

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462170

研究課題名(和文)クモ膜下出血後の遅発性脳虚血に対するADAMTS13の新規脳保護機能の解明

研究課題名(英文)Neuroprotective effects of ADAMTS13 against delayed brain ischemia after subarachnoid hemorrhage

研究代表者

藤岡 政行(Fujioka, Masayuki)

奈良県立医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：20254518

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血(SAH)後、フォン・ヴィレブランド因子(VWF)が血小板および白血球と相互作用し、SAH後の遅発性脳虚血を増強する。我々はADAMTS13がVWFを分解し微小血栓と脳炎症を抑制し急性脳梗塞を縮小することを示した。本研究では、SAH後の遅発性脳虚血傷害に対するADAMTS13の神経保護効果を検証した。マウスSAHモデルにADAMTS13を投与すると遅発性脳虚血傷害が改善された。ADAMTS13遺伝子欠損マウスは、野生型と比し、SAH後の海馬神経細胞死が増加する傾向を示した。ADAMTS13はSAH後の遅発性脳虚血を抑制し、SAH患者の予後を改善する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：ADAMTS13 cleaves VWF and reduces its prothrombotic and proinflammatory functions. Thus, ADAMTS13 protects the brain against acute ischemia by ameliorating post-ischemic brain hypoperfusion and inflammation. We studied the effect of ADAMTS13 on delayed cerebral ischemia after aneurysmal SAH. We evaluated the mice SAH model with 7.0 Tesla MRI and histology. The effects of ADAMTS13 on delayed cerebral microthrombi, cerebral vasospasm, neuronal inflammation, and neuronal death in the cerebral cortex and hippocampus were analyzed over time after SAH by comparing the groups with and without ADAMTS13 administration. ADAMTS13 significantly reduced microthrombosis, neuroinflammation and degenerative neurons, and improved neurological performance in SAH models. Our study with ADAMTS13 knockout mice signified neuroprotective effects of ADAMTS13 in SAH models. ADAMTS13 could provide a novel therapeutic approach for delayed cerebral ischemia after SAH as well as for acute ischemic stroke.

研究分野：脳神経外科、脳卒中、救急医学

キーワード：ADAMTS13 クモ膜下出血 脳虚血 脳動脈瘤 血栓 炎症 VWF MRI

## 1. 研究開始当初の背景

ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13)は、2001年にADAMTSファミリーに属する亜鉛型メタロプロテアーゼとして第13番目に発見された内因性酵素で、肝星細胞、血小板、血管内皮細胞、および、腎のpodocyteに存在することが知られている。血漿中のADAMTS13は血小板凝集抑制因子として作用するが、この抗血栓形成作用は、止血因子であるvon Willebrand factor (VWF)を特異的に切断することで発揮される。

VWFのモノマーは2050のアミノ酸残基からなるが、この単一サブユニットが、N末端同士、および、C末端同士でジスルフィド結合をして、高分子量構造を持つVWFの多量体を形成する。VWFは、血管内皮細胞において超高分子量VWF多重体(unusually-large VWF multimer; UL-VWFM)として産生されるが、VWFの血小板粘着・凝集活性は、その分子量が大きいほど強くなるため、特に20,000kDaを超える長鎖となったUL-VWFMは、過度の血小板凝集を引き起こす。ADAMTS13は、生理学的な役割として、VWFサブユニットのTyr1605-Met1606結合(cDNA表記)を特異的に切断してVWF鎖の分子量サイズを減じUL-VWFMによる過剰な血小板凝集を防止して、血管内での病的血栓形成が生じないように調節をしている。従って、このADAMTS13が欠損、あるいは、活性低下すると、血栓性血小板減少性紫斑病という難治性の微小血管血栓症の病態を引き起こす。また、VWFは、傷害された血管内皮上に血小板を結合させて血小板血栓形成に寄与することが、その本質的な生理活性であるが、最近、白血球の血管外遊出を促進し、臓器炎症を助長する性質が注目されている。

脳虚血-再灌流による脳傷害では、虚血脆弱部位に選択的神経細胞死が生じる。この虚血性脳傷害の発生機序としては、脳血流低下のため好気性解糖が障害され脳組織でのATP産生が低下するだけでなく、その他多くの二次的傷害機序が関与する。特に、血流が再開された後も脳の微小脳循環システムが障害されるno reflow現象・虚血後低灌流と、虚血後早期から長期にわたり継続する炎症反応は、二次的虚血性脳傷害の重要なメカニズムである。

