年 5 月 14 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03791

研究課題名（和文）脳梗塞巣におけるペリサイトを介した創傷治癒と内因性機能回復機構の解明

研究課題名（英文）Pericyte-mediated wound healing and spontaneous functional recovery after ischemic stroke

研究代表者

北園 孝成 (Kitazono, Takanari)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：70284487

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）：マウス中大脳動脈永久閉塞・脳梗塞モデル(pMCAO)を用いて、脳梗塞後の組織修復・機能回復連関について検討した。脳梗塞後に生じる内皮細胞周囲へのペリサイトの動員は、血流の発生、BBBの再構築に寄与するのみならず、マクロファージの動員・デブリス除去・梗塞内組織修復において決定的な役割を担っていることを証明した。さらに梗塞内組織修復が神経機能回復を誘導する機構について明らかとし、脳梗塞における「創傷治癒」の概念を提唱した。亜急性期以降に生じるペリサイト・マクロファージを介した組織修復は、脳梗塞後機能回復の実現可能な治療標的になりうると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳梗塞は日本人の代表的国民病である。近年rt-PA静注療法や脳血管カテーテルによる血栓除去療法など超急性期治療が急速に普及してきたが、急性期以降の機能回復を促進する薬物治療は未だ存在しない。発症後1-3ヶ月の間に生じる内因性機能回復には個体差もあるが、その分子細胞機構も未だ不明である。高齢化社会における寝たきり・介護を減らすためには、脳梗塞機能回復過程の分子細胞機構を解明し、新たな治療法を開発することが喫緊の課題である。本研究課題は、脳梗塞亜急性期以降に生じる脳梗塞内部の組織修復が機能回復をもたらすことを明らかにし、この観点から治療開発を目指すものである。

研究成果の概要（英文）：We investigated the relationship between tissue repair and functional recovery after brain infarction using a mouse permanent middle cerebral artery occlusion model. We have demonstrated that the recruitment of pericytes around endothelial cells within infarct areas that occurs after brain infarction not only contributes to the generation of blood flow and BBB reconstruction, but also plays a decisive role in macrophage recruitment, debris removal, and fibrotic tissue repair within infarct areas. Furthermore, we have elucidated the mechanism by which intra-infarct tissue repair induces neurological function recovery and proposed the concept of “wound healing in brain infarction”. The tissue repair mediated by pericytes and macrophages within infarct areas occurring during the subacute stage is considered to be a viable therapeutic target for functional recovery after brain infarction.

研究分野：脳血管障害

キーワード：脳梗塞 組織修復 神経機能回復 ペリサイト マクロファージ オリゴデンドロサイト前駆細胞 細胞外マトリックス

1. 研究開始当初の背景

rt-PA 静注治療および脳カテーテル血管内治療による再灌流療法の確立と普及により脳梗塞超急性期治療は劇的な進歩を遂げた。加えて、幹細胞を用いた脳梗塞再生医療の有用性が報告され注目されている。しかしながら、治療にかかる時間・費用・倫理の問題などから幹細胞再生医療は現状普及するに至らず、加えてその効果発現の機序も未だ不明のままである。脳梗塞患者の多くは発症後 1-3 ヶ月の過程である程度の回復に至るが、その程度には個体差がある。我々は、臨床疫学研究 (Fukuoka Stroke Registry, FSR)^{1, 2} ならびに基礎研究をとおして内因性機能回復機構の解明に努めている。2016-2019 年採択の基盤研究 B (16H05439) において、梗塞内部の良好な組織修復によって亜急性期以降の内因性機能回復が促進されることを明らかにし「脳梗塞・創傷治癒 (wound healing)」=「機能回復」の概念を提唱した^{3, 4}。この過程で鍵を握る細胞が内皮細胞周囲に局在するペリサイトであること、加えて、ペリサイトの局所動員はマクロファージを含む炎症細胞の梗塞内浸潤と密に関連することを見出した。これまで、「炎症」は脳梗塞を拡大させる「負の因子」であり、マクロファージ浸潤を抑制する「抗炎症」を治療目標とする考え方が主流であった。他方、マクロファージを介した壊死組織の除去が機能回復を促す可能性 (= cleanup 仮説) が近年提唱されるようになりつつある。ペリサイトを介して誘導される創傷治癒がどのように脳梗塞機能回復を促進するかは未だ不明のままであった。

