

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04126

研究課題名（和文）脳出血の予後改善を企図した脂溶性ビタミン類強化補給の効果検証

研究課題名（英文）Investigations of the effects of supplementation of lipophilic vitamins aiming to improve prognosis of intracerebral hemorrhage

研究代表者

香月 博志（KATSUKI, Hiroshi）

熊本大学・大学院生命科学研究部（薬）・教授

研究者番号：40240733

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）：本研究ではマウス脳出血モデルを用いて、脂溶性ビタミンであるビタミンAあるいはその類縁体を連日経口投与すると運動機能改善効果と神経細胞保護効果が得られることを示した。また、ラット培養脳組織切片を用いてビタミンA類縁体の作用メカニズムの一端を明らかにした。同じく脂溶性ビタミンであるビタミンK同族体についても脳出血誘発後の運動機能障害を軽減する効果を見出した一方、ビタミンK同族体は脳組織保護の観点においてビタミンA類縁体とは異なる作用特性を示すことも見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、十分な治療法の確立されていない脳出血（出血性脳卒中）に対して脂溶性ビタミン類の強化補給が有効である可能性を提示しており、脳病理の制御に立脚した新たな栄養学的管理法の提案につながるものである。脳出血を適応疾患とする医薬品の開発は世界的に見ても遅々として進んでいないが、本研究の成果を契機として脳卒中後のケアにおける積極的な栄養管理・強化補給の概念が確立されれば、医薬品に依存しない新たな医療介入法を提供できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, daily oral administration of vitamin A or its derivative was found to produce beneficial effects with respect to motor function recovery and neuroprotection in a mouse model of intracerebral hemorrhage. Additionally, signaling mechanisms involved in these actions of vitamin A derivatives were analyzed in rat organotypic brain slice cultures. A vitamin K homolog was also found to alleviate motor dysfunction associated with intracerebral hemorrhage, with a pharmacological profile distinct from vitamin A derivatives in terms of brain tissue protection.

研究分野：神経薬理学

キーワード：脳神経疾患 脳卒中 脂溶性ビタミン

1. 研究開始当初の背景

脳血管疾患は本邦の死因の第4位に位置し、発症後に生存した場合も運動機能や認知機能などに後遺症の残る率の高い疾患群である。なかでも脳血管の破綻を引き金とする脳出血は、高血圧治療の進歩に伴って患者数が1970年代以降減少してきたが、人口の高齢化とともに患者数は再び増加に転じており、国内推計患者数は10万人を超える。脳浮腫を抑止する浸透圧調節薬（脳卒中ガイドライン2019における推奨度C）を除き、脳出血に伴う脳組織傷害そのものを軽減できる内科的治療法は存在しないため、病理形成機序の解明およびそれを踏まえた有効な治療法の開拓・医薬品の開発が急務である。しかし、医薬品開発は有効性の証明と安全性担保の観点から高いハードルの設定された複数段階の非臨床・臨床試験を経るため、成功率が低い上に多くの年月を要することから、薬物治療以外の選択肢についての検証も進めていく必要がある。有力な非薬物療法の一つが栄養学的管理であるが、現状の手法は生命維持に直結する熱量補給や体液平衡維持を主眼とするものであり、脳組織病理の積極的な改善を企図した栄養学的検討はほとんど行われていない。

研究代表者はこれまで、ラット/マウス in vivo 病態モデルおよびラット培養脳組織切片を用いて、脳出血の病理形成機序の解析と神経保護を基盤とする治療候補化合物の探索を進めてきた。その過程で、末梢血から脳組織内への好中球や単球/マクロファージの動員と脳組織内に常在するミクログリアの活性化による脳内の炎症応答が脳出血後の病理形成過程において中心的役割を担うこと、またそのような脳内炎症応答が神経軸索路の損傷と神経細胞の脱落を拡大することで脳出血の予後不良につながることを示してきた()。さらに、そのような病理形成過程の鍵となる事象を抑制する種々の薬物が脳出血後の運動機能障害を軽減することなどを報告している()。これらの背景を踏まえて本研究では、栄養学的管理の範疇で利用できる食事性成分の中でも特に薬理的効能の期待される化合物群を活用することで、脳出血の病理進行の抑止と予後の改善に資する実践的な治療介入法の確立が可能なのではないかとの仮説を立て、その実証を目指すこととした(図1)。