従って、血栓形成と組織炎症を促進するVWFを切断するADAMTS13は、脳虚血の病態において、VWFの活性を抑制して、脳虚血時の脳循環を改善し、かつ、脳組織の炎症反応を抑えて、脳保護的に働くのではないかと考えられる。そこで我々は、ADAMTS13遺伝子ノックアウト(KO)マウスとその野生型(WT)マウスを用いて、中大脳動脈を一時的に閉塞する

脳虚血再灌流モデルを作成し、脳虚血傷害の程度(梗塞サイズと神経細胞死)、虚血再灌流後の経時的局所脳血流、脳虚血後の炎症反応のマーカーである血中HMGB1(high-mobility group box 1)濃度、および、脳組織の炎症反応、さらに、脳虚血後の神経・行動学的症状を評価した。すると、内因性ADAMTS13は脳虚血において神経保護的な作用を発揮することが示された(Blood.2010, Neurol Sci.2012)。また、脳虚血モデルにADAMTS13を投与すると、脳梗塞サイズは縮小した。ADAMTS13は、ずり応力依存性にVWFを切断するため、過剰に形成された「病的血栓」だけを溶解し、血管損傷部の止血血栓は分解しない。このため、ADAMTS13は出血合併症を引き起こさない安全な脳虚血治療薬として開発されることが期待される。

脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血(SAH)は極めて予後不良の疾患であり、我が国では、平成27年で12,476人がSAHにより死亡している。SAHは全脳卒中中の5~10%を占め、発生頻度は人口10万人あたり約20人/年であり、SAH発症後、要介助以下の転帰不良となる例が約40%存在する。この予後不良の要因としてSAH後の遅発性脳虚血の影響が大きい。遅発性脳虚血の治療については未だ解決に至っていない。遅発性脳虚血の発症には主要脳血管の血管内腔の狭小化(脳血管攣縮)が関与するが、脳血管攣縮だけを治療しても遅発性脳虚血を抑えられないことから、遅発性脳虚血には複数の誘導経路が複雑に関与すると推定され、最近、SAH後の炎症反応と脳循環に多発する微小血栓が遅発性脳虚血発症の要因として注目されている。血中ADAMTS13はvWF長鎖を切断することで、vWF多量体による過剰な血小板凝集を抑制し、また、vWFを介した白血球の血管内から組織への移動を制御して炎症抑制効果を有する。ここで注目すべきは、ひとたび炎症反応が進展した場合、炎症性サイトカインが血管内皮からのVWF放出を促し、かつ、炎症性サイトカインはADAMTS13によるvWF分解を抑制(IL-6)するのでさらにvWF活性が増加し、連鎖的にvWFによる血栓形成および炎症反応が助長されるという悪循環が生じるという点である。従って、vWFを制御するADAMTS13は、このような炎症と血栓症のクロストークによる相互増強反応を断ち切り、SAH後の遅発性脳虚血を抑制するという仮説が成り立つ。そこでSAH後の遅発性脳虚血に対するADAMTS13の脳保護効果を検証し、そのADAMTS13の新規脳保護機能の機序を解明するために、本研究を開始した。

## 2. 研究の目的

- (1) マウスを用いた実験的SAHモデルの作成方法を確立し、SAH後の病態の再現性を検証する。
- (2) 実験的SAH後の遅発性脳虚血に対する

ADAMTS13 の脳保護効果を検証し、その ADAMTS13 の脳保護の機序を解明する。

### 3. 研究の方法

(1)- まず、ddY マウスを用いてナイロンフィラメント系を使用したウィリス動脈輪穿破法(circle of Willis perforation(cWp))による SAH モデル(filament perforation model (FPM))を作成した。動物モデルの作成は、すべて研究協力者;室井カール泉により施行された。頭蓋内圧センサーを設置し SAH 発症時の急激な頭蓋内圧上昇を確認した。SAH 誘導後、0 時間、1 日、2 日、3 日でマウス脳標本を検証した。次に、C57/BL6 マウスを用い、同様に cWp による SAH を作成後 1 日、2 日、3 日で脳標本を組織学的に検討した。偽手術(Sham)を行ったマウスは手術 2 日後に脳標本を摘出し検証した。それぞれの手術後、神経症状、SAH 量、脳血管攣縮(CVS)、神経細胞傷害について、評価をした。

