

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10729

研究課題名(和文) 脳梗塞に対する幹細胞療法のシナプス増生のメカニズムの解明

研究課題名(英文) Mechanisms of functional recovery for stem cell therapy after stroke

研究代表者

日宇 健 (HIU, Takeshi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・客員研究員

研究者番号：00404260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：シナプスの定量化を行った。前シナプスマーカーと後シナプスマーカーの colocalizationのあるものをシナプスと定義しグルタミン酸シナプスとGABAシナプスの定量化を行った。synapsinとPSDのcolocalizationのあるものをグルタミン酸シナプスと定義した。移植後4週間後に梗塞周辺部のシナプスの定量化を行い、グルタミン酸シナプスの増加を認めた。一方でGABAシナプスは増加していなかった。この変化は移植1週間後には認めなかった。機能回復が得られる移植4週間後にグルタミン酸シナプスの増加を認め、グルタミン酸シナプスが機能回復に寄与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

グルタミン酸シナプスとGABAシナプスの定量化を行った。synapsinとPSDのcolocalizationのあるものをグルタミン酸シナプスと定義した。移植後4週間後に梗塞周辺部のシナプスの定量化を行い、グルタミン酸シナプスの増加を認めた。一方でGABAシナプスは増加していなかった。この変化は移植1週間後には認めなかった。機能回復が得られる移植4週間後にグルタミン酸シナプスの増加を認め、グルタミン酸シナプスが機能回復に寄与していることが示唆された。in vitroでも同様に幹細胞によるシナプスの増加を認めた。

研究成果の概要(英文)：Vehicle or human neural progenitor cells (hNPCs) derived from fetal cortex were transplanted into the ischemic cortex of Nude rats at 7 days after distal middle cerebral artery occlusion. Transplantation of hNPCs significantly improved behavioral recovery after stroke compared to vehicle-treated rats at 3-4 weeks post-transplantation. We found that transplanted stem cells enhanced endogenous brain repair processes including structural brain plasticity. hNPC-treated rats had a higher density of glutamatergic synapses in layer 5 at 4 weeks posttransplantation, compared to vehicle-treated rats. Next, we investigated the regenerative capacity of transplanted cells focusing on donor age for ischaemic stroke. Transplantation of young hMSC appears to provide better functional recovery through anti-inflammatory effects, vessel maturation, and neurogenesis potentially by the dominance of trophic factor secretion.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳梗塞 幹細胞移植 シナプス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

急速な高齢化に伴い脳梗塞による寝たきり患者数は今後数十年増加することが予想されている。急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法(rt-PA)の恩恵を受けられるのは一部にとどまっていた。2015年に血栓回収療法の有効性が確立され長崎県における血栓溶解療法、血栓回収療法の現状把握を目的とした。

一方で脳梗塞に対しては慢性期に有効な治療法はなくリハビリで機能回復を図るのみでありその効果は限定的である。そこで再生医療が注目されている。基礎的研究が進められ幹細胞による治療効果を示す報告は散見される。しかし機能回復の作用メカニズムの解明には至っていない。シナプスは前シナプスである軸索と後シナプスである樹状突起の接続部位であり、シグナル伝達などの極めて重要な神経活動に関わり、脳の高次機能と密接に関連している。興奮性シナプスであるグルタミン酸シナプスと抑制性シナプスである GABA シナプスに分けられる。脳梗塞発症直後から数日の間、梗塞周辺部ではニューロンは生存するものの樹状突起の棘突起は失われシナプス活性は障害される。1-4 週間の間で growth-promoting process が上昇し樹状突起の棘突起のターンオーバーが起こり 4-8 週にシナプスの結合が増強する。このように脳梗塞後には梗塞周辺部でシナプスの劇的な変化を認めることが報告されている。シナプスはコネクソームの機能的なユニットであるため、脳梗塞後の機能回復にはシナプスの可塑性の変化が大きく影響している。

