

令和 5 年 10 月 26 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09366

研究課題名(和文) 主幹動脈閉塞性脳梗塞に対する血管内治療を用いた新たな側副血行賦活化治療の開発

研究課題名(英文) Novel interventional therapy improves collateral development and outcome after stroke

研究代表者

三木 一徳 (Miki, Kazunori)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：00536823

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々は内皮細胞に発現するスフィンゴシン1リン酸受容体1(S1PR1)がシアストレスを感知し、その下流のシグナリングを誘導すること、S1P1 選択的作動薬であるSEW2871を脳梗塞モデルマウスや慢性低灌流モデルマウスに投与し、脳軟膜動脈ヘリモデリング効果がマウスの脳軟膜動脈を発達させること、脳血流の改善、脳梗塞体積の減少、神経所見の改善を認めること、eNOSリン酸化やBBBの再構築、炎症抑制などが関与することを明らかにした。現在は血管内皮細胞を直接ターゲットとして S1P1R遺伝子発現を抑制する microRNAを開発し、S1P1Rの発現と脳血流や梗塞体積の関係との解析を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳梗塞治療として再開通療法と同時に、脳血流の低下を防ぎ、いかに梗塞に陥らせないかという治療戦略は重要であり、多くの脳梗塞症例に適応しうる。実際に我々は脳表の動脈新生の発達したヒト脳梗塞で梗塞体積が少なく、機能予後が良好であること確認してきた。成体脳であっても脳梗塞後に新たな血管が形成される現象が認められ、特に血管内皮細胞だけでなく平滑筋、基底膜よりなる大口径の機能動脈のリモデリングを意味する Arteriogenesis (動脈新生)が制御できれば、脳主幹動脈閉塞の場合に側副血行路を介した脳血流の保持が可能となるため動脈新生の発達を促す方法の開発が期待されているが、未だ開発されていない。

研究成果の概要(英文)：Collateral glows after acute ischemic stroke are triggered by shear stress, and sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1PR1) on endothelial cells was reported to sense shear stress and transduce its signaling pathways. We investigated the effect of an S1P1-selective agonist (SEW2871) on leptomeningeal collateral arteries in acute stroke model. Neurological functions, leptomeningeal arteries, and infarct volume were compared after treatment. S1P1 expression in endothelial cells was increased after CCAO and pMCAO. The number of leptomeningeal collateral arteries was significantly increased, and neurological outcome improved. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) phosphorylation and the expression of tight junction proteins was increased in the SEW2871 group. S1PR1 selective agonist has a role in promoting collateral growth and preventing of ischemic damage and neurological dysfunction after subsequent stroke in patients with intracranial major artery stenosis or occlusion.

研究分野：脳血管障害

キーワード：脳動脈新生 脳血管障害 arteriogenesis スフィンゴシン1リン酸受容体1 microRNA

様式 F - 19 - 2

1. 研究開始当初の背景

脳梗塞は、世界中で主要な死因となる病気である。近年脳梗塞の治療においては、血栓溶解療法や血管内治療が著しい進歩を遂げているものの、時間的制約を始めとした厳格な適応条件があるため、全ての症例において適応になるわけではない。そのため、幅広い患者において適応となりうる新規脳梗塞治療薬の開発が望まれている。特に重篤な後遺症を残す中大脳動脈近位部閉塞時には、脳軟膜動脈の既存の吻合を介した前および後大脳動脈からの側副結構路の発達知られている。動脈の閉塞や高度狭窄が起こると、既存の細動脈が血流を再分布させようとし、血流豊富な部位と血流が低下した部位をつなぐ細動脈にシアストレスが生じ、側副血行路の発達につながる。側副血行路の良好な発達は梗塞体積の減少や予後改善につながるがヒトにおいて報告されているが、これらを発達させるための有効な治療介入はまだ開発されていない。

2. 研究の目的

スフィンゴ脂質の一種である S1P は S1P1～S1P5 までの 5 つの受容体に結合することで様々な生理作用を発揮する。S1P1 は細胞の増加や遊走、血管の拡張につながる事が知られている。」 S1P1 は神経細胞、グリア細胞、血管内皮細胞に存在するがその発現レベルは病態により変化する。脳梗塞においては S1P1 制御薬である FTY720 が神経細胞に対し保護的であることが報告されたが、血管内皮細胞に対する効果については知られていない。一方近年、血管内皮細胞に存在する S1P1 がシアストレスを感知しその下流のシグナリングを誘導することが報告された。我々は、脳梗塞急性期における S1P1 の発現の変化、および S1P1 選択的作動薬 SEW2871 投与による脳軟膜動脈への作用について検証した。