(1)- FPM によるマウス SAH 後の病態を、脳 MRI を用いて経時的に評価した。C57BL/6J マウスを用いて cWp による SAH を作成した。また、コントロールとして、Sham モデルと一過性の中大脳動脈閉塞(MCAo)による脳虚血-再灌流モデルを作成した。それぞれの手術後、MRI 施行し T1 強調画像(T1WI)、T2 強調画像(T2WI)、T2\*強調画像(T2\*WI)および ADC map (apparent diffusion coefficient map)を作成した。MRI は、SAH 作成直後(day 0)、および、SAH 作成後 day 1 から day 6 のタイミングで複数回のデータを取得した。さらに、脳血流の評価として、オートラジオグラフィ(14)C-iodoamphetamine ((14)C-IMP))を用いて、脳血流の変化を検証した。

(2) 再現性の高いマウス SAH モデル作成方法を確立後、SAH 後の遅発性脳虚血に対する ADAMTS13 の投与効果を検証した。ADAMTS13 投与実験は、すべて研究協力者;室井カール泉により施行された。C57/BL6 マウスを使用し、ランダムに、4 群に割り付けた:偽手術群(sham 群) SAH 群、SAH/偽薬(0.9% NaCl)投与群(vehicle 群) SAH/ADAMTS13 投与群(ADAMTS13 群)。ADAMTS13 の投与は SAH を作成し、その 20 分後に行った(投与量:生理食塩水 1 ml あたり 100 µg の ADAMTS13 を溶解したものを、マウス体重 10 グラムにつき 100 µl 尾静脈内投与)。神経学的評価は、SAH 後、day 1 と day 2 で行った。脳標本は手術後 day 2 で評価した(予備実験より、血管内微小血栓形成は、day 2 が day 1・day 3 に比し、顕著であることが示されたため)。組織学的に、SAH 量、脳血管内微小血栓、神経細胞傷害(アポトーシスおよび神経変性)について、定量的評価を行い、群間での比較検討を行った。神経原性炎症反応および脳血管攣縮についても評価し、比較検討を行った(HMGB1/neuronal nuclei (NeuN)二重染色により HMGB1 の神経細胞核外への移動を評価)。

血中・脳組織内の ADAMTS13、IL-6、HMGB1 濃度を ELISA により測定した(day 2)。SAH 群、および、ADAMTS13 群でそれぞれ、SAH 後 2 時間の出血時間を評価した。さらに、ADAMTS13 遺伝子欠損マウス(ADAMTS13KO)(C57BL/6Cr-TgH(Adamts13) NCVC)とその野生型マウス(WT)に SAH を作成し、内因性 ADAMTS13 欠損が SAH 後の遅発性脳虚血に与える影響を調べた。SAH 作成後、ADAMTS13KO マウスと WT の二群で同様の解析を行い、比較検討した。

### 4. 研究成果

(1)- 本研究では、cWp により、安定して

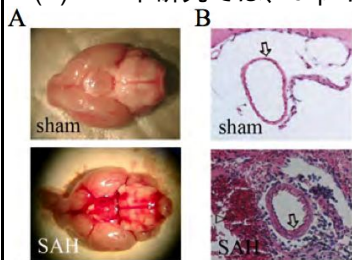


Figure 1. A) Brain specimen showing successful induction of SAH. B) HE staining; signs of CVS (arrows) visible after SAH (arrow head).

再現性の高いマウス SAH モデル作成方法を確立した。SAH 誘導後、髄液灌流による血液の溶解・吸収の結果、経時的にその SAH 量は減少した。神経学的行動評価で

は、SAH モデルは、Sham モデルと比較し、その神経症状が悪化した。脳血管攣縮(CVS)は、SAH 後、1 日後には生じず、2 日および 3 日後に確認された。神経細胞のアポトーシス・変性が、SAH 後、2 日および 3 日後に、大脳皮質、および、海馬に観察された。本研究では、マウス SAH モデルの特性について新たな知見を見出すことができたと考えられた。クモ膜下出血のマウスモデル作成方法としては cWp が最適であると考えられる。この SAH モ

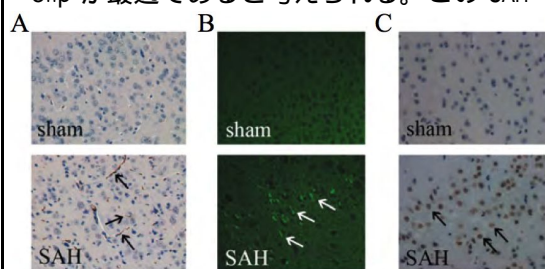


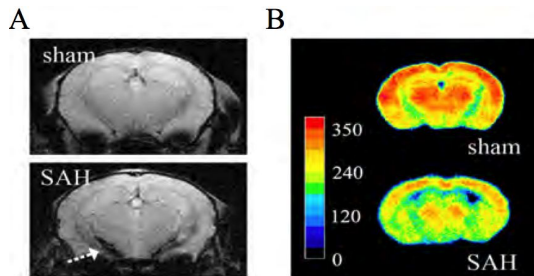
Figure 2. A) Fibrinogen staining showing microthrombi in after SAH (arrows). B) Fluoro-Jade C staining showing degenerative neurons in the cortex after SAH (arrows). C) TUNEL staining showing apoptotic after SAH.