その中でも脳梗塞におけるグルタミン酸シナプスの役割には時期により2面性がある。脳梗塞発症直後の hyperexcitability は神経細胞死を誘導し有害であるものの、一方で機能回復である慢性期には hyperexcitability は Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) シグナルを増強させ機能回復に有効に作用する。神経幹細胞移植後の機能回復のメカニズムを知る上でシナプスの可塑性の変化を捉えることは極めて重要である。

## 2. 研究の目的

[脳梗塞に対する幹細胞療法のシナプス増生のメカニズムの解明]

研究目的:

(1) 臨床研究: 医療体制整備による長崎県離島の急性期脳梗塞に対する rt-PA 療法、血栓回収療法への効果を検討した。

(2) 脳梗塞慢性期に対する幹細胞移植の機能回復のメカニズムとしてシナプスの変化を捉えることは極めて重要である。シナプス増生の有無を評価することを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 長崎県離島の急性期脳梗塞医療について後方視的に検討を行った。離島地域では、2007年より drip and ship 法による rt-PA 治療が開始された。2017年から一部の基幹施設では、離島の脳卒中非専門医が本土脳卒中ホットラインと連携する“離島地域脳卒中ホットラインシステム”が採用されている。離島の内科医と本土 hub 施設救急医による初動後、並行して脳卒中待機医へ連絡が入る。2019年度からは、新たに設定した“急性期脳梗塞離島-本土連携プロトコール”に基づく I-SHOT が開始された。CT まで撮像した段階で緊急画像伝送され、ヘリ搬送が発動される。並行して MRI を施行し、必要に応じて rt-PA 投与を行う。

2010年7月から2018年12月の期間において、離島で発症した急性期脳梗塞を drip and ship (DS) 法で加療した症例数の推移及びその臨床成績について検討した。

(2) ヒト由来幹細胞を peri-infarct area への定量的脳実質内投与を行う。Peri-infarct area に計4箇所投与を行った。梗塞1週間後にヒト神経幹細胞を患側大脳皮質に定位移植(1×105 cells/site, 3-4 sites)し、1週毎に機能評価を行った。Peri-infarct area において幹細胞移植によりシナプトフィジン免疫反応性が増強することが示されており、移植4週間後に移植細胞が宿主細胞からシナプス後電流を受け取ることが報告されている。しかし微細なシナプスを定量化することは技術的に困難であり幹細胞移植後のシナプスの数の変化を捉えた報告はない。

そこでわれわれは独自に開発した高解像度イメージングである array tomography を用いて、シナプスの定量化を可能とした。Z stack を著明に改善させることで空間分解能に極めて優れており個々のシナプスを三次元的に構築することが可能で、シナプスの定量化を可能とした。前シナプスマーカーと後シナプスマーカーの colocalization のあるものをシナプスと定義しグルタミン酸シナプスと GABA シナプスの定量化を行った。Synapsin と PSD の colocalization のあるものをグルタミン酸シナプスと定義した。

前シナプスである Axon と後シナプスである dendrite の接続部位であり、シグナル伝達などの極めて重要な神経活動にかかわる。つまりシナプスは、脳の高次機能と密接に関連している。そ

のため functional recovery を知るうえでシナプスレベルまで解明することは極めて重要である。そのシナプスの定量化を行った。前シナプスマーカーと後シナプスマーカーの colocalization のあるものをシナプスと定義しグルタミン酸シナプスと GABA シナプスを定量化した。Synapsin と PSD の colocalization があるものをグルタミン酸シナプスと定義した。移植後 1 週間後、4 週間後に梗塞周辺部のシナプスの定量化、また peri-infarct area における PCR を行った。