2. 研究の目的

脳梗塞後の内因性機能回復において「創傷治癒」が重要な役割担うことを証明し、その概念構築に努める。創傷治癒の過程でペリサイトが重要な鍵を握ることはほぼ間違いと考えられ、ペリサイトと炎症細胞の関係を明らかにするなど、ペリサイトがどのようにして梗塞内部の組織修復=創傷治癒を促進するのか分子細胞機序を明らかにする。また、良好な組織修復・機能回復を誘導するために、脳梗塞発生時にペリサイトを如何に生存させるか、また、マクロファージの食食機構をいかに良好に保つかについても検討を進める。

3. 研究の方法

(1) マウス中大脳動脈永久閉塞・脳梗塞モデル (permanent middle cerebral artery occlusion, pMCAO) を用いて、脳梗塞後の組織修復・機能回復について検討する。C57BL/6 マウスにローズベンガル色素を尾静脈より注入後、中大脳動脈遠位部にレーザー照射を行って局所血管内・血液凝固 (= 永久閉塞) を生じさせることにより最小限の侵襲で脳梗塞を作製する。一過性中大脳動脈閉塞・再灌流による脳梗塞モデル (tMCAO) では、厳密な再灌流の効果を判定するため、軟膜動脈を介した側副血行が不良な CB-17/1cr-+/+Jcl 系統マウスを用いて開頭下に MCA を短時間閉塞させたのち再灌流させる (本研究課題での虚血時間は 90 分)。遺伝子改変動物として、ペリサイト機能が減弱した *Pdgfrb*^{+/-} マウス、マクロファージ機能に影響が生じるマウスとして Nox4 KO マウス、制御性 T 細胞の遊走能が低下しうるマウスとして ST2 KO マウスを準備する。脳梗塞周囲領域の組織変化を 1-4-7-14-28 日後の 5 ポイントで経時的に観察する。蛍光多重染色を含む免疫学的組織染色、脳ホモジネートを用いた定量 PCR および Immunoblot による評価を行う。マウス運動機能については、cylinder test、Rota-Rod test、corner test などを用いて評価する。

(2) 培養細胞を用いた分子細胞機序の検討：ペリサイトに加えて、neurovascular unit を構成する細胞 (内皮細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトおよびその前駆細胞 (OPC)、ミクログリア) や骨髄由来マクロファージ (bone marrow derived macrophage, BMDM) を培養し、各種刺激下における細胞内シグナル伝達や遺伝子発現変化について検討する。また、培養上清を他の細胞培地に添加することで細胞間相互作用の可能性についても検討する。

4. 研究成果

(1) ペリサイトはマクロファージの梗塞局所への動員を促進し、相互作用により梗塞内組織修復および機能回復を促進する

マウス中大脳動脈永久閉塞による脳梗塞モデル (pMCAO) を用いて、脳梗塞内部に局在するペリサイトを PDGFR β 、マクロファージを F4/80 で免疫組織染色して経時変化を観察すると、両者は梗塞周囲から梗塞深部に向かってほぼ同様に浸潤し 14-28 日で梗塞内部全体を占拠した。この過程で F4/80 陽性マクロファージは常に PDGFR β 陽性細胞の近傍に存在することを組織学的に明らかにした。ペリサイト機能が減弱した *Pdgfrb*^{+/-} マウスでは、F4/80 陽性マクロファージの梗塞内浸潤が有意に抑制されることから、マクロファージ局所浸潤にペリサイトが重要な役割を担うことが示唆された⁵ (図 1)。脳梗塞後に生じるペリサイトの内皮細胞周囲への局在は、梗塞内部の血管再構築により脳浮腫の軽減・血流回復に寄与しながらマクロファージの浸潤を可能にしていると推定された。加えて、PDGFR β 陽性ペリサイトは、PDGF-B 刺激により CCL2 や CSF1 など単球・マクロファージ局所浸潤・活性化に関わる分子を積極的に発現・分泌していた⁵。さらにペリサイト培養上清の添加により培養マクロファージのデブリス食食能は亢進した。実際