デルでは、クモ膜下出血後の遅発性病態である CVS、血管内微小血栓、大脳皮質・海馬の神経細胞死などが、一貫性をもって再現された(Figure 1, 2)。

(1)- クモ膜下出血の描出には、T2\*WI が最も優れていた。作成した SAH の重症度が MRI により判定可能であった。すべての動物モデルにおいて、SAH 作成 2 日後以降に水頭症が確認された。この水頭症の描出には、T2WI が最も有用であった。SAH による大脳白質傷害が T2 高信号として脳梁および外包に描出された。MRI 解析により、脳室拡大および白質

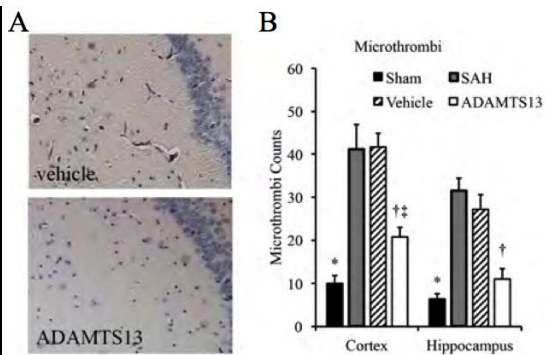


傷害の経時的な体積評価を行うと、day 0 に比較し day 3 では有意にこれらの病変体積が増大した。局所的な脳虚血傷害は、MCAo モデルでは MRI (ADCmap) により描出可能であったが、SAH モデルでは描出されなかった。しかし、脳灌流障害に起因する misery perfusion (脳血流低下と脳組織酸素摂取率増大) を示す変化: Markedly Hypointense Cortical Veins (皮質静脈が顕著な低信号となる現象) が、クモ膜下出血後の超急性期(30分)と亜急性期(day4)で二相性に、T2\*WI により明確に描出された。これは、超急性期の頭蓋内圧亢進による脳灌流低下と亜急性期の遅発性脳虚血による脳灌流低下の二相性変化を反映すると考えられた。オートラジオグラフィでは、クモ膜下出血後の全脳血流の低下が示され(day3)、前述の misery perfusion の存在を支持するデータと考えられた。本研究は、実験的 SAH 後の経時的な病態評価において、MRI は有益で実用性が高いことを示した。T2\*WI は、クモ膜下出血の描出、出血量の評価に最適である。T2WI は、水頭症と脳白質傷害の経時的評価に優れている。T2\*WI は、さらに、大脳皮質静脈の特異的低信号変化を描出した。これは、SAH 後の脳血流低下によって生じる脳組織の酸素消費量増加 (misery perfusion) を反映しており、SAH 直後と遅発性の二相性の脳虚血のリアルタイムな観察を可能とすると考えられた(Figure 3)。



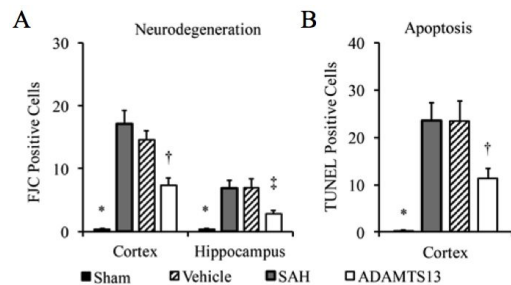
**Figure 3.** A) Successful detection of SAH T2\*WI. B) <sup>14</sup>C-IMP autoradiography showing a decreased global CBF at day 3 after SAH. Scale-bar are relative units.