#### 4. 研究成果

(1) 2010 年 7 月から 2018 年 12 月の期間に drip, ship 法(DS)を用いた症例は 49 例で、年齢の中央値は 77 歳、離島搬送時の NIHSS 中央値は 15.0 であった。使用されたヘリシステムは、ドクターヘリ 27 件、海上自衛隊ヘリ 20 件、長崎県消防防災ヘリ 2 件で、搬送距離は 98 ~ 165 km (中央値 112 km) である。自衛隊・防災ヘリへ脳卒中待機医が同乗したのは 2 例のみで、その他 20 例は救急科の医師・研修医が同乗した。主幹動脈閉塞 (large vessel occlusion: LVO) は 67.3% であり、drip, ship, and retrieve (DSR) 法は 10 例 (20.4%) で行われた。90 日後の転帰良好例 (mRS 0-2) の割合は、51.0 % であった。

DS 法は、これまでに連携 9 施設中 6 施設で行われている。2010 から 2016 年 (7 年間) の 20 例に対し、I-SHOT が開始された 2017 から 2018 年の 2 年間では 29 例と急増しており、対象患者は離島全域に広がっている。

(2) 定位移植 3 週-4 週間後に細胞移植群で機能回復を来した。脳梗塞モデルでの幹細胞療法後のホストの梗塞部周囲 peri-infarct area における環境変化: 細胞移植後はシナプスの増生、特に興奮性シナプスの増加が確認された。また同領域の PCR にて synapse の増生に關与する分泌因子は TGF- $\beta$  2, GluA が挙げられた。In vitro: rat からの primary cortical neuron を用いてヒト 神経幹細胞との coculture(non-contact) で synapse の増生が確認された。

その他、細胞移植療法でドナーの年齢に着目し、脳梗塞後細胞移植の治療効果への影響とそのメカニズムについて検討を行った。加齢に伴いヒト骨髄間葉系幹細胞は液性因子の分泌が減少していた。それにより脳梗塞に対する骨髄間葉系幹細胞治療では治療効果に影響をきたしている可能性が示唆された。Young 群では投与細胞からの BDNF や PDGF-BB の分泌量が多いことで、脳梗塞周囲層でのペリサイトに覆われた新生血管増加は脳血液関門の保全に關与し、ミクログリアの浸潤抑制に寄与していると考えられた。

