

平成30年6月3日現在

機関番号：37114

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461301

研究課題名(和文) 自然免疫を標的とする脳梗塞治療の研究

研究課題名(英文) Research on therapy for brain infarction targeting innate immunity

研究代表者

大星 博明(Ooboshi, Hiroaki)

福岡歯科大学・口腔歯学部・教授

研究者番号：10311838

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳梗塞増悪過程において、浸潤マクロファージと T細胞が自然免疫高として関与すること、この自然免疫の惹起にペルオキシレドキシン(PRX)が障害関連分子パターン(DAMPs)として働くことを我々は最近明らかにしている。本研究では、脳梗塞増悪過程に寄与するこれらの自然免疫の終息機転について遺伝子改変動物を用いて解析を行った。その結果、PRXなどのDAMPsを浸潤マクロファージが除去する機構として、転写因子MAFBとクラスAスカベンジャー受容体MSR1が寄与していること、さらにその活性化を促進する治療が炎症の早期終息を介して、細胞障害の軽減と機能回復に有用であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Immune responses following stroke appears an important factor for tissue damages. Our previous studies have shown that innate immune responses, including infiltrating macrophages and T lymphocytes, lead to deterioration of ischemic damages. Furthermore, we found that peroxiredoxin (Prx), an endogenous antioxidant, was identified as a novel damage-associated molecular patterns (DAMPs). Therefore, we examined the mechanisms that reduce damages from the innate immune responses after brain ischemia. We found that DAMPs were cleared by the infiltrating macrophages and transcriptional factors MAFB and class A scavenger receptor MSR1 are key factors of resolution by the macrophages. These findings indicate that targeting the innate immunity may become a novel approach for stroke treatment.

研究分野：脳卒中学

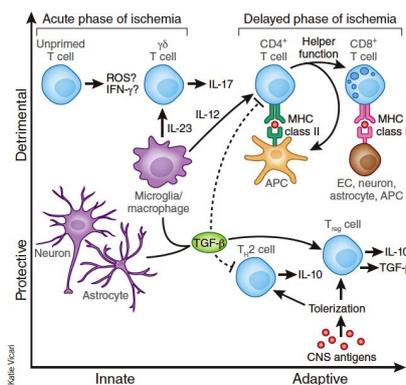
キーワード：脳梗塞 自然免疫 マクロファージ DAMPs スカベンジャー受容体

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えてますます臨床的な重要性を増している脳血管障害であるが、その後遺症を軽減する画期的な治療法は未だ開発されていない。脳血管障害の7割を占めている脳梗塞は、急性期に拡大・増悪し、時に致死的状态をもたらすが、急性期脳梗塞における分子機構・シグナル伝達が明らかになりつつある。申請者はこれまでに、脳梗塞に対する新規治療法としての遺伝子治療の可能性を検討してきており、これまでの検討で、抗アポトーシス作用を有する midkine や血液脳関門の破綻に寄与し vascular permeability factor でもある VEGF を阻害する sFlt-1、白血球走化因子 MCP-1 の阻害物質、広範な炎症作用を有する interleukin (IL)-10 などを脳虚血後に遺伝子導入し、脳梗塞発症後の治療であっても梗塞巣や脳浮腫を著明に縮小することを示してきた(Kumai et al: JCBFM 2004, Oboshi et al: Circulation 2005, Takada et al: Gene Ther 2005, Kumai et al: JCBFM 2007)。

これらの成果は、神経のみを対象とする従来の薬物療法と比較して、炎症・免疫機構を標的とする遺伝子導入が画期的な脳梗塞治療効果を発揮しうること、また、脳虚血発症後に脳血流以外の因子が脳梗塞を拡大・増悪させることを示唆している。また、他の研究者の報告でも、近年脳梗塞における免疫応答の重要性が報告され、特にリンパ球細胞の役割が注目され、脳梗塞における免疫応答の役割が注目されてきている。