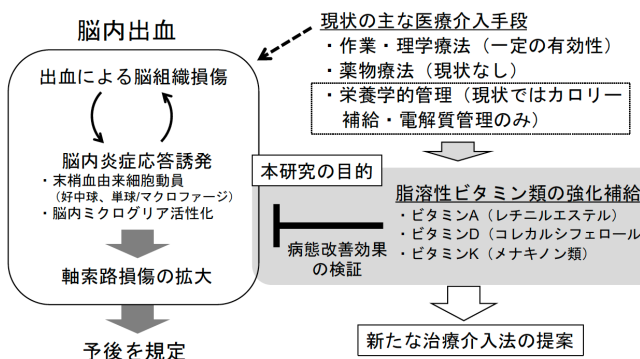


図1. 本研究の概要

2. 研究の目的

有効な治療法の確立されていない脳出血に対し、脂溶性ビタミン類の強化補給が有効である可能性を検証するとともに、それらビタミン類の脳病理制御効果の機序を解明することを一義的な目的とした。研究代表者は、ビタミンAに由来・関連する全トランスレチノイン酸やレチノイン酸受容体(RAR)作動薬を経口投与することでマウス脳出血モデルの病態が改善されること()や、活性型ビタミンD₃がミクログリア系細胞株の炎症応答を抑制すること()などを既に報告している。本研究は、これらの成果を手掛かりとして脂溶性ビタミン類(ビタミンA、DおよびK)関連化合物の作用を多角的に検証し、これまで断片的であった知見の補完・補強を進め、脳病理制御に立脚した脳出血病態の栄養学的管理法の提案を目指した。

3. 研究の方法

(1) In vivo 脳出血病態モデルを用いた解析：研究代表者らが確立したマウスの実験的内包出血モデルを用いた()。ICR系マウス脳内の内包領域(皮質脊髄路を含む軸索線維束)に近接する線条体内にコラゲナーゼ溶液を微量投与して出血を誘発した。脂溶性ビタミン類および関連化合物はいずれも、コラゲナーゼ脳内投与の3時間後に初回の経口投与を行い、その後24時間間隔でさらに2回経口投与した。出血誘発後の運動機能障害は、研究代表者らが従前より用いている改変型ビーム歩行試験および標準化された四肢の随意運動試験を用いて評価した()。脳組織の病理解析では、特異的マーカーの免疫組織化学に基づく細胞種(ニューロン、好中球、ミクログリア/マクロファージ)毎の量的・質的変化の検討、およびneurofilament-Hやミエリン塩基性タンパク質等の免疫組織化学に基づく軸索の構造・機能障害の程度の評価を行った。また、脳内炎症応答の指標として炎症性サイトカイン・ケモカインの発現変化を定量的PCRにより評価した。

(2) 培養脳組織切片を用いた解析：研究代表者らの既報に基づき、生後2~3日齢のWistar系ラット脳半球の冠状切片より大脳皮質と線条体を含む組織片を作成し、多孔質膜上に静置して10日間程度培養維持したものをを用いた()。脳出血病理を模倣する条件として血中プロテアーゼであるトロンピンを添加し、48~72時間後に誘導される遅延性神経細胞死を propidium