脳梗塞に対する細胞移植療法においてドナーの年齢の影響は大きいと考えられる。脂肪由来間葉系幹細胞を用いて幹細胞移植の効果ならびに至適投与細胞数の検討を行い脂肪由来の幹細胞においても脳梗塞による幹細胞移植の効果は十分に認められた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 26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 松尾 彩香、堤 圭介、日宇 健、伊藤 健大、森塚 倫也、本田 和也、川原 一郎、小野 智恵、原口 渉、牛島 隆二郎	4. 巻 48
2. 論文標題 症例 産褥期に皮質性くも膜下出血と可逆性脳血管攣縮症候群を合併したaplastic or twig-like middle cerebral arteryの若年女性例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 435 ~ 444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204206	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 佐藤 慧、小野 智恵、原口 渉、牛島 隆二郎、堤 圭介、松尾 彩香、日宇 健、黒濱 大和、三浦 史郎、伊藤 健大、森塚 倫也、本田 和也、川原 一郎	4. 巻 48
2. 論文標題 症例 腫瘍内出血と半球間裂急性硬膜下血腫で発症した大脳鎌髄膜腫の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 413 ~ 422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204203	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 近松 元気、牛島 隆二郎、堤 圭介、日宇 健、大塚 寛朗、塩崎 絵里、中村 光流、川原 一郎、森塚 倫也、小野 智恵、原口 渉	4. 巻 48
2. 論文標題 症例 異所性右鎖骨下動脈を有する破裂椎骨動脈瘤にコイル塞栓術を行った1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 223 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204166	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 HIU Takeshi, OZONO Keisuke, KAWAHARA Ichiro, YAMASAKI Kazumi, SATOH Kei, OTSUKA Hiroaki, NAKAMICHI Chikaaki, IWANAGA Hiroshi, FUKUDA Yutaka, HONDA Kazuya, HIU Hiroyuki, ONO Tomonori, HARAGUCHI Wataru, USHIJIMA Ryujiro, TSUTSUMI Keisuke	4. 巻 59
2. 論文標題 Efficacy of the Drip and Ship Method in 24-h Helicopter Transportation and Teleradiology for Isolated Islands	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 504 ~ 510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2019-0111	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 近松 元気、原口 渉、牛島 隆二郎、堤 圭介、日宇 健、塩崎 絵理、中村 光流、大園 恵介、本田 和也、森塚 倫也、川原 一郎、小野 智恵	4. 巻 47
2. 論文標題 症例 前大脳動脈脳梁下部(A2)の窓形成近位端に発生した未破裂脳動脈瘤の稀な1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 565 ~ 572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.11477/mf.1436203983">https://doi.org/10.11477/mf.1436203983</a>	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 川原 一郎、日宇 健、小野 智恵、原口 渉、牛島 隆二郎、堤 圭介	4. 巻 47
2. 論文標題 症例 Carotid web病変の再考および治療戦略	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 659 ~ 666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204001	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 中村 光流、川原 一郎、近松 元気、大園 恵介、日宇 健、小野 智恵、原口 渉、牛島 隆二郎、堤 圭介	4. 巻 47
2. 論文標題 症例 自然血栓化し再開通を来した後下小脳動脈遠位部の小型破裂瘤の稀な1症例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 647 ~ 652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436203999	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 大園 恵介、牛島 隆二郎、堤 圭介、近松 元気、中村 光流、塩崎 絵理、日宇 健、堀江 信貴、川原 一郎、小野 智恵、原口 渉	4. 巻 47
2. 論文標題 症例 Primary intraventricular hemorrhageで発症した上矢状洞部硬膜動静脈瘻の1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 859 ~ 867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204037	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 中村 光流、牛島 隆二郎、堤 圭介、江端 由穂、日宇 健、近松 元気、塩崎 絵理、森塚 倫也、川原 一郎、小野 智恵、原口 渉	4. 巻 47
2. 論文標題 症例 後下小脳動脈延髄前部の窓形成に発生した紡錘状未破裂脳動脈瘤の稀な1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 991 ~ 997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204059	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 江端 由穂、原口 渉、牛島 隆二郎、堤 圭介、福田 雄高、中村 光流、近松 元気、塩崎 絵理、森塚 倫也、日宇 健、川原 一郎、小野 智恵	4. 巻 47
2. 論文標題 症例 皮質性くも膜下出血に近接する急性期微小皮質梗塞を認めた可逆性脳血管攣縮症候群の1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 1073 ~ 1079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204076	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 佐藤 慧、小野 智恵、川原 一郎、原口 渉、牛島 隆二郎、戸田 啓介、堤 圭介、日宇 健、副島 航介、松尾 彩香、近松 元気、中村 光流、塩崎 絵理、本田 和也、森塚 倫也	4. 巻 47