3. 研究の方法

使用動物及び虚血手術

C57Bl/6 マウス雄 10～14 週齢 (23～30g) を用いて脳軟膜動脈においてズリ応力を増加させるモデルとして知られる慢性低灌流モデルを作成した。動物を 2%イソフルレンにより十分に麻酔した後に、頸部の皮膚を膚切開し、左総頸動脈を結紮することで作成した。非虚血群は頸部の切開のみを行い、総頸動脈の結紮は行わなかった。脳梗塞に対する治療効果を検討するために用いた中大脳動脈閉塞モデルは動物を 2%イソフルレンにより十分に麻酔した後に、側頭部を開頭し、中大脳動脈水平部遠位部を直達的に電気焼灼することで作成した。

薬物投与

S1PR1 を薬理的に制御することでの脳血管拡張作用を検討する目的で、S1PR1 選択的作動薬 (SEW2871) 及び S1PR1 拮抗薬 (VPC23019) を用いてマウスをランダムに以下の群に割り付けた。

偽手術 + 溶媒投与群 (偽手術群)

慢性低灌流手術 + 溶媒投与群 (対照群)

慢性低灌流手術 + SEW2871 投与群 (SEW 群)

慢性低灌流手術 + SEW2871 + VPC23019 投与群 (SEW+VPC 群)

溶媒及び薬物は手術一時間後より 7 日間投与を行った。脳血流、手術 14 日後の脳軟膜動脈の実体顕微鏡による観察、及び組織学的検討を行った。また局所脳虚血に対する保護効果を検討する目的で治療終了 7 日後に中大脳動脈永久閉塞モデルを作成し、梗塞体積評価、行動機能評価を行った。

皮質血流(CBF)の測定

Laser-Doppler 血流計のプローベを頭蓋骨に固定し、中大脳動脈と前大脳動脈の境界部の脳血流量を虚血手術直前、直後、1 日後、4 日後、7 日後、14 日後に測定した。脳血流は虚血直前の血流量に対する比率で評価した。

Latex-perfusion 法による脳表血管の評価

ラテックスと墨汁と生理食塩水を混合し翼状針を用いて左室から 150mmHg の圧で 0.5ml 注入し、その後マウス脳を摘出しザンボ二固定液に入れ、脳表血管を顕微鏡で観察した。

免疫組織学的検討及び梗塞体積評価

定められた観察期間後に、動物はジエチルエーテルで深く麻酔し、4%パラホルムアルデヒドにて還流固定を行った。大脳を、3mm 間隔の 3 スライスで冠状断に分割した。20%スクロース液にて浸透させた後に凍結し、それぞれの切片を 20 μ m に薄切した。20 μ m 切片は以下の免疫染色に使用した。分裂細胞を検出するために、凍結切片に対し Ki67 抗体、血管径の評価のために -SMA 抗体を使用し、DAB(diaminobenzidine)色素にて発色させた。また、蛍光免疫二重染色を S1PR1 と血管内皮細胞(CD31)に対する抗体で行い、共焦点レーザー顕微鏡にて観察した。中大脳動脈永久閉塞手術後の梗塞体積評価は手術 7 日後の凍結切片を 200 μ m 間隔で 8 切片クレシルバイオレット染色を行い、梗塞体積を対側半球との比で定量した。

細胞はマウス脳神経細胞(Neuro-2a)およびマウス脳血管内皮細胞(b End.3)を用いて、in vitro における虚血モデルである oxygen-and-glucose-deprived (OGD) 負荷を行った。

細胞または脳虚血組織から Isogen により RNA を抽出し taqman 法により RT-PCR を行った。採血は下大静脈から行い、脳虚血組織から抽出した蛋白は 10%または 5-20%ポリアクリルアミドゲルで電気泳動し、PVDF 膜へ転写して Western blot を行った。