iodide の蛍光強度を指標として定量した。また、組織内の炎症性サイトカインの発現変化を定量的 PCR により評価した。

4. 研究成果

(1) マウス脳出血病態モデルにおけるビタミン A および関連化合物の作用解析：まず、マウス *in vivo* 脳出血モデルに対するビタミン A (パルミチン酸レチノール) の効果を検証した。ビタミン A の経口投与量 (25 mg/kg) は、通常摂餌における摂取量の約 20 倍になるように設定した。脳出血を誘発したマウスでは、ビーム歩行試験における後肢の踏み外し率の増加、および四肢の随意運動試験における障害スコアの増大に示される著明な運動機能障害を呈した。これに対して、ビタミン A 投与群のマウスでは対照群と比較して運動機能障害が有意に軽減された。出血誘発 3 日後の脳組織を回収し、免疫組織化学による脳組織病理の検証を行ったところ、ビタミン A は血腫中心部における残存神経細胞数を軽度ではあるものの有意に増加させることが明らかになった。一方で、血腫周縁部における活性化型ミクログリア・マクロファージおよび活性化型アストロサイトについてはビタミン A 投与による影響は認められなかった。

ビタミン A に一定の治療効果が認められたものの、その程度が比較的軽度であったため、次にビタミン A 関連化合物である非環式レチノイド (ペレチノイン) に着目した。非環式レチノイドは化学的安定性に優れたビタミン A 誘導体であり、肝癌治療薬候補として非臨床および臨床での検討が行われている () が、中枢神経系に対する作用についてはこれまで不明であった。肝癌動物モデルで効果が認められている用量 (40 mg/kg) を用いて、非環式レチノイドをマウス脳出血病態モデルに経口投与したところ、脳出血に伴う運動機能障害が有意に軽減された (図 2)。また非環式レチノイド投与群では、出血誘発 3 日後の脳組織において血腫中心部の残存神経細胞数の増加、および血腫周縁部の活性化型ミクログリア・マクロファージの減少が認められた。

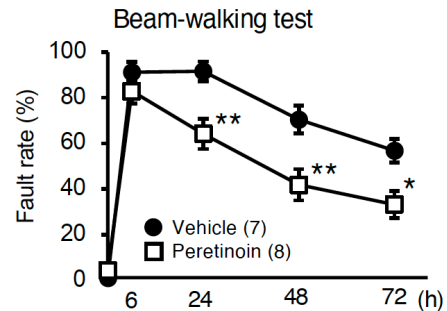


図 2. 脳出血に伴う運動機能障害に対する非環式レチノイドの効果。グラフはビーム歩行試験における後肢の踏み外し率を示す。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. Vehicle (two-way ANOVA followed by Bonferroni test).

(2) マウス脳出血病態モデルにおけるビタミン D の作用解析：ビタミン A の作用の検討と並行して、脳出血病態に対するビタミン D (コレカルシフェロール) の効果についても検証を行った。ビタミン D の経口投与量 (0.1 mg/kg) は、通常摂餌における摂取量の約 10 倍になるように設定したが、検討した投与条件下において脳出血誘発後の運動機能障害や脳組織病理変化に対する著明な効果は認められなかったため、それ以上の検討は実施しなかった。なお、本研究の遂行期間中に、ビタミン D がマウス脳出血病態モデルに対して治療効果を発揮するとの知見が他グループによって報告されており (), 投与条件の設定や解析指標の変更などによりビタミン D の有益な効果を捉えられる余地はあるものと推察される。