2. 論文標題 教訓的症例に学ぶシリーズ 確定診断が遅延した金属製パラソルハンガーによる経鼻腔的穿通性脳幹損傷の1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 1193 ~ 1198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.11477/mf.1436204098">https://doi.org/10.11477/mf.1436204098</a>	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 浅野 太郎、堤 圭介、松尾 彩香、森塚 倫也、本田 和也、日宇 健、川原 一郎、小野 智恵、原口 渉、牛島 隆二郎	4. 巻 48
2. 論文標題 症例 脳動脈瘤周囲浮腫の意義-Minor leakを示唆する間接所見の可能性について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 47 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204133	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 川原 一郎、堤 圭介、森塚 倫也、本田 和也、伊藤 健大、松尾 彩香、日宇 健、小野 智慧、原口 涉、牛島 隆二郎	4. 巻 48
2. 論文標題 脳神経外科をとりまく医療・社会環境 脳神経外科領域におけるナースプラクティショナーの存在意義および今後の展望	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 159 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204153	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 重野 晃宏、原口 涉、牛島 隆二郎、堤 圭介、日宇 健、岩永 洋、安 忠輝、本田 涼子、中岡 賢治朗、福田 雄高、小野 智慧、川原 一郎	4. 巻 48
2. 論文標題 症例 長期にわたりTIA様症状の再発を繰り返した"可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS)"の小児例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 131 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204149	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 近松 元気、牛島 隆二郎、堤 圭介、日宇 健、大塚 寛朗、塩崎 絵里、中村 光流、川原 一郎、森塚 倫也、小野 智慧、原口 涉	4. 巻 48
2. 論文標題 症例 異所性右鎖骨下動脈を有する破裂椎骨動脈瘤にコイル塞栓術を行った1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 223 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204166	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 福田 雄高、川原 一郎、小野 智慧、原口 涉、牛島 隆二郎、堤 圭介、松尾 彩香、平山 航輔、佐藤 慧、大園 恵介、副島 航介、森塚 倫也、本田 和也、日宇 健	4. 巻 48
2. 論文標題 症例 未破裂脳動脈瘤の開頭術後、くも膜形成に用いた医療材料へのアレルギー反応に起因すると思われる遅発性脳浮腫を認めた2例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 213 ~ 221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204165	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 Higami S, Ozono K, Ushijima R, Uchida D, Hiu T, Kawahara I, Ono T, Toda K, Tsutsumi K	4. 巻 46 (3)
2. 論文標題 A Case of Segmental Dysgenesis at the Terminal Portion(C1)of the Internal Carotid Artery with an Anomalous Collateral Vessel Containing Plexiform(Twig-like)Networks as a Possible Cause of Intracerebral Hemorrhage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 No Shinkei Geka	6. 最初と最後の頁 235-245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436203710.	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 S, Horie N, Morikawa M, Tateishi Y, Hiu T, Morofuji Y, Izumo T, Hayashi K, Matsuo T	4. 巻 13 (4)
2. 論文標題 Assessment of veins in T2*-weighted MR angiography predicts infarct growth in hyperacute ischemic stroke	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0195554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0195554.	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 Sakai K, Hiu T, Fukuda Y, Ozono K, Honda K, Kawahara I, Ono T, Ushijima R, Toda K, Tsutsumi K	4. 巻 46 (8)
2. 論文標題 A Rare Case of a Ruptured De Novo Aneurysm Arising from the Twig-like Networks of an Anomalous Collateral Artery Associated with Hypoplasia of the M1 Segment of the Middle Cerebral Artery 4 Years after the Rupture of an A1 Aneurysm at the Origin of the Collateral Artery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 No Shinkei Geka	6. 最初と最後の頁 713-722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436203799.	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 Hirayama K, Nakamura H, Yoshimura S, Ozono K, Fukuda Y, Hiu T, Kawahara I, Ono T, Haraguchi W, Ushijima R, Toda K, Tsutsumi K	4. 巻 46 (10)
