様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ６ 月　 ７ 日現在

機関番号：１７１０２
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2016～2019
課題番号：１６Ｈ０５４３９

研究課題名（和文）ペリサイト機能に基づく脳梗塞後組織修復と神経機能回復誘導メカニズムの解明

研究課題名（英文）Pericyte-mediated tissue repair and 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）　　13,200,000円

研究成果の概要（和文）：マウス脳梗塞モデルを用いて，脳梗塞発生後の組織修復機構の解明を行い，機能回復との関連について検討した．脳梗塞が発生した後であっても，閉塞血管を再開通させるか，側副血行を発達させることにより梗塞内部の血流をできるだけ早期に再開させることが組織修復を速やかに生じさせるためには不可欠であった．また，この血流回復には微小血管壁細胞ペリサイトが決定的な役割を果たすことを証明した．梗塞内部において組織修復が良好に生じると，梗塞周囲領域ではアストロサイトの活性化が生じ，オリゴデンドロサイト前駆細胞分化を介して神経ネットワークの再構築が生じ，機能回復がもたらされることを明らかにした．

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普及してきたが，急性期以降の機能回復促進治療はリハビリテーションに依存し薬物療法は未だ存在しない．発症1-6ヶ月の間に生じる内因性機能回復の分子細胞機構も不明のままである．本研究課題では，脳梗塞機能回復過程において，微小血管壁細胞であるペリサイトが脳梗塞巣内部の創傷治癒に重要な役割を担うこと，またこの創傷治癒がどのようにして神経機能回復をもたらすのか，その分子細胞機序の一端を明らかにした．脳梗塞機能回復治療の新たな概念構築をもたらし新規治療標的の開発につながることが期待される．

研究成果の概要（英文）：Using a mouse stroke model, we elucidated the molecular and cellular mechanisms underlying tissue repair after ischemic stroke and its association with functional recovery. We found that tissue repair absolutely requires the recovery of blood flow within infarct areas thorough recanalization of occluded artery or promotion of collateral blood flow via leptomeningeal anastomosis, where microvascular pericytes play a crucial role. The pericyte-mediated intra-infarct tissue repair induces activation of astrocytes, differentiation of oligodendrocyte precursor cells and reorganization of neural network in peri-infarct areas, thereby contributing to functional recovery.

研究分野：脳血管障害

キーワード：脳梗塞　ペリサイト　組織修復　機能回復　創傷治癒　アストロサイト　オリゴデンドロサイト

※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。

１．研究開始当初の背景

Common disease であり，かつ，再生医療はありえないと考えられていた脳梗塞においても，神経幹細胞や間葉系幹細胞を用いた再生医療研究が盛んに行われるようになり，その有効性が報告されるようになってきた．しかし，その臨床応用においては手間・コスト・倫理面など克服すべき問題が様々に存在し，一般に普及する治療としてはハードルが高いのがネックである．一方，多くの脳梗塞患者は発症後 1-3 ヶ月の過程である程度の機能回復をみせるのも事実である．また，同一部位・サイズの脳梗塞であっても機能回復の程度に差が見られることはよく知られた事実であり，年齢・性・脳梗塞危険因子の管理の是非，などが重要な規定因子となることは我々が行ってきた脳梗塞臨床疫学研究(Fukuoka Stroke Registry, FSR)によっても証明されている[1-5]．リハビリテーション治療のサポートを要するものの，この「内因性機能回復機構」が，細胞や組織レベルにおいてどのように発揮されているのかについては未だ不明な点が多い．脳梗塞後に生じる内因性機能回復過程を正確に理解することによって，新たな脳梗塞の治療概念が確立され，新規治療標的を探索する余地が十分に残っていると考えられる．

２．研究の目的

脳梗塞発生後，梗塞内部の組織修復がどのようにして生じるか，その分子細胞機序をまず明らかにすること．また，組織修復の是非が，亜急性期以降の内因性機能回復過程にどのような影響を及ぼしうるか？またその機序はいかなるものか？脳梗塞巣の組織修復から機能回復にかけて生じる分子細胞機序を明らかにし，脳における「創傷治癒」の概念を確立することで，分子標的の同定につなげたい．本研究課題では，微小血管壁細胞であるペリサイトの機能に着目して研究を進めていく．