(3) 培養脳組織切片におけるビタミン A および関連化合物の作用解析：*In vivo* での知見を踏まえて、培養脳組織切片を用いてビタミン A 関連化合物の脳組織保護効果の機序解析を行った。ラット大脳皮質-線条体の培養組織切片にトロンピンを処置すると、大脳皮質領域における細胞死と線条体領域の著明な萎縮が誘導された。これらの病理変化は、ビタミン A (レチノール; 20 - 50 μ M)、非環式レチノイド (10 - 50 μ M)、合成 RAR アゴニストの Am80 (0.3 - 1 μ M) によって濃度依存的に抑制された (図 3)。また、これらビタミン A 関連化合物の脳組織保護効果は、RAR 拮抗薬である LE540 によって遮断された。非環式レチノイドおよび Am80 の作用機序についてさらに解析を進めたところ、これらレチノイドの脳組織保護効果はプロテインキナーゼ A の選択的阻害薬である KT5720 の共処置によって抑制された。また、トロンピンによる線条体組織萎縮が NF- κ B の活性化を介することから、炎症性サイトカインである TNF の mRNA 発現量について解析したところ、トロンピン処置によって誘導される TNF mRNA の発現増大は非環式レチノイドによって有意に抑制された。これらのことから、ビタミン A 関連化合物は複数のシグナル伝達系に影響を及ぼすことによって脳組織保護効果を発揮することが示唆された。

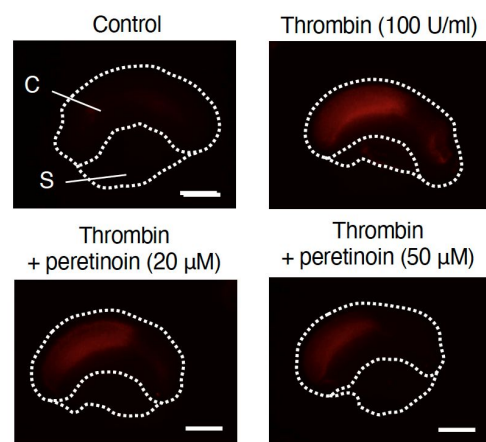


図 3. トロンピンによるラット培養脳組織切片の傷害に対する非環式レチノイドの効果の典型例。大脳皮質(C)の傷害は propidium iodide の蛍光、線条体(S)の傷害は組織の萎縮によって示される。スケールバー = 1 mm.

(4) マウス脳出血病態モデルにおけるビタミン K 同族体の作用解析：ビタミン A 群やビタミン D 群の強化補給を試みる場合、過剰症として知られる急性毒性の懸念が払拭し難いという問題がある。一方で、ビタミン K 群化合物は、脂溶性ビタミンでありながらも過剰症を引き起こさない（ヒトでの耐容上限量は設定されておらず、また動物に一日所要量の 500 倍を投与しても毒性が認められない）という特徴があり、強化補給の用途に適している。加えて、ビタミン K 同族体の一種であるメナキノン-4 は、抗炎症作用や核内受容体 SXR を介した転写制御機能などの多様な作用が見出されている（ ）が、中枢神経系に対する作用については知見が乏しい。そこで、マウス in vivo 脳出血モデルに対するメナキノン-4 の効果について検証した。メナキノン-4 (200 mg/kg) を経口投与した群では、対照群と比較して有意な運動機能の改善が認められた。そこで、出血誘発 3 日後の脳組織について免疫組織化学に基づく病理変化の解析を行ったところ、血腫中心部の残存神経細胞数、血腫周縁部の活性化型ミクログリア・マクロファージ数および活性化型アストロサイト数に対してメナキノン-4 の有意な効果は認められなかった。一方、neurofilament-H およびミエリン塩基性タンパク質に対する免疫組織化学に基づき、出血誘発 24 および 72 時間後における内包領域の神経軸索および髄鞘構造の損傷レベルを評価したところ、メナキノン-4 は神経軸索の損傷を有意に抑制し、髄鞘の損傷についても抑制する傾向を示した。以上の結果から、メナキノン-4 は大脳皮質から脊髄に投射する軸索線維束の健全性を維持することによって脳出血発症後の運動機能障害を軽減することが示唆された。