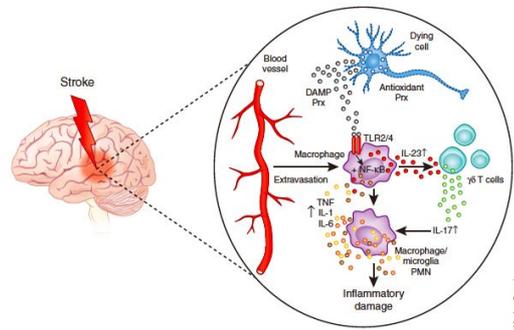
図 1



そこで我々は、脳梗塞増悪過程における IL-23-17 axis の重要性を検討し、脳虚血後 1 日をピークに浸潤してくるマクロファージが産生する IL-23 の刺激により、IL-17 を産生する T 細胞が虚血脳で増加し、その浸潤は脳虚血後 3 日をピークとすること(図 1)、さらに、脳虚血導入 1 日後からの治療開始による IL-17 の抑制であっても脳梗塞を縮小できることを報告した(Shichita et al: Nat Med 2009)。また、我々は、さらに、虚血早期にマクロファージの浸潤・活性化を生じるシグナルを検討し、従来抗酸化物質と認識されていた peroxyredoxin (Prx) が、障害細胞から放出される新たな damage-associated molecular patterns (DAMPs) となること(図

2)を明らかにした(Shichita et al: Nat Med 2013)。

図 2



2. 研究の目的

脳梗塞における炎症・免疫応答の重要性が注目されてきているが、我々は最近、従来抗酸化物質と認識されていた Prx が、障害細胞から放出される新たな DAMPs であることを同定し、治療標的となり得ることを明らかにした(図 2)。また、これまでの国内外の報告からも、自然免疫は脳梗塞急性期において重要な役割を果たしていることが示されている。

したがって、本研究では、遺伝子改変動物を用い、免疫学的ならびに分子生物学的手法を駆使して、脳梗塞における自然免疫、特に Prx などの DAMPs を中心とした免疫応答・炎症反応の治療標的としての意義を探究することを目的とした。

3. 研究の方法

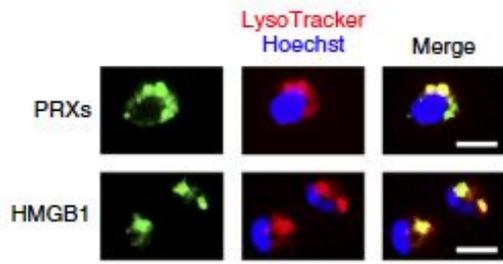
脳虚血の作製には、これまで遺伝子改変マウスで行って来た栓子閉塞による一過性中大脳動脈閉塞モデル(Nat Med 2009)を用いた。Prx などの DAMPs により惹起される炎症の終息機転を解明することを目的に、マクロファージなどの免疫担当細胞による DAMPs の取り込み(除去)機構の存在を仮定した。培養マクロファージの遺伝子に mutation を作製することで、DAMPs の除去に障害を生じた細胞株を確立し、取り込みに関与する遺伝子の探索を行った。得られた候補遺伝子について、遺伝子欠損マウスを作製し、in vivo での DAMPs の取り込みと炎症の終息、さらに脳梗塞、神経機能への影響を検討した。また、DAMPs 除去を促進する治療法についても検討を行った。

4. 研究成果

浸潤免疫応答細胞による DAMPs の除去

脳梗塞作製 3 日後の脳組織から炎症細胞を抽出し、系抗ラベルした Prx、HMGB1 などの DAMPs に反応させると、F4/80 陽性細胞内に取り込まれ、リソゾーム内に移動すること(図 3) さらに表面抗原の FACS での解析から、ミクログリアではなく、浸潤マクロファージに貪食されることが示された。

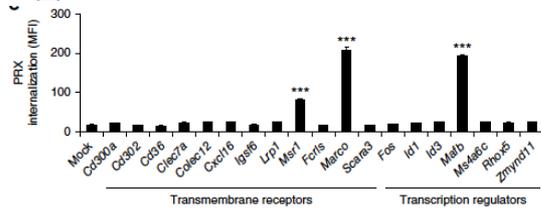
図 3



DAMPs の取り込み機構

マクロファージ様培養株である RAW264.7 を用い、DAMPs の取り込みを行うことを確認し、ENU による mutation によって、DAMPs の取り込み能を消失した株を確立した。これらの株について遺伝子解析を行い、野生株との違いを有する候補遺伝子を同定した。それらの cDNA をレンチウイルスベクターを用いて mutant 株に遺伝子導入することで、クラス A スカベンジャー受容体である *Msr1* と *Marco* および転写因子である *Mafb* が Prx などの DAMPs の取り込みに寄与する遺伝子であることが判明した (図 4)。