３．研究の方法

(1)マウス脳梗塞モデル：健常状態において脳軟膜動脈吻合の程度が遺伝的に異なる２種類のマウス(CB17 および C57BL/6)を用いて，中大脳動脈遠位部閉塞による脳梗塞モデルを作製する．Modified Tamura 法を用いて，開頭直視下に中大脳動脈遠位部を結紮・切断(永久閉塞モデル(permanent MCA occlusion, pMCAO))するか，一定時間一過性に閉塞させた後再灌流させる(一過性脳虚血モデル(transient MCAO, tMCAO))．また，ローズベンガル色素を尾静脈より注入し，レーザー照射により中大脳動脈遠位部を凝固永久閉塞(pMCAO)させる(光凝固血栓法)により最小限の侵襲で脳梗塞を作製する方法も行った．ペリサイト機能に影響を及ぼす PDGFR β および Nox4 に関する遺伝子改変マウスを使用し，その表現型変化を野生型マウスと比較した．

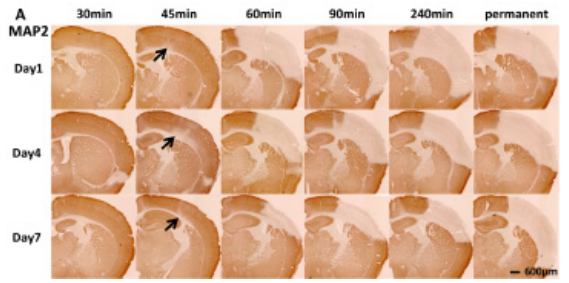
(2)脳梗塞組織評価：脳梗塞作製後，脳切片を取り出し，抗体を用いた免疫組織学的評価を行うとともに，ホモジネートサンプルを作製し，Immunoblot によるタンパク質発現，定量 PCR による mRNA 発現の定量評価を行う．

(3)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(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)，マクロファージなど)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とともに，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)中大脳動脈閉塞後の早期再灌流は，脳梗塞が生じた後であっても(=神経細胞の生存救済ができなかった場合でも)，亜急性期以降の組織修復を促進し良好な機能回復をもたらす．

健常時,脳軟膜動脈吻合がほとんど存在しないCB17マウスを用いて中大脳動脈を30分，45分，60 分，90 分，240 分間閉塞させた後再開通させるか，永久閉塞した後，梗塞サイズ，組織修復，ならびに，運動機能の変化を経時的に 14 日間観察した．マウス脳梗塞モデルで頻用される C57BL/6 マウスは軟膜動脈側副血行が比較的豊富に存在するため，一過性中大脳動脈閉塞時に形成される脳梗塞サイズがばらつきの個体差が大きいが，CB17 マウスでは 1 日後の観察では 60 分以上の一過性虚血で永久閉塞の場合とほぼ同等の梗塞サイズが観察された．30-45 分虚血再灌流では虚血最強点に選択的神経細胞死が観察されたもののその周囲に著明な活性化アストロサイトの集簇が観察された．



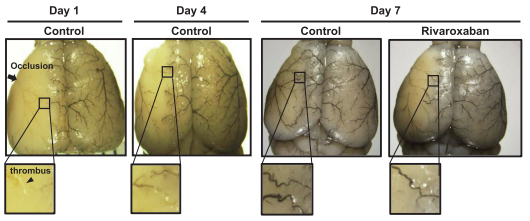
CB17 マウスにおいて，虚血時間を様々に調節した tMCAO モデルと permanent MCAO(pMCAO)モデルにおける MAP2(神経細胞)染色の経時変化を示す．60 分以上の虚血により永久閉塞と同様に灌流域全体の梗塞巣を認める．45 分虚血では虚血強度の最も強い部位に選択的神経細胞死を認めている(矢印)．60 分以上の虚血では，早期に再灌流できたものほど経時的に梗塞サイズが縮小していることに注目する．脳梗塞内部において線維性修復が良好に進んでいることを意味する．