Pdgfrb^{-/-}マウスでは梗塞内デブリス除去が有意に抑制された⁵(図1)。一方、ミエリンデブリスを貪食した培養マクロファージは bFGF/PDGF-B などペリサイト刺激因子を産生・分泌し、その上清は培養ペリサイトから細胞外マトリックスタンパク質 fibronectin の分泌を増加させた。マクロファージはフィブロネクチン存在下でミエリンデブリス貪食能をさらに亢進させたことから、ペリサイトとマクロファージは相互作用によって梗塞内組織修復を促進するものと考えられた(図2)⁶。培養細胞と培養上清を組み合わせた種々の検討から、ペリサイトはアストロサイトを介して、また、マクロファージは直接的に、培養 OPC のオリゴデンドロサイト分化を促進した。以上より、ペリサイト・マクロファージを介した梗塞内組織修復は、梗塞周囲の再髄鞘化応答を促進して機能回復に寄与する可能性が示唆された。これまで脳梗塞時に生じるマクロファージ局所浸潤は「負の因子」として捉えられてきたが、マクロファージを含む炎症細胞浸潤を治療標的として完全に抑制することは必ずしも「是」とはならないことが示唆された⁵。本研究の成果は High Impact Articles in Post-stroke Outcomes として International Stroke Conference 2021 のシンポジウムに招待されるとともに、第一著者である大学院生の芝原友也が日本脳卒中学会の YIA である「日本心臓財団・草野賞」を受賞するなど大きな注目を受けた。

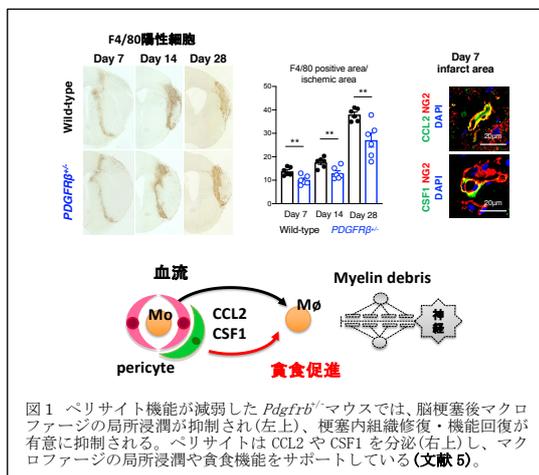


図1 ペリサイト機能が減弱した *Pdgfrb*^{-/-}マウスでは、脳梗塞後マクロファージの局所浸潤が抑制され(左上)、梗塞内組織修復・機能回復が有意に抑制される。ペリサイトは CCL2 や CSF1 を分泌(右上)し、マクロファージの局所浸潤や貪食機能をサポートしている(文献5)。

(2) 脳梗塞後ペリサイトが作り出す修復・機能回復に不可欠な組織環境

血液脳関門を形成する基底膜は複数の細胞外マトリックスタンパク質(extracellular matrix protein, ECM)から構成されており、近接する内皮細胞、ペリサイト、アストロサイトによって形成されている。しかしながら、どの細胞がどの ECM を産生するか、および、その意義については不明な点が多い。脳梗塞発生後、梗塞内部からアストロサイトは消失し梗塞周囲で活性化、ペリサイトから分化した PDGFRβ陽性線維芽細胞が壊死組織間隙を占拠するため、脳梗塞後の ECM 再分布のパターンにより主たる産生細胞と意義を推定できる可能性がある。また、*Pdgfrb*^{-/-}マウスの脳梗塞後 ECM 再分布を観察することによってペリサイトおよびペリサイト由来細胞(線維芽細胞)が担う ECM の産生・意義が明らかとなる可能性がある。脳梗塞後、複数の ECM に対する免疫組織染色の経時変化により、梗塞内・細小血管内皮細胞周囲に COL IV/perlecan、梗塞内 PDGFRβ陽性域には fibronectin/COL I、梗塞周囲境界域(GFAP 陽性アストロサイト)に laminin α2 が沈着することを明らかにした(図2左)⁶。laminin α2 コート下で培養したマクロファージは接着とデブリス貪食が抑制されたことから、laminin α2 は梗塞内外におけるマクロファージの移動を制限しているものと考えられた。他方、laminin α2 コート下では培養オリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)の分化が促進したことから、laminin α2 は梗塞周囲領域における再髄鞘化応答を促進し機能回復に寄与する可能性が示唆された(図2)⁶。*Pdgfrb*^{-/-}マウスでは、梗塞内 fibronectin/COL I 沈着のみならず、境界域 laminin α2 沈着も減少しており、梗塞内部 PDGFRβ陽性細胞が梗塞周囲アストロサイトの laminin α2 分泌を規定すると考えられた⁶。