図 4

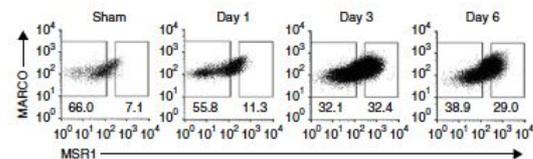


また、RAW264.7 細胞と骨髄由来マクロファージを用いて luciferase アッセイと免疫沈降アッセイを行った解析から、*Msr1* のプロモーターに存在する MARE2 が MAFB 蛋白に反応することが明らかになった

虚血脳での MSR1/MARCO の発現

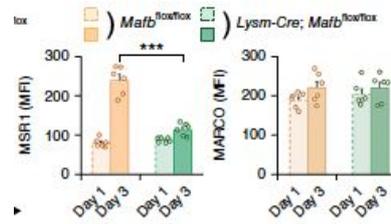
MCA 閉塞による脳虚血後の免疫担当細胞の検討では、MSR1/MARCO の発現はミクログリアではなく、浸潤マクロファージで著明であった。浸潤マクロファージでのこの MSR1 の発現は虚血 1 日後より増加し、3 日後をピークとし、6 日後でも 1 日後より増加していたが、MARCO の増加は顕著ではなかった (図 5)。

図 5



Mafb の conditional knock out 動物を用いた検討では、マクロファージの *Mafb* を欠損すると、脳虚血 3 日後の脳内マクロファージの MSR1 の発現増加が著明に抑制されたが、MARCO の発現には影響はなく、MAFB が浸潤マクロファージの MSR1 発現増加を調節していることが明らかになった (図 6)。

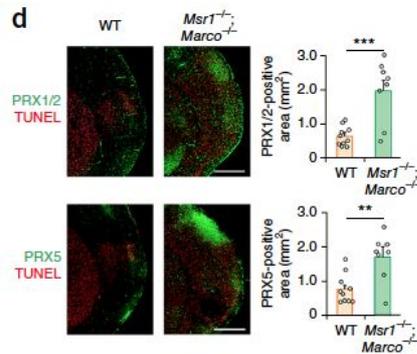
図 6



虚血脳での MSR1/MARCO による DAMPs 除去

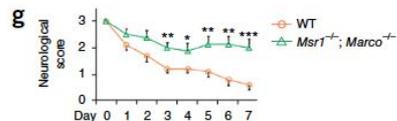
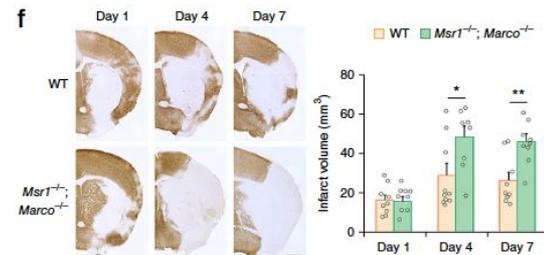
DAMPs 除去における MSR1/MARCO の意義を検討するために、*Mar1/Marco* の遺伝子を除去したマウスで MCA 閉塞を行うと、脳虚血 4 日後の DAMPs の除去が遅延し (図 7) 炎症終息における浸潤マクロファージでの MSR1/MARCO 発現の重要性を明らかにできた。

図 7



また、MSR1/MARCO を欠損したマウスでは虚血 1 日後では差がないものの、4 から 7 日目に脳梗塞が著明に増大し、神経機能も増悪を示し (図 8)、MSR1/MARCO 欠損による炎症終息の遅延が障害をもたらすことが示された。

図 8



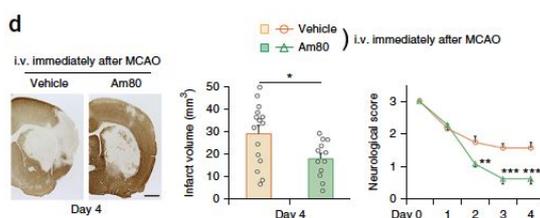
同様の DAMPs の除去遅延と脳梗塞の増大は、*Mafb* 遺伝子の欠損マウスでもみられ、MAFB に依存した浸潤マクロファージでの MSR1 の発現の重要性を確認した。

MAFB 活性化による脳梗塞治療

転写因子である MAFB の活性化による新規脳梗塞治療の可能性を検討した。そのために、MAFB の発現増強効果が報告されているレンチノイド X 受容体を活性化する目的で、そのアゴニストである Am80 を用い、虚血脳に浸潤