(5) In vivo 脳出血病態モデルにおける Nurr1 リガンドの作用解析：脂溶性ビタミン類強化補給の効果検証と並行して、核内受容体 Nurr1 に対するリガンドの作用の解析を進めた。RAR と同じく核内受容体スーパーファミリーに属する Nurr1 には、不飽和脂肪酸（ビタミン A やビタミン K と同様に不飽和炭化水素鎖を持つ必須栄養素）やその代謝により生成するプロスタグランジン類の一部がリガンドとして結合することが近年報告されている（ ）。また、研究代表者は Nurr1 リガンドとしての性質を有する抗マalaria薬のアモジアキンがマウス脳出血病態モデルに対して治療効果を発揮することを報告している（ ）。本研究では、アモジアキンとは基本構造の異なる合成 Nurr1 リガンドである C-DIM12 の作用について検討を行った。C-DIM12 (50 - 100 mg/kg) は、脳出血誘発後のマウスの運動機能障害を有意に抑制し、血腫中心部の残存神経細胞数の増加、血腫周縁部の軸索輸送障害の軽減、および内包領域の軸索線維束構造の維持といった神経保護効果を示した。また、血腫周縁部の活性化型ミクログリア・マクロファージの増加を抑制するとともに、IL-6 や誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) などの炎症促進性因子の mRNA 発現増大を著明に抑制した（図 4）。

(6) まとめ：本研究では、ビタミン A およびその誘導体が脳出血病態の改善に有効であることを示すと同時に、その脳組織保護効果の機序の一端を明らかにした。また、ビタミン K 同族体がビタミン A 関連化合物とは異なる作用プロファイルをもって脳出血病態に対する予後改善効果をもたらすことを示した。さらにこれらと関連して、核内受容体 Nurr1 が脳出血病態の制御において重要な標的分子である可能性を支持する知見を得た。本研究の成果は、十分な治療法の確立されていない脳出血に対して脂溶性ビタミン類の強化補給が有効である可能性を示しており、脳病理制御に立脚した脳出血病態の新たな栄養学的管理法の提案につながるものと言える。

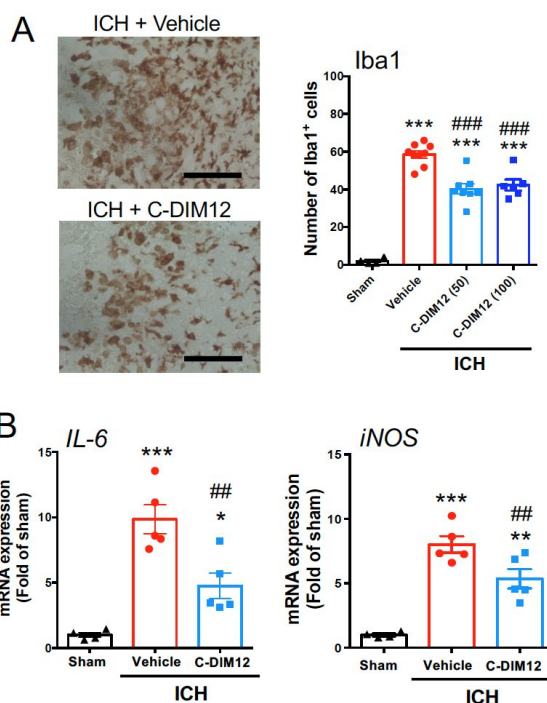


図 4. 脳出血に伴う脳内炎症応答に対する C-DIM12 の効果。(A) 出血誘発 3 日後の Iba1 免疫組織化学の典型例、および各処置群の活性化型 Iba1 陽性細胞（ミクログリア・マクロファージ）数の定量結果。スケールバー = 100 μ m。(B) 出血誘発 6 時間後の脳組織内 IL-6 mRNA および iNOS mRNA 発現量に対する C-DIM12 (50 mg/kg) の効果。*** $p < 0.001$ vs. Sham; ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ vs. ICH + Vehicle (one-way ANOVA followed by Tukey test).