経時的に梗塞サイズを観察すると，早期再灌流を行なった群で梗塞巣の著明な縮小化がみられ，この過程に一致して良好な運動機能の回復が観察された．脳梗塞巣内部の血管内皮細胞は永久閉塞であっても比較的長時間生存しうるが，ペリサイトの脱落が観察される．一方，再灌流群で再灌流の速さに応じて内皮細胞周囲にペリサイトが残存することを見出した．この細胞は PDGFR

βを発現し血管内皮を被覆した後，線維芽細胞様細胞に形質転換して脳梗塞内部を占拠した．梗塞内部の線維性修復の程度と梗塞周囲のアストログリオーシスの程度がよく相関すること，PDGFRβの発現を減弱させた *Pdgfrb*$^{+/-}$では梗塞周囲アストログリオーシスの程度が有意に軽減することを明らかにした．これらの成果を Stroke 誌に発表した[6]．

(2) 中大脳動脈永久閉塞時における抗凝固療法の早期開始は，軟膜動脈吻合の発達を抑制し，組織修復・機能回復を抑制する可能性がある．

脳軟膜動脈吻合のほとんど存在しない CB17 マウスを用いて pMCAO による脳梗塞を作製すると，中大脳動脈灌流域全体に脳梗塞が形成されたが，5-7 日の経過で前大脳動脈(ACA)および後大脳動脈(PCA)の軟膜動脈枝を介して逆行性に脳梗塞巣内部 MCA への血流を認めるようになった(右図)．梗塞内部への血流再開は，梗塞内部デブリスを除去するための単球・マクロファージ動員とこれらの細胞が機能するためのエネルギー供給の目的において不可欠であると考えられ，極めて重要な所見と思われた．



CB17 マウスにおける pMCAO モデルを示す．Day1 では灌流域は完全に血流が消失しているが，Day4 前後では ACA/PCA の軟膜動脈の吻合形成が見られ，Day7 では逆行性血流を認めるようになっている．pMCAO 作製時に，直接経口抗凝固薬である Rivaroxaban の投与を開始すると，軟膜吻合による側副血行の発達が不良となることが示された．

このマウスに直接経口抗凝固薬である Rivaroxaban 投与を pMCAO 施行直後から開始すると，軟膜吻合の形成が有意に抑制されることを見出した．軟膜動脈吻合形成抑制による血流回復抑制は，梗塞内部線維性応答の抑制，梗塞周囲アストログリオーシスの抑制をもたらし，機能回復も不良となった．pMCAO 7 日目以降に Rivaroxaban を投与した場合には修復過程に影響は生じず，機能回復にも変化は認めなかった．培養ペリサイトを用いた検討により，Rivaroxaban による梗塞内部の血流回復・組織修復の抑制は，トロンビン受容体である PAR1/PAR2 抑制を介した作用であることが示唆された．(1)の成果と合わせると脳梗塞が発生した後であっても，梗塞巣内部に血流を早期再開させることがその後の応答を促進するためにも重要であることが示唆された．これらの成果を Brain Research 誌に発表した[7]．

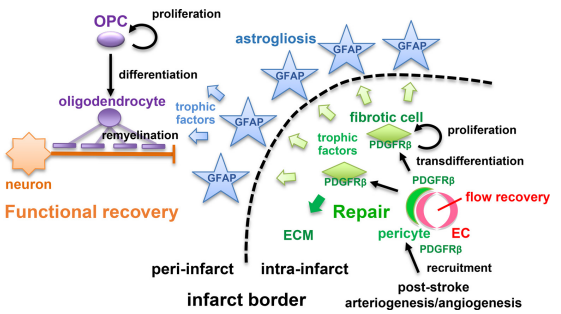
(3) 中大脳動脈永久閉塞時における脳軟膜動脈吻合の発達には，平滑筋に発現する PDGFRβが関与する．

CB17 マウス同様，C57BL/6 マウスを用いて pMCAO により脳梗塞を作製した場合においても，軟膜吻合血管の拡大(arteriogenesis)による MCA 領域への血流増加が観察された．Arteriogenesis 形成部位の血管平滑筋はケモカイン CCL2 を分泌し単球の局所浸潤を促進していた．PDGFRβ機能を減弱させた *Pdgfrb*$^{+/-}$マウスでは局所平滑筋細胞における CCL2 の発現減少により，arteriogenesis 形成が不十分となり梗塞内部への再灌流は不良となった[8]．