したマクロファージへの治療効果を検討した。Am80 の投与はマクロファージの Mafk および Mar1 の発現と DAMPs の取り込みを増強した。また、Am80 の投与は脳梗塞の縮小と神経機能の改善をもたらした (図 9)。その効果は虚血後の薬剤投与が 1 日後であっても認められた。

図 9



我々は Prx が脳梗塞における重要な新規 DAMPs であることをすでに発見しているが、今回の研究で、Prx などの DAMPs を浸潤マクロファージが除去する機構として、転写因子の MAFK とクラス A スカベンジャー受容体である MSR1 が寄与していること、さらにその活性化を促進する治療が炎症の早期終息を介して、細胞障害の軽減と機能回復に有用であることを明らかにした。このような炎症性免疫応答のメカニズムをさらに解明し、特異的な治療標的を明らかにすることは、脳梗塞の新規治療法の開発に結びつくものと期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 26 件)

1. Yamada S, Tsuchimoto A, Kaizu Y, Taniguchi M, Masutani K, Tsukamoto H, Ooboshi H, Tsuruya K, Kitazono T: Tocilizumab-induced remission of nephrotic syndrome accompanied by secondary amyloidosis and glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis. *CEN Case Rep* 査読有 3: 237-243, 2014
2. Yamada S, Tsuruya K, Tokumoto M, Yoshida H, Hasegawa S, Tanaka S, Eriguchi M, Nakano T, Masutani K, Ooboshi H, Kitazono T: Fibroblast growth factor 23, but not parathyroid hormone, is associated with urinary phosphate regulation in patients on peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 査読有 19: 73-80, 2015
3. Yamada S, Tatsumoto N, Tokumoto M, Noguchi H, Ooboshi H, Kitazono T, Tsuruya K: Phosphate binders prevent phosphate-induced cellular senescence of vascular smooth muscle cells and vascular calcification in a modified, adenine-based uremic rat model. *Calcif Tissue Int* 査読有 96: 347-358, 2015
4. Nakamura K, Ago T, Tsuchimoto A, Noda N, Nakamura A, Ninomiya T, Uchiyama T, Tsuruya K, Kamouchi M, Ooboshi H, Kitazono T: A CADASIL-Like Case with a Novel Noncysteine Mutation of the NOTCH3 Gene and Granular Deposits in the Renal Arterioles. *Case Rep Neurol Med*. 査読有 2015: 431461.
5. Yamada S, Tokumoto M, Taniguchi M, Toyonaga J, Suehiro T, Eriguchi R, Fujimi S, Ooboshi H, Kitazono T, Tsuruya K: Two Years of Cinacalcet Hydrochloride Treatment Decreased Parathyroid Gland Volume and Serum Parathyroid Hormone Level in Hemodialysis Patients With Advanced Secondary Hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 査読有 19: 367-377, 2015
6. Yamada S, Tsuruya K, Tokumoto M, Yoshida H, Ooboshi H, Kitazono T: Factors associated with serum soluble inhibitors of Wnt- β -catenin signaling (sclerostin and dickkopf-1) in patients undergoing peritoneal dialysis. *Nephrology (Carlton)* 査読有 20: 639-645, 2015
7. Fukuda K, Kai H, Kamouchi M, Hata J, Ago T, Nakane H, Imaizumi T, Kitazono T; FSR Investigators; steering committee of the Fukuoka Stroke Registry included (Ooboshi H): Day-by-Day Blood Pressure Variability and Functional Outcome After Acute Ischemic Stroke: Fukuoka Stroke Registry. *Stroke* 査読有 46: 1832-1839, 2015
8. Yamada S, Tokumoto M, Tsuruya K, Tatsumoto N, Noguchi H, Kitazono T, Ooboshi H: Fetuin-A decrease induced by a low-protein diet enhances vascular calcification in uremic rats with hyperphosphatemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 査読有 309: F744-F754, 2015
9. Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, Ohtsuki T, Aoki S, Nezu T, Maruyama H, Sunami N, Yokota C, Kitagawa K, Terayama Y, Takagi M, Ibayashi S, Nakamura M, Origasa H, Fukushima M, Mori E, Minematsu K, Uchiyama S, Shinohara Y, Yamaguchi T, Matsumoto M; J-STARS Collaborators (Ooboshi H): The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study. *EBioMedicine* 査読有 2:1071-1078, 2015
10. Nakamura K, Arimura K, Nishimura A, Tachibana M, Yoshikawa Y, Makihara N, Wakisaka Y, Kuroda J, Kamouchi M, Ooboshi H, Kitazono T, Ago T: Possible involvement of basic FGF in the upregulation of PDGFR α in pericytes after ischemic stroke. *Brain Res* 査読有 630: 98-108, 2016
11. Yamada S, Tokumoto M, Tatsumoto N, Tsuruya K, Kitazono T, Ooboshi H: Very low protein diet enhances inflammation, malnutrition, and vascular calcification in uremic rats. *Life Sci* 査読有 146: 117-123, 2016
12. Yamada S, Tokumoto M, Ooboshi H: Pseudohyperchloraemia caused by long-term use of analgesic containing bromovaleryl urea. *Nephrology (Carlton)* 査読有 21:161-162, 2016
13. Yamada S, Tsuruya K, Yoshida H, Tokumoto