行動機能評価

中大脳動脈閉塞後、全ての動物は観察期間に盲検法により行動評価解析を行った。

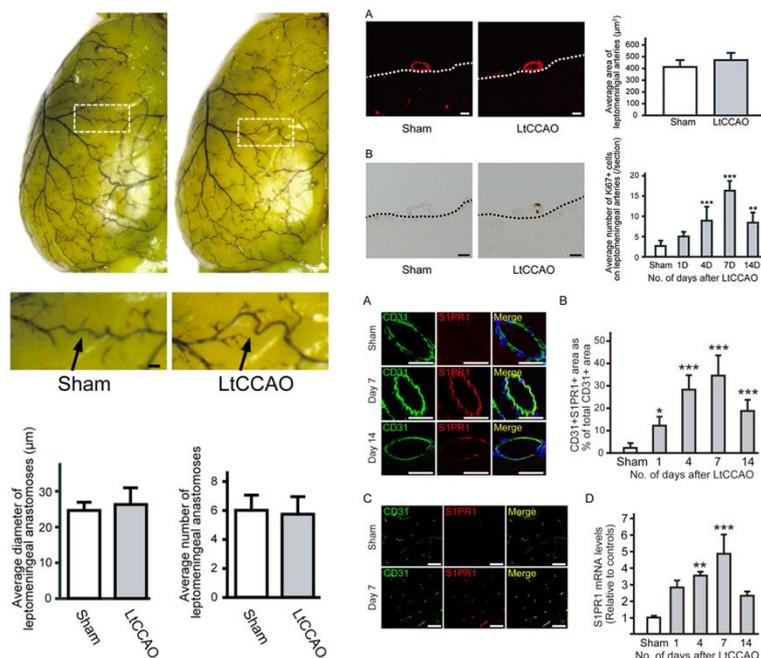
EBST(elevated body swing test) : 片側の運動麻痺の検査法で、病変と対側(右)へ体幹を屈曲する割合を手術前、手術 1 時間後、24 時間後、4 日後、7 日後に経時的に計測した。

また手術 24 時間後に神経学的スコア(0 点: 運動機能正常、1 点: 尾を持ち上げると脳虚血と反対側の体幹と前足を屈曲する、2 点: 尾を持ち上げると脳虚血と反対側に回りながら歩く、3 点: 通常でも脳虚血と反対側に傾いている、4 点: 自発運動消失)で運動機能を評価した。

4. 研究成果

CCAO モデルによる側副血管発達、分裂細胞、S1PR1 発現の経時的検討

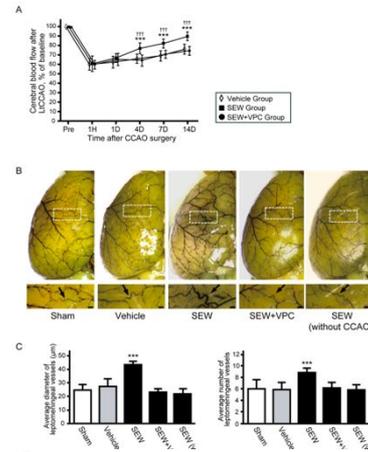
左総頸動脈結紮モデルにおいて同側大脳半球の皮質血流(CBF)が閉塞前と比較して $61.7 \pm 5.8\%$ に低下した。手術後の虚血側脳軟膜動脈において、Ki67陽性細胞は偽手術 (2.6 ± 1.4 , per section)と比較し、4日後 (9.0 ± 3.4 , $P < 0.001$), 7日後 (16.5 ± 2.3 , $P < 0.001$), and 14日後 (8.5 ± 2.6 , $P < 0.01$)で増加していた。S1PR1の血管内皮細胞における発現は虚血側で偽手術 ($3.0\% \pm 1.6\%$, per vessel)と比較して4日後 ($28.4\% \pm 6.3\%$), 7日後 ($34.5\% \pm 9.2\%$), and 14日後 ($19.4\% \pm 4.3\%$)で有意に増加していた。非虚血側ではその増加は認めなかった。



S1PR1 制御薬の投与による軟膜動脈発達に与える影響

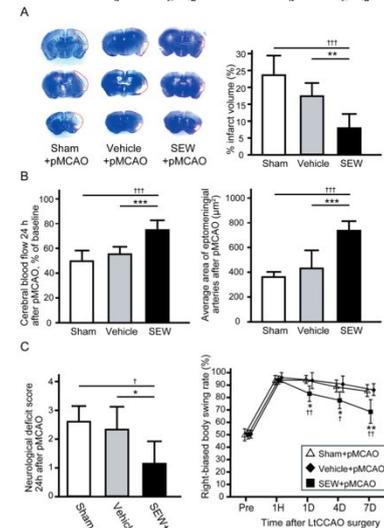
SEW 群では左総頸動脈結紮術 4、7、14 日後の皮質血流が対照群、偽手術群と比べ有意に高かった ($P < 0.001$)。