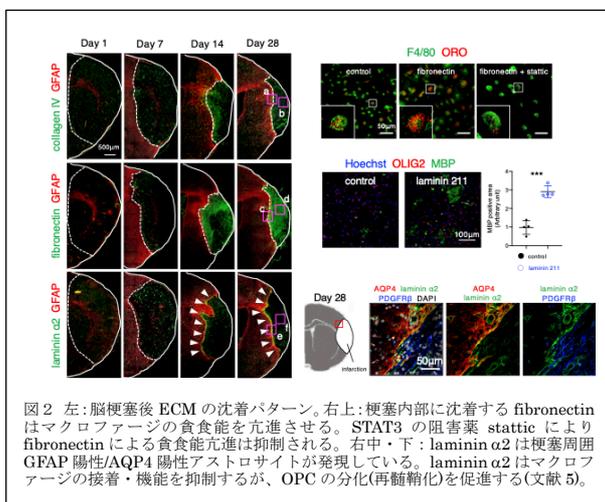


図2 左:脳梗塞後 ECM の沈着パターン。右上:梗塞内部に沈着する fibronectin はマクロファージの貪食能を亢進させる。STAT3 の阻害薬 stat3 により fibronectin による貪食能亢進は抑制される。右中・下: laminin α2 は梗塞周囲 GFAP 陽性/AQP4 陽性アストロサイトが発現している。laminin α2 はマクロファージの接着・機能を抑制するが、OPC の分化(再髄鞘化)を促進する(文献5)。

(3) ペリサイトの生存・細胞死を決定づける因子の同定と薬物治療の可能性

細小血管内皮周囲ペリサイトは虚血に対し脆弱であり、脳梗塞発生時、内皮細胞周囲から離脱・細胞死を生じることで血液脳関門破綻・血流不全が生じる。脳梗塞発生時、いかにペリサイトを生存させるか、また、細胞死が生じた場合にはいかに早期にペリサイトを再動員させるか、が組織修復・機能回復のためには重要となる。我々は、腎臓・近位尿細管に特異的に発現すると考えられていた sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) が脳血管ペリサイトにも発現していることを見出した⁷。マウスに pMCAO を行う前に、血糖低下を生じさせない程度の低濃度(0.0001%) luseogliflozin(SGLT2 阻害薬)を14日間投与しておくこと、超急性期のペリサイト死・血液脳関門破綻が軽減、梗塞サイズが縮小し脳機能が温存されることを明らかにした。培養ペリサイトにおける SGLT2 の発現は低酸素・低グルコース処理(oxygen glucose depletion, OGD)により有意に増加した。培養ペリサイトにおける SGLT2 阻害剤投与は、AMP 活性化プロテインキナーゼ α を活性化し、ミトコンドリア転写因子 A の発現とミトコンドリア数を増加させエネルギー

一産生能を高めることで OGD に対する耐性を与えた。SGLT2 阻害は、グルコース低下効果とは独立してペリサイトの虚血耐性を誘導し、pMCAO による脳傷害を軽減させると考えられた⁷。

また、脳梗塞後ペリサイト死を促進する因子として、傷害脳細胞より漏出する鉄による細胞死誘導の可能性に注目した。脳梗塞発生時には、オリゴデンドロサイトを中心とした細胞死が生じ、大量の二価鉄が局所流出する。二価鉄トランスポーターである divalent metal transporter 1 (DMT1) の発現は内皮細胞よりもペリサイトに有意に高く低酸素刺激により発現誘導される。培養ペリサイトにミエリンデブリスあるいは二価鉄を投与すると細胞死が誘導され、フェロトーシス阻害薬 UAMC-3203 の投与により細胞死が抑制できたことから、ペリサイトはミエリンデブリスに含まれる鉄の流失によりフェロトーシスを生じやすいと考えられた。CB-17/1cr+/+Jc1 系統マウス (雄, 8-12 週齢) にフェロトーシス阻害薬 UAMC-3203 を腹腔内投与し、開頭直視下に中大脳動脈遠位部を 90 分間閉塞、再灌流させ脳梗塞を作製した。UAMC-3203 投与群は非投与群と比して、3 日後の梗塞巣内・微小血管壁周囲ペリサイトがより多く残存し、7 日後の梗塞巣サイズが小さかった。フェロトーシスを阻害することにより脳虚血再灌流後のペリサイト死を抑制し、組織修復を促進できる可能性が示唆された (in preparation)。