(4) 脳梗塞内部組織修復の促進は，脳梗塞周囲におけるアストログリオーシス，オリゴデンドロジェネシスを誘導することで機能回復を促進する．

Pdgfrb$^{+/-}$を用いて pMCAO による脳梗塞を作製すると，軟膜吻合を介した血流供給は抑制され脳梗塞内部の組織修復は有意に抑制された．同時に梗塞周囲領域におけるアストログリオーシスも有意に抑制された．ペリサイトの培養上清を，培養アストロサイトに添加すると STAT3/AKT のリン酸化が速やか生じ，アストロサイトの増殖・遊走が観察された．ペリサイトを PDGF-BB で刺激しておくと，この応答はさらに増強された．

脳梗塞後，①神経幹細胞の存在する脳室下帯から梗塞周囲領域への DCX 陽性神経細胞の遊走や，②梗塞巣周囲における OLIG2 陽性オリゴデンドロサイト前駆細胞(oligodendrocyte precursor cell, OPC)の増殖反応が生じるが，*Pdgfrb*$^{+/-}$と野生型マウスでこれらの応答に有意差を認めなかった．一方，*Pdgfrb*$^{+/-}$マウスにおいて，APC/GSTπ陽性・分化オリゴデンドロサイトの数が有意に減少し，残存神経細胞の軸索を取り巻くミエリン・タンパク質(MBP)の量も有意に減少していた．さらにアストロサイトの培養上清を培養 OPC に添加するとオリゴデンドロサイトへの分化，ミエリン関連タンパク質の発現増加が観察されたが，アストロサイト培地にペリサイト培養上清(とくに PDGF-BB を添加したペリサイト培養上清)を添加しておくと，OPC 分化・ミエリンタンパク質の発現がより高度となった．これらの応答にはアストロサイトが産生する BDNF， IGF1 の関与が示唆された．つまり，脳梗塞内部組織修復に寄与するペリサイト由来 PDGFRβ陽性細胞は，梗塞周囲のアストログリオーシスを増強し，アストロサイトとの共同作業によって，OPC 分化・再髄鞘化反応を促進するものと考えられた．これらの成果を eNeuro 誌に発表した[8]．また上記(1)-(4)の成果は



脳梗塞後，PDGFRβを発現したペリサイトは内皮細胞(EC)周囲に動員され脳血流を回復させた後，線維芽細胞様の細胞となり梗塞内の組織修復に寄与する．ペリサイト及びペリサイト由来細胞は梗塞周囲におけるアストロサイト活性化に寄与し，アストロサイトと協調してオリゴデンドロサイト前駆細胞の分化と再髄鞘化反応を促進して，内因性機能回復に寄与する．

日本神経学会の学会誌である臨床神経の依頼総説として掲載された[9].

(5) ペリサイトは骨髄単球由来マクロファージの梗塞内部浸潤を促進する

脳梗塞発生後に生じる単球・マクロファージの梗塞内部浸潤は，これまで炎症を増幅し梗塞を拡大させる「負の因子」と考えられ，「抗炎症」による脳梗塞治療の標的として期待されてきた．しかし，近年，梗塞内部に生じる細胞成分やミエリンデブリスの迅速な除去が脳梗塞後機能回復に不可欠であることが指摘されるようになってきた．これらのデブリス除去に重要な役割を果たすのはマクロファージであり，適切な単球・マクロファージの局所動員は機能回復に不可欠であると考えられる．我々は脳梗塞内部におけるPDGFRβ陽性ペリサイトが，マクロファージの局所動員に重要な役割を果たすことを明らかにしつつある[10]．脳梗塞後ペリサイトが内皮細胞周囲に動員されることで脳血流が供給・維持される．また梗塞内部ペリサイトはCCL2/CSF1を分泌することで単球を局所動員し，マクロファージに分化させる．またペリサイトが分泌する因子によってマクロファージのデブリス貪食機能は亢進する．またミエリンデブリスを貪食したマクロファージはペリサイトの細胞外マトリックスタンパク質分泌による組織修復を促進することから，ペリサイト-マクロファージ相互作用によって組織修復が促進し，機能回復が誘導される可能性がある[10]．