Latex-perfusion 法による脳表血管の解析では対照群と比べて SEW 群虚血側で有意な血管拡張 ($42.9 \pm 2.6\mu\text{m}$ vs. $27.6 \pm 5.7\mu\text{m}$, $P < 0.001$)及び吻合数増加 (8.8 ± 0.8 vs. 5.9 ± 1.2 , $P < 0.001$)を認めた。健側では有意な血管拡張、吻合数増加を認めなかった。SEW+VPC 群の血管径 ($23.2 \pm 2.3\mu\text{m}$)と吻合数 (6.3 ± 1.0)は対照群と同等であった。



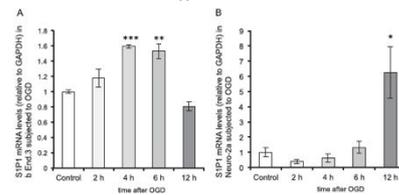
中大脳動脈閉塞を作成することによる保護効果についての検討、行動評価

対照群では偽手術群と比べて中大脳動脈閉塞術後 (pMCAO) の梗塞体積は減少する傾向にあったため、SEW 群の治療効果は対照群と比較した。SEW 群では対照群と比較して有意に梗塞体積の減少を認めた ($7.7\% \pm 4.0\%$ vs. $17.5\% \pm 4.0\%$, $P < 0.01$)。SEW 群では手術後の皮質血流が有意に保たれていた。EBST、神経学的スコアで評価した片側の運動障害は SEW 群で対照群と比較し有意に行動機能の改善を認めた。



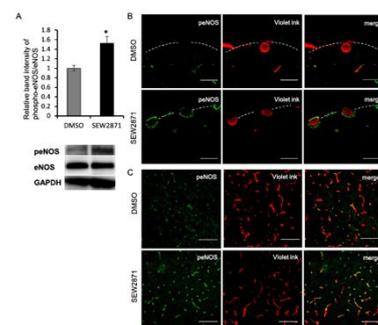
In vitro 虚血モデルにおける S1P1 発現

OGD 負荷後、b End.3 では S1P1 mRNA の有意な発現増加は虚血早期である 4、6 時間後に見られた一方、Neuro-2A では 12 時間後でのみ見られた。



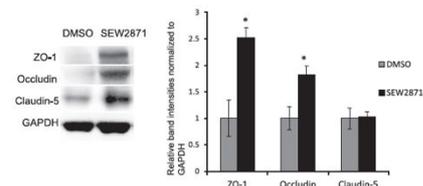
SEW2871 の eNOS リン酸化への作用

中大脳動脈閉塞および薬剤投与 6 時間後の虚血脳から抽出した蛋白で western blot を行うと、phospho-eNOS / eNOS 比は SEW2871 投与により有意に増加した。



SEW2871 の BBB への作用

BBB の破綻が最も顕著となる pMCAO 3 日後の虚血脳から抽出した蛋白で western blot を行うと、BBB の tight junction を構成する蛋白 (ZO-1 および Occludin) の発現は SEW2871 投与群で有意に高かった。



SEW2871 の脳梗塞後の炎症反応への作用

pMCAO3 および 7 日後の末梢血ではリンパ球数は DMSO 群と SEW2871 群で有意差はなかった。組

織学的検討では pMCA07 日後、梗塞周辺へ集簇するミクログリア (Iba-1 陽性細胞) の数は両群で有意差はなかったものの、T 細胞 (CD3 陽性細胞) の脳実質への侵入は SEW2871 群で有意に低下していた。

< 考察 >

今回の検討において、慢性低灌流マウスモデルにおいて虚血側脳軟膜動脈血管内皮細胞において S1PR1 の発現が亢進していた。S1PR1 選択的アゴニストの投与により虚血側脳軟膜動脈の発達が促進され、その後の脳梗塞縮小効果と神経機能改善効果を認めた。側副血管の発達はズリ応力の増加にトリガーされて起きるが、S1PR1 はズリ応力の増加を感知し、血管拡張に関わる Akt / eNOS シグナル伝達系と細胞分裂に関わる ERK シグナル伝達系を活性化されることが報告されている。SEW 群と対照群を比較して細胞分裂に関わる Ki67 陽性細胞の増加を認めなかったことから、SEW2871 投与により生じた側副血管発達は特に Akt / eNOS 系を活性化し、eNOS のリン酸化に関して NO の産生により血管拡張を来したと考えている。