(4) マクロファージの食食機能制御因子：NOX4

前述の研究により、脳梗塞 (脳傷害) 後の機能回復を促進するにはマクロファージ食食能が良好に保たれ、速やかに (ミエリン) デブリスを除去する必要があると考えられた。銅キレート剤である Cuprizone (CPZ) を 4 週間マウスに経口投与することにより脳梁膨大部を中心に脱髄を生じさせ、休薬により再髄鞘化を誘導することができる。このモデルではミクログリア・マクロファージによるミエリンデブリス除去能の是非が再髄鞘化・機能回復の是非を決定づける一因となる。このモデルを用いて活性酸素種産生酵素 NOX4 が及ぼす効果について検討した。Nox4KO マウスでは、野生型マウスに比し、CPZ 誘導 4 週目に生じる脱髄の程度は変わらなかったが、IBA1 陽性ミクログリア・マクロファージ浸潤が高度に生じ、迅速かつ良好なデブリスクリアランス・再髄鞘化応答により良好な機能回復が得られた (図 3)⁸。骨髄由来培養マクロファージは、ミエリンデブリス食食により NOX4 の発現が上昇しミトコンドリア過分極 (= 食食能抑制) が生じたが、Nox4KO 由来マクロファージではミトコンドリアにおける UCP2 の発現が増加、脱共役によるエネルギー産生維持により持続的な食食が可能となった (図 3)。一方、新生児マウス脳より単離した培養ミクログリアは、骨髄由来マクロファージに比し、NOX4 の発現が極めて軽微であり、脱髄・再髄鞘化モデルにより同定された Nox4KO の表現型変化は、主としてマクロファージが担うものと想定された⁸。

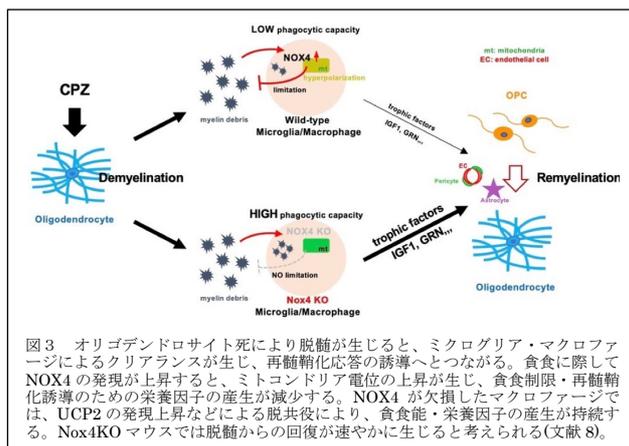


図 3 オリゴデンドロサイト死により脱髄が生じると、ミクログリア・マクロファージによるクリアランスが生じ、再髄鞘化応答の誘導へとつながる。食食に際して NOX4 の発現が上昇すると、ミトコンドリア電位の上昇が生じ、食食制限・再髄鞘化誘導のための栄養因子の産生が減少する。NOX4 が欠損したマクロファージでは、UCP2 の発現上昇などによる脱共役により、食食能・栄養因子の産生が持続する。Nox4KO マウスでは脱髄からの回復が速やかに生じると考えられる (文献 8)。

Nox4KO マウスにおいてマクロファージ食食能が良好に維持されるのであれば、同マウスの pMCAO モデルでは亜急性期以降の組織修復・機能回復が良好となることが予想された。実際 Nox4KO や血管壁細胞 Nox4 過剰発現マウスを用いた過去の論文では、NOX4 が脳梗塞超急性期病態を悪化させると報告している^{9, 10}。しかし、マクロファージによるデブリス除去が顕著に生じる脳梗塞 14-28 日まで観察を継続すると、Nox4KO では亜急性期以降の組織修復や機能回復が抑制されていた (in preparation)。NOX4 は血管内皮・ペリサイトにも発現しており、とくに血管新生の際には重要な役割を果たすことが知られている^{11, 12}。つまり組織修復にはまず梗塞内血管の再構築 (= ペリサイト再動員) が生じる必要があり、その後マクロファージの動員が可能になると考えられ、Nox4 欠損マウスではマクロファージ動員のための血管再構築 (= ペリサイト再動員) に支障が生じているものと推測された。その詳細な分子細胞機構については、2024 年より採択された基盤研究 B (24K02556) において明らかにする予定である。