(6) Nox4は神経幹細胞の増殖応答を促進する

我々はこれまで，ペリサイトに活性酸素種産生酵素Nox4が発現すること[11]，ペリサイト特異的Nox4過剰発現マウスではBBB破綻により急性期脳梗塞が拡大すること[12]，を明らかにした．これに一致してNox4ノックアウトマウスでは脳梗塞巣が縮小することも確認した．脳以外の虚血性疾患ではNox4が血管新生や血流再開を促進して有益な作用を発揮することが報告されているものの，脳障害にとってNox4はネガティブファクターにしかなり得ないとする概念も存在する．我々は薬剤性に神経幹細胞の増殖・神経細胞新生能を評価しうる神経毒・トリメチルスズを用いて，Nox4 が海馬における神経幹細胞の増殖・新生，作業記憶の回復・維持に重要な役割を果たすことを明らかにし，Neuroscience誌に報告した[13]．現在種々の疾患に対するNox4治療薬の開発が世界的にも進められており，本成果は重要な情報になると考えられた．また脳梗塞モデル実験においてもNox4阻害の影響をより長期的に観察する必要があると思われた．

＜引用文献＞

1. Irie F, Kamouchi M, Hata J, et al. Sex differences in short-term outcomes after acute ischemic stroke: the fukuoka stroke registry. *Stroke* 46:471-6, 2015.
2. Kamouchi M, Matsuki T, Hata J, et al. Prestroke glycemic control is associated with the functional outcome in acute ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Stroke* 42:2788-94, 2011.
3. Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, et al. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology* 78:1909-15, 2012.
4. Ago T, Matsuo R, Hata J, et al. Insulin resistance and clinical outcomes after acute ischemic stroke. *Neurology* 90:e1470-e7, 2018.
5. Matsuo R, Ago T, Kiyuna F, et al. Smoking Status and Functional Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 51:846-52, 2020.
6. Tachibana M, Ago T, Wakisaka Y, et al. Early Reperfusion After Brain Ischemia Has Beneficial Effects Beyond Rescuing Neurons. *Stroke* 48:2222-30, 2017.
7. Komori M, Ago T, Wakisaka Y, et al. Early initiation of a factor Xa inhibitor can attenuate tissue repair and neurorestoration after middle cerebral artery occlusion. *Brain Res* 1718:201-11, 2019.
8. Shibahara T, Ago T, Nakamura K, et al. Pericyte-Mediated Tissue Repair through PDGFRbeta Promotes Peri-Infarct Astrogliosis, Oligodendrogenesis, and Functional Recovery after Acute Ischemic Stroke. *eNeuro* 72020.
9. 吾郷哲朗．ペリサイトは脳機能にとってなぜ重要なのか？．*臨床神経* 59:707-15, 2019.
10. Shibahara T, Ago T, Tachibana M, et al. A reciprocal interaction between pericytes and macrophages in post-stroke tissue repair and functional recovery. *Stroke* in revision.
11. Kuroda J, Ago T, Nishimura A, et al. Nox4 is a major source of superoxide production in human brain pericytes. *J Vasc Res* 51:429-38, 2014.
12. Nishimura A, Ago T, Kuroda J, et al. Detrimental role of pericyte Nox4 in the acute phase of brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 36:1143-54, 2016.
13. Yoshikawa Y, Ago T, Kuroda J, et al. Nox4 Promotes Neural Stem/Precursor Cell Proliferation and Neurogenesis in the Hippocampus and Restores Memory Function Following Trimethyltin-Induced Injury. *Neuroscience* 398:193-205, 2019.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計12件（うち査読付論文　11件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　1件）