今回 SEW の投与終了 7 日後に作成した中大脳動脈永久閉塞モデルにて梗塞体積の有意な縮小と神経機能の改善を認めた。S1PR1 の選択的アゴニストである SEW2871 や、非選択的アゴニストである FTY720 は局所脳虚血の前後に投与することにより脳梗塞縮小効果があることは過去報告されており、アポトーシスの抑制や梗塞巣への炎症細胞浸潤の抑制がその機序として考えられている。

S1P1 作動薬 SEW2871 の投与により eNOS のリン酸化といった S1P1 の下流シグナルの亢進を介して血管の拡張が得られ、脳軟膜動脈を介した側副血行血流が保たれ、梗塞縮小、神経所見改善につながった可能性を示唆した。動脈の発達 (arteriogenesis) に必要とされる、梗塞脳表面の動脈周囲へのマクロファージの遊走は SEW2871 群で増加すると同時に、梗塞周囲の毛細血管密度も増加 (angiogenesis) し、この 2 つの血管新生メカニズムにより S1P1 の効果はさらに発揮されたと考えられる。S1P1 は BBB を制御する tight junction 蛋白を維持していることが知られており、今回 SEW2871 投与により tight junction 蛋白が保たれたことも予後改善につながった可能性がある。

また、S1P1 はリンパ球、特に T 細胞の遊走抑制等の免疫抑制効果が知られるが、今回の検討では重篤な末梢血リンパ球減少を引き起こすことなく、T 細胞の脳実質内への侵入を抑制しており、脳梗塞後の免疫反応抑制を介した予後改善効果も想定された。

側副血行路の発達した脳梗塞患者ではその後に閉塞血管の再開通が得られるか否かに関わらず予後良好であることがヒトで報告されており、側副血行路は主動脈の血流再開までの血流維持のみでなく神経保護因子や内因性の血栓溶解物質の送達にも寄与していると考えられており、S1P1 による側副血行路への介入は有効な治療戦略となり得る。

< 結論と今後 >

ズリ応力関連蛋白である S1PR1 を刺激することにより脳血流低下をトリガーとした脳軟膜動脈の発達が賦活化され、中大脳動脈閉塞時の梗塞領域を縮小できる。側副血行路発達制御を介した新規脳梗塞治療開発につながると考えられた。