(5) マクロファージによる脳梗塞内・内皮細胞周囲へのペリサイトの動員機構

前述 (4) の成果に基づき、マクロファージと梗塞内ペリサイト再動員の関係について検討を深めた。マウス pMCAO 後に、マクロファージ殺作用を有するクロドロネート・リボソームを投与し、組織修復・機能回復におけるマクロファージの役割を検討した。梗塞内へのマクロファージ局所動員を抑制すると、前述のとおりデブリス除去・機能回復が抑制され「Clean-up 仮説」を支持する結果となった。加えて、梗塞内・内皮細胞周囲へのペリサイト動員 (= 梗塞内血管新生) および線維性組織修復も有意に抑制されていた。つまり、ペリサイトはマクロファージの局所浸潤を積極的に促進する一方で、梗塞内で脱落したペリサイトの再動員にはマクロファージの存在が不可欠である可能性が示唆された。そこで我々はペリサイトの発生に重要な役割を果たしうるマクロファージ由来因子の同定に努めた。当初、炎症惹起 (DAMPs)・マクロファージ由来因子 IL-33 は制御性 T リンパ球の局所動員に重要であるとの仮説を立てていたが、ペリサイト動員・梗塞内組織修復に際して重要な役割を果たす可能性を見出した。2024 年採択の基盤研究

B(24K02556)では、IL-33/ST2 を介したペリサイト再動員機構について検討する予定である。ST2KO マウスに pMCAO を作製して脳梗塞後ペリサイト再動員・組織修復の是非について検討を進めている。

今回の研究によって得られた成果については、総説論文 Pericyte-Mediated Molecular Mechanisms Underlying Tissue Repair and Functional Recovery after Ischemic Stroke¹³ とのタイトルで発表を行った。