１．著者名 Yoshikawa Y, Ago T, Kuroda J, Wakisaka Y, Tachibana M, Komori M, Shibahara T, Nakashima H, Nakashima K, Kiazono T.	４．巻 398
２．論文標題 Nox4 promotes neural stem/precursor cell proliferation and neurogenesis in the hippocampus and restores memory function following trimethyltin-induced injury.	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Neuroscience	６．最初と最後の頁 193-205
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroscience.2018.11.046.	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 Kuroda J, Matsuo R, Yamaguchi Y, Sato N, Kamouchi M, Hata J, Wakisaka Y, Ago T, Kitazono T.	４．巻 9
２．論文標題 Poor glycemic control and posterior circulation ischemic stroke.	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Neurol Clin Pract	６．最初と最後の頁 129-139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1212/CPJ.0000000000000608.	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 17
２．論文標題 脳虚血病態におけるペリサイトの役割	５．発行年 2018年
３．雑誌名 分子脳血管病	６．最初と最後の頁 17-20
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 Tachibana Masaki、Ago Tetsuro、Wakisaka Yoshinobu、Kuroda Junya、Shijo Masahiro、Yoshikawa Yoji、Komori Motohiro、Nishimura Ataru、Makihara Noriko、Nakamura Kuniyuki、Kitazono Takanari	４．巻 48
２．論文標題 Early Reperfusion After Brain Ischemia Has Beneficial Effects Beyond Rescuing Neurons	５．発行年 2017年
３．雑誌名 Stroke	６．最初と最後の頁 2222～2230
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/STROKEAHA.117.016689	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 Sakai Yuri、Yamamori Tohru、Yoshikawa Yoji、Bo Tomoki、Suzuki Motofumi、Yamamoto Kumiko、Ago Tetsuro、Inanami Osamu	4．巻 52
2．論文標題 NADPH oxidase 4 mediates ROS production in radiation-induced senescent cells and promotes migration of inflammatory cells	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Free Radical Research	6．最初と最後の頁 92～102
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/10715762.2017.1416112	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 Ago Tetsuro、Matsuo Ryu、Hata Jun、Wakisaka Yoshinobu、Kuroda Junya、Kitazono Takanari、Kamouchi Masahiro、On behalf of the Fukuoka Stroke Registry Investigators	4．巻 90
2．論文標題 Insulin resistance and clinical outcomes after acute ischemic stroke	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Neurology	6．最初と最後の頁 e1470～e1477
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1212/WNL.0000000000005358	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 Yao Hiroshi、Ago Tetsuro、Kitazono Takanari、Nabika Toru	4．巻 18
2．論文標題 NADPH Oxidase-Related Pathophysiology in Experimental Models of Stroke	5．発行年 2017年
3．雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6．最初と最後の頁 2123～2123
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms18102123	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 Shibahara Tomoya、Ago Tetsuro、Nakamura Kuniyuki、Tachibana Masaki、Yoshikawa Yoji、Komori Motohiro、Yamanaka Kei、Wakisaka Yoshinobu、Kitazono Takanari	4．巻 7
2．論文標題 Pericyte-Mediated Tissue Repair through PDGFRβ Promotes Peri-Infarct Astrogliosis, Oligodendrogenesis, and Functional Recovery after Acute Ischemic Stroke	5．発行年 2020年
3．雑誌名 eneuro	6．最初と最後の頁 ENEURO.0474
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/ENEURO.0474-19.2020	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 Matsuo Ryu、Ago Tetsuro、Kiyuna Fumi、Sato Noriko、Nakamura Kuniyuki、Kuroda Junya、Wakisaka Yoshinobu、Kitazono Takanari、on behalf of the Fukuoka Stroke Registry Investigators	4．巻 51
2．論文標題 Smoking Status and Functional Outcomes After Acute Ischemic Stroke	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Stroke	6．最初と最後の頁 846～852
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/STROKEAHA.119.027230	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 Ago Tetsuro	4．巻 59
2．論文標題 Why are pericytes important for brain functions?	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	6．最初と最後の頁 707～715
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5692/clinicalneurol.cn-001357	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 Komori Motohiro、Ago Tetsuro、Wakisaka Yoshinobu、Nakamura Kuniyuki、Tachibana Masaki、Yoshikawa Yoji、Shibahara Tomoya、Yamanaka Kei、Kuroda Junya、Kitazono Takanari	4．巻 1718
2．論文標題 Early initiation of a factor Xa inhibitor can attenuate tissue repair and neurorestoration after middle cerebral artery occlusion	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Brain Research	6．最初と最後の頁 201～211
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainres.2019.05.020	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 Nishimura Ataru、Ago Tetsuro、Kuroda Junya、Arimura Koichi、Tachibana Masaki、Nakamura Kuniyuki、Wakisaka Yoshinobu、Sadoshima Junichi、Iihara Koji、Kitazono Takanari	4．巻 36
2．論文標題 Detrimental role of pericyte Nox4 in the acute phase of brain ischemia	5．発行年 2016年
3．雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6．最初と最後の頁 1143～1154
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0271678X15606456	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14件（うち招待講演　14件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 吾郷哲朗
２．発表標題 「脳虚血病態の基礎からtranslational researchへ」脳虚血病態におけるペリサイトの多様な役割.
３．学会等名 第59回日本神経学会学術大会（招待講演）
４．発表年 2018年