2. 論文標題 Unruptured Aneurysm Arising from the Proximal End of the Duplicate Origin of the Middle Cerebral Artery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 No Shinkei Geka	6. 最初と最後の頁 901-909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436203837.	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 Kawaguchi Y, Kawahara I, Ozono K, Hiu T, Ono T, Ushijima R, Tsutsumi K	4. 巻 46(10)
2. 論文標題 A Mirror Image of a Tiny Distal Anterior Cerebral Artery Aneurysm that Ruptured	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 No Shinkei Geka	6. 最初と最後の頁 895-900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436203836.	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 Shiozaki E, Hiu T, CHikamatsu G, Nakamura H, Ozono K, Honda K, Moritsuka T, Kawahara I, Ono T, Haraguchi W, Ushijima R, Tsutsumi K	4. 巻 47 (2)
2. 論文標題 A Rare Case of an Unruptured Aneurysm Arising from the Proximal End of the Fenestration of the Cavernous Segment of the Internal Carotid Artery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 No Shinkei Geka	6. 最初と最後の頁 217-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436203921.	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 S, Horie N, Morikawa M, Tateishi Y, Hiu T, Morofuji Y, Izumo T, Hayashi K, Matsuo T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Assessment of veins in T2*-weighted MR angiography predicts infarct growth in hyperacute ischemic stroke.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi S, Horie N, Satoh K, Ishikawa T, Mori T, Maeda H, Fukuda Y, Ishizaka S, Hiu T, Morofuji Y, Izumo T, Nishida N, Matsuo T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Age of donor of human mesenchymal stem cells affects structural and functional recovery after cell therapy following ischaemic stroke.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cereb Blood Flow Metab	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 Takeshi Hiu, Tsuyoshi Izumo, Tsutomu Yoshioka, Shiro Baba, Hiroaki Yokoyama, Isao Shimokawa, Kazuhiko Suyama, Takayuki Matsuo, Izumi Nagata	4. 巻 2(1)
2. 論文標題 The Surgical Management and Histology of Symptomatic Large Extracranial Internal Carotid Artery Aneurysms	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annals of Neurodegenerative Disorders	6. 最初と最後の頁 1024
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi S, Horie N, Hayashi K, Fukuda S, Morofuji Y, Hiu T, Izumo T, Morikawa M, Matsuo T	4. 巻 158 (11)
2. 論文標題 Point-by-point parent artery/sinus obliteration using detachable, pushable, 0.035-inch coils	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Acta Neurochir (Wien)	6. 最初と最後の頁 2089-2094
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 Otsuka H, Fukuda Y, Yoshimura S, Somagawa C, Hiu T, Ono T, Ushijima R, Toda K, Tsutsumi K	4. 巻 44 (6)
2. 論文標題 A Case of Ruptured Internal Carotid-Posterior Communicating Artery Aneurysm Associated with Acute Subdural Hematoma, Extending from the Interhemispheric Space to the Posterior Fossa	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 No Shinkei Geka	6. 最初と最後の頁 517-524
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13件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 日宇 健, 松尾 彩香, 本田 和也, 川原 一郎, 大塚 寛朗, 中道 親昭, 岩永 洋, 小野 智慧, 原口 渉, 牛島 隆二郎, 堤 圭介
2. 発表標題 救急医初動の脳卒中ホットライン -本土及び離島発症急性期脳梗塞に対するdrip/ship/retrieveへの効果-
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第78回学術総会 シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日宇 健, 松尾 彩香, 本田 和也, 川原 一郎, 大塚 寛朗, 中道 親昭, 岩永 洋, 小野 智恵, 原口 渉, 牛島 隆二郎, 堤 圭介
2. 発表標題 救急医と非脳卒中専門医が初動する脳卒中ホットライン：本土及び離島発症急性期脳梗塞に対するdrip/ship/retrieveへの効果
3. 学会等名 第35回NPO法人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 2019年