参考文献

1. Kiyohara T, Kitazono T, Ago T, et al. Investigators FSR. β -Cell Function and Clinical Outcome in Nondiabetic Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* **2021**; 52(8):2621-8.
2. Ueki K, Ago T, Kitazono T, et al. Fukuoka Stroke Registry I. Decreased Estimated Glomerular Filtration Rate and Proteinuria and Long-Term Outcomes After Ischemic Stroke: A Longitudinal Observational Cohort Study. *Stroke* **2023**; 54(5):1268-77.
3. Tachibana M, Ago T, Kitazono T, et al. Early Reperfusion After Brain Ischemia Has Beneficial Effects Beyond Rescuing Neurons. *Stroke* **2017**; 48(8):2222-30.
4. Shibahara T, Ago T, Kitazono T, et al. Pericyte-Mediated Tissue Repair through PDGFR β Promotes Peri-Infarct Astrogliosis, Oligodendrogenesis, and Functional Recovery after Acute Ischemic Stroke. *eNeuro* **2020**; 7(2):ENEURO.0474-19.2020.
5. Shibahara T, Ago T, Kitazono T, et al. Reciprocal Interaction Between Pericytes and Macrophage in Poststroke Tissue Repair and Functional Recovery. *Stroke* **2020**; 51(10):3095-106.
6. Shibahara T, Kitazono T, Ago T, et al. PDGFR β -positive cell-mediated post-stroke remodeling of fibronectin and laminin α 2 for tissue repair and functional recovery. *J Cereb Blood Flow Metab* **2023**; 43(4):518-30.
7. Takashima M, Ago T, Kitazono T, et al. Low-dose sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ameliorates ischemic brain injury in mice through pericyte protection without glucose-lowering effects. *Commun Biol* **2022**; 5(1):653.
8. Yamanaka K, Ago T, Kitazono T, et al. Deletion of Nox4 enhances remyelination following cuprizone-induced demyelination by increasing phagocytic capacity of microglia and macrophages in mice. *GLIA* **2023**; 71(3):541-59.
9. Kleinschnitz C, et al. Post-stroke inhibition of induced NADPH oxidase type 4 prevents oxidative stress and neurodegeneration. *PLoS Biol* **2010**; 8(9):e1000479.
10. Nishimura A, Ago T, Kitazono T, et al. Detrimental role of pericyte Nox4 in the acute phase of brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* **2016**; 36(6):1143-54.
11. Ago T, Kitazono T, et al. Nox4 as the major catalytic component of an endothelial NAD(P)H oxidase. *Circulation* **2004**; 109(2):227-33.
12. Chen L, Ago T, et al. Both hydrogen peroxide and transforming growth factor beta 1 contribute to endothelial Nox4 mediated angiogenesis in endothelial Nox4 transgenic mouse lines. *Biochim Biophys Acta* **2014**; 1842(12 Pt A):2489-99.
13. Nakamura K, Ago T. Pericyte-Mediated Molecular Mechanisms Underlying Tissue Repair and Functional Recovery after Ischemic Stroke. *J Atheroscler Thromb* **2023**; 30(9):1085-94.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakamura Kuniyuki, Ago Tetsuro	4. 巻 30
2. 論文標題 Pericyte-Mediated Molecular Mechanisms Underlying Tissue Repair and Functional Recovery after Ischemic Stroke	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1085 ~ 1094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RV22007	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 Shibahara Tomoya, Nakamura Kuniyuki, Wakisaka Yoshinobu, Shijo Masahiro, Yamanaka Kei, Takashima Masamitsu, Takaki Hayato, Hidaka Masaoki, Kitazono Takanari, Ago Tetsuro	4. 巻 43
2. 論文標題 PDGFR -positive cell-mediated post-stroke remodeling of fibronectin and laminin 2 for tissue repair and functional recovery	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 518 ~ 530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X221145092	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 Yamanaka Kei, Nakamura Kuniyuki, Shibahara Tomoya, Takashima Masamitsu, Takaki Hayato, Hidaka Masaoki, Komori Motohiro, Yoshikawa Yoji, Wakisaka Yoshinobu, Ago Tetsuro, Kitazono Takanari	4. 巻 71
2. 論文標題 Deletion of Nox4 enhances remyelination following cuprizone induced demyelination by increasing phagocytic capacity of microglia and macrophages in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 GLIA	6. 最初と最後の頁 541 ~ 559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.24292	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 Ueki Kana, Matsuo Ryu, Kuwashiro Takahiro, Irie Fumi, Wakisaka Yoshinobu, Ago Tetsuro, Kamouchi Masahiro, Kitazono Takanari	4. 巻 54
2. 論文標題 Decreased Estimated Glomerular Filtration Rate and Proteinuria and Long-Term Outcomes After Ischemic Stroke: A Longitudinal Observational Cohort Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 1268 ~ 1277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.122.040958	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 Takashima Masamitsu, Nakamura Kuniyuki, Kiyohara Takuya, Wakisaka Yoshinobu, Hidaka Masaoki, Takaki Hayato, Yamanaka Kei, Shibahara Tomoya, Wakisaka Masanori, Ago Tetsuro, Kitazono Takanari	4. 巻 5
2. 論文標題 Low-dose sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ameliorates ischemic brain injury in mice through pericyte protection without glucose-lowering effects	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03605-4	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 日高壮意, 吾郷哲朗	4. 巻 40
2. 論文標題 単なる壁細胞ではない 脳機能遂行の鍵を握るペリサイト	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1522-1525
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 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 Kiyohara Takuya, Matsuo Ryu, Hata Jun, Nakamura Kuniyuki, Wakisaka Yoshinobu, Kamouchi Masahiro, Kitazono Takanari, Ago Tetsuro	4. 巻 52