今後は我々が脳虚血部位周囲の血管内皮細胞に発現する mRNA 制御のための新たな第二世代核酸医薬の開発を行なっていることを利用し、虚血周囲の脳軟膜動脈のリモデリングに関わるシグナルの制御に関する新たな治療ターゲットを検討していく方向である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miki Kazunori, Aizawa Yuki, Fujii Shoko, Karakama Jun, Fujita Kyohei, Sasaki Yoshiyuki, Nemoto Shigeru, Sumita Kazutaka	4. 巻 15
2. 論文標題 Combined Technique Thrombectomy with a Long Balloon-Guiding Catheter and Long Sheath Aids in Rapid and Stable Recanalization in Patients with Anterior Circulation Acute Ischemic Stroke	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendovascular Therapy	6. 最初と最後の頁 281 ~ 287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5797/jnet.oa.2020-0041	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 Miki Kazunori, Sumita Kazutaka, Fujii Shoko, Fujita Kyohei, Aizawa Yuki, Karakama Jun, Yoshino Yoshikazu, Emoto Hirofumi, Nemoto Shigeru	4. 巻 15
2. 論文標題 A Case of Idiopathic Intracranial Hypertension Treated by Transverse Sinus Stenting	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendovascular Therapy	6. 最初と最後の頁 653 ~ 658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5797/jnet.cr.2020-0145	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 Suzuki Motohiro, Ishibashi Satoru, Iwasawa Eri, Oguma Takahiro, Saito Yasuhiro, Li Fuying, Otsu Shinichi, Ichinose Keiko, Yoshioka Kotaro, Nagata Tetsuya, Yokota Takanori	4. 巻 11
2. 論文標題 Effective silencing of miR-126 after ischemic stroke by means of intravenous - tocopherol?conjugated heteroduplex oligonucleotide in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-93666-y	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 Fujii Shoko, Miki Kazunori, Aizawa Yuki, Karakama Jun, Fujita Kyohei, Maehara Taketoshi, Nemoto Shigeru, Sumita Kazutaka	4. 巻 15
2. 論文標題 Mid-/Long-Term Outcome of Neuroendovascular Treatment for Chronic Carotid Artery Total Occlusion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendovascular Therapy	6. 最初と最後の頁 288 ~ 294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5797/jnet.oa.2020-0057	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 Aizawa Yuki, Miki Kazunori, Fujii Shoko, Murota Yasuhiro, Iwase Ryo, Fujita Kyohei, Karakama Jun, Maehara Taketoshi, Nemoto Shigeru, Sumita Kazutaka	4. 巻 29
2. 論文標題 Effectiveness of a Combined Technique using an Aspiration Catheter and Stent Retriever for Anterior Circulation Tandem Occlusion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 795 ~ 804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7887/jcns.29.795	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 Aizawa Yuki, Miki Kazunori, Fujii Shoko, Iwase Ryo, Fujita Kyohei, Sawada Kana, Saigusa Kuniyasu, Maehara Taketoshi, Nemoto Shigeru, Sumita Kazutaka	4. 巻 30
2. 論文標題 Endovascular Percutaneous Transluminal Angioplasty and Mechanical Thrombectomy in a Patient with Takayasu's Arteritis and Acute Cerebral Infarction : A Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 139 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7887/jcns.30.139	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 Takayuki, Akaza Miho, Miki Kazunori, Fujii Shoko, Yagi Yousuke, Kanouchi Tadashi, Sanjo Nobuo, Sumita Kazutaka, Yokota Takanori	4. 巻 210
2. 論文標題 Sacral dural arteriovenous fistula mimicking multiple mononeuropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neurology and Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 106993 ~ 106993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clineuro.2021.106993	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 Ayabe Fuga, Sumita Kazutaka, Fujii Shoko, Fujita Kyohei, Miki Kazunori, Aizawa Yuki, Karakama Jun, Maehara Taketoshi, Nemoto Shigeru	4. 巻 15
2. 論文標題 Simulation Model of Arteriovenous Malformation Embolization Using Onyx	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendovascular Therapy	6. 最初と最後の頁 741 ~ 746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5797/jnet.tn.2020-0141	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 Yoshimura Masataka, Sumita Kazutaka, Fujii Shoko, Miki Kazunori, Aizawa Yuki, Fujita Kyohei, Yamamoto Shinji, Nemoto Shigeru, Maehara Taketoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Periprocedural Variability of Platelet Functions in Carotid Artery Stenting: An Analysis Using VerifyNow	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendovascular Therapy	6. 最初と最後の頁 505 ~ 516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5797/jnet.oa.2020-0170	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 Miki Kazunori, Uketa Hiroto, Matsubara Keisuke, Kanenaka Naosuke, Abe Hajime, Yoshino Masanori, Sato Hiroaki	4. 巻 45
2. 論文標題 A case of ruptured dissecting aneurysm of middle cerebral artery treated with stent-assist coil embolization in subacute phase	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Stroke	6. 最初と最後の頁 175 ~ 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3995/jstroke.11082	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 Suzuki Kentaro, Matsumaru Yuji, Inoue Masato, Miki Kazunori, Kimura Kazumi, SKIP Study Investigators	4. 巻 325
2. 論文標題 Effect of Mechanical Thrombectomy Without vs With Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JAMA	6. 最初と最後の頁 244 ~ 244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jama.2020.23522	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 -

〔学会発表〕 計3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 三木 一徳, 壽美田一貴, 相澤有輝, 唐鎌淳, 藤井照子, 藤田 恭平, 根本 繁.
2. 発表標題 頭蓋内主観動脈狭窄病変に対する小口径バルーンPTA及び自己拡張型ステント留置治療の中長期治療成績の検討
3. 学会等名 第45回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三木 一徳, 藤井照子, 藤田恭平, 根本繁, 壽美田一貴.
2. 発表標題 頭蓋内動脈狭窄症に対する自己拡張型ステント留置併用血管形成術治療後の遅発性拡張効果と予後の検討
3. 学会等名 第36回日本脳神経血管内治療学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井照子, 藤田恭, 山岡寛人, 根本繁, 壽美田一貴
2. 発表標題 ステントリトリバーによる機械的血栓回収後に遅発性脳梗塞をきたした4症例の検討
3. 学会等名 46回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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