<引用文献>

- Katsuki H and Hijioka M. Biol Pharm Bull. 40:564-568, 2017
- Anan J et al. J Neurosci Res. 92:1024-1034, 2014
- Hijioka M et al. J Pharmacol Exp Ther. 360:399-408, 2017
- Matsushita H et al. J Cereb Blood Flow Metab. 31:222-234, 2011

Matsushita H et al. *Eur J. Pharmacol.* 683:125-131, 2012
Dulla YA et al. *Neurochem Res.* 41:2848-2858, 2016
Matsushita H et al. *PLoS One.* 8:e67691, 2013
Fujimoto S et al. *Neurobiol Dis.* 22:130-142, 2006
Nishimura N et al. *BMC Cancer* 18:1164, 2018
Liu J et al. *Stroke* 53:2058-2068, 2022
Shearer MJ and Okano T. *Annu Rev Nutr.* 38:127-151, 2018
Jang Y et al. *Exp Mol Med.* 53:19-29, 2021
Kinoshita K et al. *J Neuroimmunol.* 330:48-54, 2019

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Suzuki K, Koyama H, Nakamura N, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Ishii H, Zhang MR, Kawamura K, Minamimoto T, Nagai Y, Katsuki H, Kimura T, Kimura N, Ichise M, Kato T, Ito K, Suzuki M.	4. 巻 85
2. 論文標題 11C-Labeling of acyclic retinoid peretinoin by rapid C-[11C]methylation to disclose novel brain permeability and central nervous system activities hidden in antitumor agent.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem Lett.	6. 最初と最後の頁 129212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2023.129212	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 Atef Y, Kinoshita K, Ichihara Y, Ushida K, Kurauchi Y, Seki T, Katsuki H.	4. 巻 45
2. 論文標題 Distinct Pharmacological Profiles of Monosulfide and Trisulfide in an Experimental Model of Intracerebral Hemorrhage in Mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 1699-1705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00541	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 Kinoshita K, Yoshimizu A, Ichihara Y, Ushida K, Kotani S, Kurauchi Y, Seki T, Katsuki H.	4. 巻 12
2. 論文標題 A Nurr1 ligand C-DIM12 attenuates brain inflammation and improves functional recovery after intracerebral hemorrhage in mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 11009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-15178-7	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 Kinoshita K, Chung KK, Katsuki H, Arai K.	4. 巻 17
2. 論文標題 Therapeutic potential of prophylactic exercise for intracerebral hemorrhage.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neural Regen Res.	6. 最初と最後の頁 1484-1485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/1673-5374.330606	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 Yoshimizu A, Kinoshita K, Ichihara Y, Kurauchi Y, Seki T, Katsuki H.	4. 巻 362
2. 論文標題 Hydroxychloroquine improves motor function and affords neuroprotection without inhibition of inflammation and autophagy in mice after intracerebral hemorrhage.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neuroimmunol.	6. 最初と最後の頁 577786
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2021.577786	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 Ohtomo R, Ishikawa H, Kinoshita K, Chung KK, Hamanaka G, Ohtomo G, Takase H, Wrann CD, Katsuki H, Iwata A, Lok J, Lo EH, Arai K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Treadmill Exercise During Cerebral Hypoperfusion Has Only Limited Effects on Cognitive Function in Middle-Aged Subcortical Ischemic Vascular Dementia Mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Aging Neurosci.	6. 最初と最後の頁 756537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2021.756537	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 Katsuki H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Nuclear receptors of NR1 and NR4 subfamilies in the regulation of microglial functions and pathology.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacol Res Perspect.	6. 最初と最後の頁 e00766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prp2.766	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 Matsumoto K, Kinoshita K, Hijioka M, Kurauchi Y, Hisatsune A, Seki T, Masuda T, Ohtsuki S, Katsuki H.	4. 巻 170