2. 論文標題 -Cell Function and Clinical Outcome in Nondiabetic Patients With Acute Ischemic Stroke	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 2621 ~ 2628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.120.031392	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 Wakisaka Yoshinobu, Matsuo Ryu, Nakamura Kuniyuki, Ago Tetsuro, Kamouchi Masahiro, Kitazono Takanari	4. 巻 50
2. 論文標題 Pre-Stroke Cholinesterase Inhibitor Treatment Is Beneficially Associated with Functional Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke and Pre-Stroke Dementia: The Fukuoka Stroke Registry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 390 ~ 396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000514368	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 吾郷哲朗	4. 巻 280
2. 論文標題 Neurovascular unit - 脳梗塞発症から機能回復まで.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1020-1027
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 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 吾郷哲朗	4. 巻 80
2. 論文標題 脳微小循環とNeurovascular Unit	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 118-124
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 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 吾郷哲朗	4. 巻 80
2. 論文標題 脳虚血病態におけるペリサイト機能の重要性	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 644-649
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 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 Shibahara Tomoya, Ago Tetsuro, Tachibana Masaki, Nakamura Kuniyuki, Yamanaka Kei, Kuroda Junya, Wakisaka Yoshinobu, Kitazono Takanari	4. 巻 51
2. 論文標題 Reciprocal interaction between pericytes and macrophage in post-stroke tissue repair and functional recovery.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 3095-3106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.120.029827	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16件（うち招待講演 13件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 吾郷哲朗, 中村晋之, 清原卓也, 脇坂義信, 北園孝成
2. 発表標題 「どうすれば脳梗塞後機能回復を向上させることができるか？」
3. 学会等名 第48回日本脳卒中学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村晋之, 吾郷哲朗, 清原卓也, 脇坂義信, 北園孝成
2. 発表標題 ペリサイトを標的とした脳梗塞治療戦略
3. 学会等名 第48回日本脳卒中学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ago Tetsuro
2. 発表標題 Roles of Pericyte in brain health and cerebrovascular diseases
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吾郷哲朗
2. 発表標題 活性酸素産生酵素NOXファミリー-NADPHオキシダーゼ 発見から半世紀、現状、そして未来へ Nox4遺伝子修飾による動物疾患モデルにおける表現型変化.
3. 学会等名 第96回日本生化学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ago Tetsuro, Matsuo Ryu, Kamouchi Masahiro, Kitazono Takanari
2. 発表標題 The Fukuoka Stroke Registry.
3. 学会等名 International Conference STROKE UPDATE 2023 & 11th Japan-Korea Joint Stroke Conference. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hidaka Masaoki, Nakamura Kuniyuki, Yoshino Fumitaka, Takashima Masamitsu, Kiyohara Takuya, Wakisaka Yoshinobu, Kitazono Takanari, Ago Tetsuro
2. 発表標題 Macrophage infiltration is required for pericyte recruitment in poststroke tissue repair
3. 学会等名 Neuroscience 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nakamura Kuniyuki, Hidaka Masaoki, Yoshino Fumitaka, Takashima Masamitsu, Kiyohara Takuya, Wakisaka Yoshinobu, Kitazono Takanari, Ago Tetsuro
2. 発表標題 NOX4 plays crucial role in angiogenic responses and in recruitment of pericytes and macrophages in poststroke tissue repair
3. 学会等名 Neuroscience 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吾郷哲朗, 北園孝成
2. 発表標題 脳虚血におけるペリサイトの役割」
3. 学会等名 第65回日本脳循環代謝学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吾郷哲朗, 北園孝成
2. 発表標題 Polyvascular Atherosclerotic Disease - 脳梗塞におけるトピックス -
3. 学会等名 第54回日本動脈硬化学会総会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吾郷哲朗
2. 発表標題 脳虚血病態における細胞間連関と臓器連関- 新たな治療標的は何か?
3. 学会等名 第74回日本自律神経学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吾郷哲朗
2. 発表標題 脳血管障害ハイリスク患者再発予防のキモ
3. 学会等名 第43回日本高血圧学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ago Tetsuro
2. 発表標題 Reciprocal interaction between pericytes and macrophage in post-stroke tissue repair and functional recovery.
3. 学会等名 International Stroke Conference 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北園 孝成
2. 発表標題 梗塞の病態解明：基礎研究と臨床研究の融合を目指して
3. 学会等名 STROKE 2021 (会長講演) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 晋之, 吾郷 哲朗, 芝原 友也, 脇坂 義信, 北園 孝成
2. 発表標題 脳梗塞後のペリサイト-アストロサイト-細胞外マトリックス連関を介した組織修復および機能回復
3. 学会等名 STROKE 2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芝原 友也, 中村 晋之, 脇坂 義信, 山中 圭, 高島 正光, 高木 勇人, 吾郷 哲朗, 北園 孝成
2. 発表標題 脳梗塞後の組織修復および機能回復に関わる細胞外マトリックスタンパク質の再構築
3. 学会等名 STROKE 2021 (学会賞受賞) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉川 容司, 中村 晋之, 吾郷 哲朗, 高木 勇人, 山中 圭, 脇坂 義信, 大星 博明, 北園 孝成
2. 発表標題 内皮細胞における活性酸素種産生酵素Nox4は脳梗塞後の炎症の促進および血管新生に関与する
3. 学会等名 STROKE 2021
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 吉野文隆, 吾郷哲朗	4. 発行年 2024年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 5
3. 書名 必携脳卒中ハンドブック(改訂第4版)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学大学院 医学研究院 病態機能内科学 脳循環代謝研究室 https://www.intmed2.med.kyushu-u.ac.jp/stroke/

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	吾郷 哲朗 (Tetsuro Ago) (30514202)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	

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
---------	---------