１．発表者名 吾郷哲朗，北園孝成
２．発表標題 「脳虚血病態研究の進歩―トランスレーショナルリサーチ―」脳虚血の治療標的としてのペリサイトの重要性.
３．学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 吾郷哲朗，北園孝成
２．発表標題 「脳卒中発症・再発予防のためのリスク管理」脳卒中患者における血圧管理の重要性.
３．学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 吾郷　哲朗
２．発表標題 脳梗塞病態における周皮細胞の多様な作用
３．学会等名 第60回日本脳循環代謝学術学会（招待講演）
４．発表年 2017年

１．発表者名 吾郷　哲朗
２．発表標題 高血圧性脳症の病態と治療
３．学会等名 第40回日本高血圧学会総会（招待講演）
４．発表年 2017年

１．発表者名 吾郷　哲朗
２．発表標題 Redefinition of vascular dementia. Pericyte in health and cerebrovascular diseases
３．学会等名 ConBio2017（招待講演）
４．発表年 2017年

１．発表者名 吾郷　哲朗
２．発表標題 Nox4 promotes neural stem/precursor cell proliferation and neurogenesis in the hippocampus
３．学会等名 第95回日本生理学会大会（招待講演）
４．発表年 2018年

１．発表者名 吾郷哲朗
２．発表標題 「生活習慣病と脳梗塞・認知症」脳虚血とNADPH oxidase family
３．学会等名 Vas-Cog Japan 2016（招待講演）
４．発表年 2016年

１．発表者名 吾郷哲朗，北園孝成
２．発表標題 Neurovascular Unitからみた脳血管障害
３．学会等名 第20回眼創傷治癒研究会（招待講演）
４．発表年 2016年

１．発表者名 吾郷哲朗，北園孝成
２．発表標題 脳梗塞後の組織修復における再灌流治療の有用性に関する基礎的研究
３．学会等名 第42回日本脳卒中学会学術集会（招待講演）
４．発表年 2017年

１．発表者名 吾郷哲朗，北園孝成
２．発表標題 Role and significance of pericyte in cerebrovascular diseases
３．学会等名 第94回日本生理学会大会（招待講演）
４．発表年 2017年

１．発表者名 吾郷哲朗，北園孝成
２．発表標題 高齢者脳疾患発症予防の立場から生活習慣病の管理を考える
３．学会等名 第19回日本NO学会学術集会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 吾郷哲朗，北園孝成
２．発表標題 脳梗塞のバイオマーカー
３．学会等名 第37回日本神経治療学会学術集会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 Tetsuro Ago
２．発表標題 Fukuoka Stroke Registry
３．学会等名 9th Japan Korea Joint Stroke Conference（招待講演）
４．発表年 2019年

〔図書〕　計2件

１．著者名 吾郷哲朗　（下畑享良編）	４．発行年 2018年
２．出版社 南山堂	５．総ページ数 73-81(分担)
３．書名 脳卒中病態学のススメ	

１．著者名 吾郷哲朗	４．発行年 2020年
２．出版社 中外医学社	５．総ページ数 167-75(分担)
３．書名 Annual Review 神経2020	

〔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
http://www.stroke.med.kyushu-u.ac.jp
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
http://www.stroke.med.kyushu-u.ac.jp
九州大学大学院　医学研究院　病態機能内科学　脳循環研究室
http://www.stroke.med.kyushu-u.ac.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
研究分担者	吾郷　哲朗 (AGO TETSURO) (30514202)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	