- M, Ueki K, Ooboshi H, Kitazono T: Factors Associated with the Serum Myostatin Level in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis: Potential Effects of Skeletal Muscle Mass and Vitamin D Receptor Activator Use. *Calcif Tissue Int* 査読有 99: 13-22, 2016
14. Tanaka S, Ninomiya T, Taniguchi M, Fujisaki K, Tokumoto M, Hirakata H, Ooboshi H, Kitazono T, Tsuruya K: Comparison of oral versus intravenous vitamin D receptor activator in reducing infection-related mortality in hemodialysis patients: the Q-Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant* 査読有 31: 1152-1160, 2016
15. Yamada S, Ueki K, Kawai Y, Sako T, Shimomura Y, Tsuchimoto A, Tanaka S, Matsui R, Maeda H, Tokumoto M, Ooboshi H, Kitazono T, Tsuruya K: Extrapulmonary tuberculosis presented as fever of unknown origin in two patients with endstage kidney disease not on dialysis: usefulness of 18-FDG-PET/CT in the diagnostic localization of fever of unknown origin. *CEN Case Rep* 査読有 5:11-17. 2016
16. 大星博明: 自然免疫を標的とした脳梗塞治療. *脳循環代謝* 査読有 27: 259-263, 2016
17. 大星博明、七田崇: DAMPs (damage-associated molecular pattern)と炎症. *日本臨床* 査読なし 74: 573-578, 2016
18. 山野貴史, 杉野起浩, 内藤徹, 中島與志行, 大星博明, 中川尚志: 介護老人保健施設における肺炎患者の嚥下機能の解析. *嚥下医学* 査読有 5: 230-236, 2016
19. Yamada S, Tsuruya K, Tokumoto M, Yoshida H, Tatsumoto N, Ooboshi H, Kitazono T: Total Phosphate Elimination is Negatively Associated With Increased Serum Fibroblast Growth Factor 23 Levels in Patients who Undergo Peritoneal Dialysis. *Ther Apher Dial* 査読有 21: 71-78, 2017
20. Yamada S, Matsuo M, Tokumoto M, Ooboshi H: Hypercalcemia induced acute kidney injury in an elderly patient with osteoporosis who received alphacalcidol in response to denosumab-induced hypocalcemia. *Nephrology (Carlton)* 査読有 22: 572-573, 2017
21. Shichita T, Ito M, Morita R, Komai K, Noguchi Y, Ooboshi H, Koshida R, Takahashi S, Kodama T, Yoshimura A: MAFB prevents excess inflammation after ischemic stroke by accelerating clearance of damage signals through MSR1. *Nat Med* 査読有 23: 723-732, 2017
22. Ogata T, Matsuo R, Kiyuna F, Hata J, Ago T, Tsuboi Y, Kitazono T, Kamouchi M; FSR Investigators (Ooboshi H): Left Atrial Size and Long-Term Risk of Recurrent Stroke After Acute Ischemic Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 査読有り 6(8) pii: e006402, 2017
23. Matsuo R, Yamaguchi Y, Matsushita T, Hata J, Kiyuna F, Fukuda K, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kitazono T, Kamouchi M; Fukuoka Stroke Registry Investigators (Ooboshi H): Association Between Onset-to-Door Time and Clinical Outcomes After Ischemic Stroke. *Stroke* 査読有 48: 3049-3056, 2017
24. Tanaka S, Ninomiya T, Taniguchi M, Tokumoto M, Masutani K, Ooboshi H, Kitazono T, Tsuruya K: Impact of blood urea nitrogen to creatinine ratio on mortality and morbidity in hemodialysis patients: The Q-Cohort Study. *Sci Rep* 査読有 7: 14901, 2017
25. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, Masutani K, Tsuchimoto A, Tokumoto M, Hirakata H, Ooboshi H, Kitazono T, Tsuruya K: Secular trends in the incidence of end-stage renal disease and its risk factors in Japanese patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 査読有 in press
〔学会発表〕(計 25 件)
1. Kansui Y, Goto K, Ohtsubo T, Murakami N, Haga Y, Seki T, Ooboshi H, Matsumura K, Kitazono T: Modulation of nitric oxide-dependent relaxation of rat mesenteric artery by perivascular adipose tissue. 25th Meeting of the International Society of Hypertension, June 13-16, 2014, Athens, Greece
2. Ooboshi H: Innate immune response as a novel therapeutic target of brain infarction. 2014ICDI Symposium, Sep 24-26, 2014, Ghent, Belgium
3. 大星博明: Neurovascular unitを守る治療研究最前線 - 主に免疫細胞の立場から. 2015 日本神経学会総会, 2015/5/21-5/23. (新潟)
4. 寒水康雄, 後藤健一, 大坪俊夫, 芳賀祥江, 関拓紀, 大星博明, 松村潔, 北園孝成. 血管周囲脂肪組織はカリウムチャンネルを介して血管平滑筋の収縮反応を抑制する. Perivascular adipose tissue inhibited phenylephrine-induced arterial contraction through K⁺ channel activation. 第 38 回日本高血圧学会総会, Oct 9, 2015, 松山
5. 大星博明: 自然免疫を標的とした脳梗塞治療. 2015 日本脳循環代謝学会, Oct 29-31, 2015, 富山
6. Tanaka S, Ninomiya T, Taniguchi M, Tokumoto M, Hirakata H, Ooboshi H, Tsuruya K, Kitazono T: Comparative Effectiveness of Oral and Injectable Vitamin D Receptor Activator on Infectious Mortality in Hemodialysis Patients: the Q Cohort Study. *Kidney Week* 2015, Nov 5-8, 2015, San Diego, USA
7. Tokumoto M, Yamada S, Tsuruya K, Kitazono T, Ooboshi H: The precedence of the reduced osteopontin expression and the increased calcium phosphate nanoparticle to the calcification by phosphate load with normal fasting glucose level in human vascular smooth muscle cells. *Kidney Week*