1. 発表者名 日宇 健, 本田和也, 伊藤 健大, 松尾彩香, 川原一郎, 原口 渉, 小野智恵, 牛島隆二郎, 堤 圭介
2. 発表標題 タスクシフティングを目指した脳卒中診療体制の構築 本土及び離島発症のdrip/ship/retrieveへの効果-
3. 学会等名 第25回日本脳神経外科救急学会 シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日宇 健, 大園 恵介, 川原 一郎, 中道 親昭, 岩永 洋, 本田 和也, 小野 智恵, 牛島 隆二郎, 堤 圭介
2. 発表標題 離島発症の急性期脳梗塞に対する救急航空医療 -Drip/ship/retrieveの経験とその確立に向けた新たな取り組み-
3. 学会等名 第43回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日宇 健, 川原 一郎, 小野 智恵, 堀江 信貴, 出雲 剛, 林 健太郎, 北川 直毅, 陶山 一彦, 上之郷眞木雄, 案田 岳夫, 堤 圭介, 松尾 孝之
2. 発表標題 高齢者破裂脳動脈瘤治療法選択と治療成績の推移 -長崎県くも膜下出血後ろ向き登録研究による検討-
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日宇 健, 川原 一郎, 中道 親昭, 大塚 寛朗, 岩永 洋, 森塚 倫也, 本田 和也, 原口 渉, 小野 智慧, 牛島 隆二郎, 堤 圭介
2. 発表標題 地方都市における急性期脳梗塞診療 - 救命救急医が初期対応する脳卒中ホットラインを活用した新たな試み
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 Takeshi Hiu, Keisuke Ozono, Ichiro Kawahara, Chikaaki Nakamichi, Hiroshi Iwanaga, Kazuya Honda, Tomonori Ono, Ryujiro Ushijima, and Keisuke Tsutsumi
2. 発表標題 Efficacy of Drip, Ship, Retrieve Method by Helicopter Transportation and Teleradiology for Acute Ischemic Stroke in Isolated Islands, Nagasaki Prefecture, Japan
3. 学会等名 13th International Conference on Cerebrovascular Surgery (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 日宇 健, 川原 一郎, 小野 智慧, 堤 圭介, 堀江 信貴, 出雲 剛, 林 健太郎, 北川 直毅, 陶山 一彦, 上之郷眞木雄, 松尾 孝之
2. 発表標題 近年における高齢者破裂脳動脈瘤治療法選択の動向 -長崎くも膜下出血研究会データに基づく後方視的検討-
3. 学会等名 第33回 NPO法人 日本脳神経血管内治療学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 日宇 健, 大園 恵介, 川原 一郎, 本田 和也, 溝田 繁治, 小野 智慧, 牛島 隆二郎, 堤 圭介
2. 発表標題 DOAC服用中に発症する脳内出血の臨床的特徴
3. 学会等名 第60回 日本脳循環代謝学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 日宇 健, 福田 雄高, 中道 親昭, 岩永 洋, 日宇 宏之, 小野 智慧, 牛島 隆二郎, 戸田 啓介, 堤 圭介
2. 発表標題 Teleradiologyとヘリ搬送を活用したhub & spoke型networkの構築 -遠隔地発症例へのdrip/ship/retrieve法-
3. 学会等名 第41回日本脳卒中学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 日宇 健, 佐藤 慧, 中道 親昭, 岩永 洋, 日宇 宏之, 小野 智慧, 牛島 隆二郎, 戸田 啓介, 堤 圭介
2. 発表標題 遠隔地発症急性期脳梗塞に対する24時間体制下のヘリ搬送システムによるdrip/ship/retrieve法の最新事情と展望
3. 学会等名 第32回日本脳神経血管内治療学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 日宇 健, 松永裕希, 福田雄高, 平山航輔, 吉村正太, 杉川知香, 佐藤 慧, 小野智慧, 牛島隆二郎, 戸田啓介, 堤 圭介
2. 発表標題 Twig-like networkを伴う中大脳動脈主幹部 (M1) 形成不全 頭蓋内出血で発症する病態の多様性について
3. 学会等名 第59回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 日宇 健, 佐藤 慧, 中道 親昭, 岩永 洋, 日宇 宏之, 小野 智慧, 牛島 隆二郎, 戸田 啓介, 堤 圭介
2. 発表標題 24時間体制下のヘリ搬送システムによるdrip/ship/retrieve法の最新事情と展望 遠隔地で発症する急性期脳梗塞例を中心に
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第75回学術総会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔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	堀江 信貴  (HORIE Nobutaka)  (70380912)	長崎大学・病院(医学系)・講師   (17301)	
研究 分担者	松尾 孝之  (MATSUO Takayuki)  (00274655)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授   (17301)	