2. 論文標題 Nicotine promotes angiogenesis in mouse brain after intracerebral hemorrhage.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 284-294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.07.003	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 Kinoshita K, Hamanaka G, Ohtomo R, Takase H, Chung KK, Lok J, Lo EH, Katsuki H, Arai K.	4. 巻 52
2. 論文標題 Mature Adult Mice With Exercise-Preconditioning Show Better Recovery After Intracerebral Hemorrhage.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 1861-1865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.120.032201	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 Kinoshita K, Ohtomo R, Takase H, Hamanaka G, Chung KK, Lok J, Katsuki H, Arai K.	4. 巻 735
2. 論文標題 Different responses after intracerebral hemorrhage between young and early middle-aged mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci Lett.	6. 最初と最後の頁 135249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135249	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 Hijioka M, Futokoro R, Ohto-Nakanishi T, Nakanishi H, Katsuki H, Kitamura Y.	4. 巻 85
2. 論文標題 Microglia-released leukotriene B4 promotes neutrophil infiltration and microglial activation following intracerebral hemorrhage.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int Immunopharmacol.	6. 最初と最後の頁 106678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.intimp.2020.106678	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 Ohtomo R, Kinoshita K, Ohtomo G, Takase H, Hamanaka G, Washida K, Islam MR, Wrann CD, Katsuki H, Iwata A, Lok J, Lo EH, Arai K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Treadmill Exercise Suppresses Cognitive Decline and Increases White Matter Oligodendrocyte Precursor Cells in a Mouse Model of Prolonged Cerebral Hypoperfusion.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transl Stroke Res.	6. 最初と最後の頁 496-502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12975-019-00734-7	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 Matsumoto K, Kinoshita K, Yoshimizu A, Kurauchi Y, Hisatsune A, Seki T, Katsuki H.	4. 巻 342
2. 論文標題 Laquinimod and 3,3'-diindolylemethane alleviate neuropathological events and neurological deficits in a mouse model of intracerebral hemorrhage.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neuroimmunol.	6. 最初と最後の頁 577195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2020.577195	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35件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Atef Yara, 木下 慶大, 市原 侑晟, 牛田 啓介, 倉内 祐樹, 関 貴弘, 香月 博志
2. 発表標題 マウス脳内出血病態に対するモノスルフィドおよびトリスルフィドの作用
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中西咲乃, 倉内祐樹, 関貴弘, 木村泰之, 鈴木正昭, 鈴木恵一, 古山浩子, 影近弘之, 香月博志
2. 発表標題 In vitro脳内出血病理モデルにおけるレチノイドの組織保護効果の機序
3. 学会等名 第75回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下 慶大, 倉内 祐樹, 関 貴弘, 香月 博志
2. 発表標題 脳内出血モデルマウスにおけるSmall Ubiquitin-like Modifier (SUMO)-2/3化修飾の役割
3. 学会等名 第65回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下 慶大, 吉水 文香, 小谷 俊介, 倉内 祐樹, 関 貴弘, 香月 博志
2. 発表標題 マウス脳内出血病態に対するNurr1リガンドの効果比較
3. 学会等名 第64回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中西 咲乃, 倉内 祐樹, 関 貴弘, 木村 泰之, 鈴木 正昭, 鈴木 恵一, 古山 浩子, 香月 博志
2. 発表標題 In vitro脳内出血病理モデルに対するレチノイドの組織保護効果
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉水 文香, 木下 慶大, 松本 倅政, 倉内 祐樹, 関 貴弘, 香月 博志
2. 発表標題 マウス脳内出血病態に対するヒドロキシクロロキンの作用
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木下 慶大, 吉水 文香, 小谷 俊介, 倉内 祐樹, 関 貴弘, 香月 博志
2. 発表標題 マウス脳内出血病態に対するNurr1作動薬の作用比較
3. 学会等名 第73回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 香月博志、木下慶大、吉水文香、小谷俊介、倉内祐樹、関貴弘
2. 発表標題 マウス脳出血病態に対するNurr1リガンドの作用比較
3. 学会等名 日本レチノイド研究会第31回学術集会
4. 発表年 2020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
研究協力者	倉内 祐樹 (KURAUCHI Yuki)		

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	Massachusetts General Hospital		