- 2015, Nov 5-8, 2015, San Diego, USA
8. Ooboshi H, Shichita T, Yoshimura A: A pivotal role of peroxiredoxin in the evolution of brain infarction. 2016 European Stroke Conference, Apr 14, 2016, Venice, Italy
 9. 大星博明: Neurovascular protection による創薬研究. 日本神経学会, May 21, 2016, 神戸
 10. 田中茂, 二宮利治, 片淵律子, 升谷耕介, 土本晃裕, 徳本正憲, 平方秀樹, 大星博明, 鶴屋和彦, 北園孝成: IgA 腎症患者における末期腎不全発症とその危険因子の時代的推移. 第 59 回日本腎臓学会学術総会, Jun 2016, 大阪
 11. 田中茂, 二宮利治, 谷口正智, 藤崎毅一郎, 徳本正憲, 平方秀樹, 大星博明, 鶴屋和彦, 北園孝成: 血液透析患者における治療抵抗性高血圧と心血管リスクの関係: Q コホート研究. 第 61 回日本透析医学会学術集会・総会, Jun 10, 2016, 横浜
 12. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, Masutani K, Tsuchimoto A, Tokumoto M, Hirakata H, Ooboshi H, Tsuruya K, Kitazono T: Secular trends in the incidence of end-stage renal disease and its risk factors in IgA nephropathy. 14th International Symposium on IgA Nephropathy, Sep 16, 2016, Tours, France
 13. Tokumoto M, Yamada S, Tsuruya K, Kitazono T, Ooboshi H: The protective effects of caloric restriction on phosphate-induced calcification via the upregulation of SIRT1 in human vascular smooth muscle cells. Kidney Week 2016, Nov 18, 2016, Chicago, USA
 14. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, Masutani K, Tsuchimoto A, Tokumoto M, Hirakata H, Ooboshi H, Tsuruya K, Kitazono T: Secular trends in the incidence of end-stage renal disease and its risk factors in IgA nephropathy. Kidney Week 2016, Nov 19, 2016, Chicago, USA
 15. 金澤有華, 荒川修治, 森岡隆人, 吾郷哲朗, 北園孝成, 大星博明: ASL MR 灌流画像における Bright arterial appearance の意義. 第 59 回日本脳循環代謝学会学術集会, Nov 11-12, 2016, 徳島
 16. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, Masutani K, Tsuchimoto A, Tokumoto M, Hirakata H, Ooboshi H, Tsuruya K, Kitazono T: Secular trends in the incidence of end-stage renal disease and its risk factors in IgA nephropathy. 2017 第 40 回 IgA 腎症研究会 特別シンポジウム, Jan 2017, 東京
 17. 金澤有華, 有廣昇司, 大星博明: rt-PA 投与前後の ASL MR 灌流画像で評価を行った急性期脳梗塞の 1 例. 第 27 回日本老年医学会九州地方会, Mar 4, 2017, 福岡
 18. Shichita T, Ooboshi H, Takahashi S, Kodama T, Yoshimura A: MAFB prevents excess inflammation after ischemic stroke by accelerating clearance of damage signals through MSR1. Brain 2017, Apr 4, 2017, Berlin, Germany
 19. Kanazawa Y, Arakawa S, Morioka T, Ago T, Kitazono T, Ooboshi H: Usefulness of bright arterial appearance in ASL MR perfusion image. Brain 2017, Apr 4, 2017, Berlin, Germany
 20. 田中茂, 二宮利治, 徳本正憲, 大星博明, 鶴屋

- 和彦, 北園孝成: 経口吸着剤 AST-120 の腎機能に及ぼす影響: 無作為化試験のメタ解析. 第 60 回日本腎臓学会学術総会, Jun 2017, 仙台
21. 田中茂, 二宮利治, 谷口正智, 徳本正憲, 大星博明, 鶴屋和彦, 北園孝成: 血液透析患者における尿素窒素・クレアチニン比と死亡, 合併症罹患の関連: Q コホート研究. 第 62 回日本透析医学会学術集会・総会, Jun, 2017, 横浜
 22. 田中茂, 片淵律子, 徳本正憲, 土本晃裕, 大星博明, 鶴屋和彦, 北園孝成: IgA 腎症患者における血尿と末期腎不全発症リスク. 第 47 回日本腎臓学会東部学術大会, Sep, 2017, 東京
 23. 寒水康雄, 松村潔, 守永友希, 井上美奈子, 坂田智子, 大石絵美, 後藤健一, 福原正代, 大坪俊夫, 大星博明, 北園孝成: 長期的血圧変動に及ぼす睡眠時無呼吸症候群の影響: 職域集団における検討. 第 40 回日本高血圧学会総会, Oct 2017, 松山
 24. Shichita T, Ooboshi H, Yoshimura A: MAFB prevents excess inflammation after ischemic stroke by accelerating clearance of damage signals through MSR1. Neuroscience 2017, Nov 11-15, 2017, Washington DC, USA
 25. 山野貴史, 梅野悠太, 杉野真理子, 鷗木あゆみ, 内藤徹, 中島與志行, 大星博明: 介護老人保健施設における肺炎患者の嚥下造影検査の解析. 第 41 回日本嚥下医学会, Feb 9-10, 2018, 仙台 [図書] (計 3 件)
 1. 七田崇, 吉村昭彦, 大星博明: 日本臨床社. 虚血による神経障害のメカニズム. 最新臨床脳卒中(上). pp111-115. 2011, 総ページ数 735
 2. Ooboshi H: Royal Society of Chemistry. Inflammatory changes in cerebral ischemic injury: cellular and molecular involvement. Chap 2, Acute brain impairment. 2017, total page 348
 3. 大星博明: 南山堂. 炎症・免疫. 脳卒中病態学のススメ. pp66-72. 2018, 総ページ数 354

[産業財産権]
出願状況 (計 0 件)
なし
取得状況 (計 0 件)
なし
[その他]
ホームページ等 なし

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
大星 博明 (Ooboshi Hiroaki)
福岡歯科大学・口腔歯学部・教授
研究者番号: 10311838
- (2) 研究分担者
なし
- (3) 連携研究者
なし