(2) SAH 後 ADAMTS13 を投与した群では、血中 ADAMTS13 の存在が確認された(day2)が、非投与群では検出限界以下であった。死亡率は、SAH 群および vehicle 群と比べて、ADAMTS13 投与群の方が低い傾向が観られた。ADAMTS13 を投与しても、SAH 量は増加せず、出血時間も延長しなかった。ADAMTS13 の静脈内投与により、SAH 後の脳血管内での遅発性の微小血栓形成 (大脳皮質・海馬) は抑制され、神経学的スコアは改善した。ADAMTS13 投与により、遅発性に生じる大脳皮質・海馬神経細胞のアポトーシスおよび変性は減少した(day2)。さらに、同領域で、神経細胞核から神経細胞質への HMGB1 の移行が ADAMTS13 投与により抑制され、神経原性炎症が抑制された。SAH 後の脳組織中の HMGB1 と IL-6 濃度の上昇は、ADAMTS-13 投与により抑制される



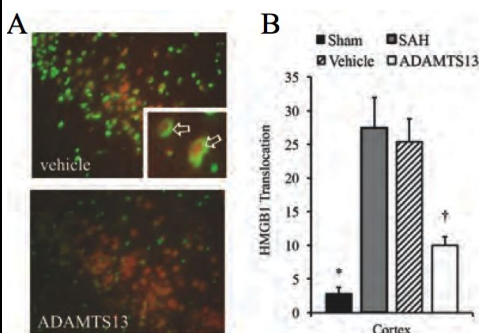
**Figure 4.** A) Fibrinogen staining showing less microthrombi in the ADAMTS13 group. B) Results shown as bar graphs. \* Statistically significant compared to SAH and vehicle ( $p < 0.01$ ); † statistically significant compared to SAH and vehicle ( $p < 0.05$ ); ‡ significant compared to sham ( $p < 0.01$ ).

傾向が認められた。しかし、ADAMTS13 投与による脳血管攣縮の改善は認めなかった。また、IL-6 の血中濃度上昇は SAH 群、vehicle 群、ADAMTS13 群の全てで観察され、ADAMTS13 投与は SAH 後の血中 IL-6 上昇に影響を与えなかった。SAH 後の血中 HMGB1 濃度上昇は、ADAMTS13 投与により抑制される傾向を認めた(day2) (Figure 4, 5, 6)。



**Figure 5.** Number of Fluoro-Jade C (FJC) positive cells (A), and TUNEL positive cells (B) shown as bar graphs. \* Statistically significant compared to SAH and vehicle ( $p < 0.05$ ); † significant compared to sham, SAH, and vehicle group; ‡ significant compared to SAH and vehicle group ( $p < 0.05$ ).

ADAMTS13 遺伝子欠損マウスと野生型マウスを用いた SAH モデルの比較検討では、SAH 後 day2 の海馬における神経細胞死・神経変性が KO マウス群で増加する傾向が観られた。これは、内因性 ADAMTS13 が SAH 後の遅発性神経傷害を抑制することを示していると考えられた。



**Figure 6.** A) Translocation of HMGB1 from the (arrows in the higher magnification). Translocation is less visible after ADAMTS13 administration. B) Quantitative results shown as a bar graph. \*† Statistically significant compared to SAH and vehicle group ( $p < 0.05$ ).

本研究は、ADAMTS13が、クモ膜下出血後の遅発性脳虚血に対して、脳保護作用を発揮することを示した。SAH後、ADAMTS13を静脈投与することで、遅発性に生じる脳血管内の微小血栓形成を抑制し、神経原性炎症を改善し、神経細胞死を減少させ、神経症状を改善した。ADAMTS13は、ずり応力依存的に病的血栓だけを「適度分解」し、生理的な止血血栓を分解しないため、血管破綻による脳出血合併症を起こさずに安全に使用できると考えられる。従って、ADAMTS-13は、脳梗塞に対する治療薬として期待できるだけでなく、出血性脳疾患である脳動脈瘤破裂クモ膜下出血後の遅発性脳虚血傷害の予防および治療を可能とする新たな薬剤となることが期待される。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計15件)

三島 健一、藤岡政行(2番目)、(他3名). 脳梗塞モデルマウスに対する播種性血管内凝固症候群治療薬トロンボモデュリンアルファの効果. 福岡大学産学官連携研究機関加齢脳科学研究所 2016年度研究成果報告書 2017年 P53-61. 査読無.

Muroi C, Mishima K(9番目), Abe K(10番目), Fujioka M(11番目), (他7名). Evaluation of a filament perforation model for mouse subarachnoid hemorrhage using 7.0 Tesla MRI. J Clin Neurosci. 2016;28:141-147. doi: 10.1016/j.jocn.2015.10.045. 査読有.

Nakamura Y, Fujioka M(9番目), Mishima K(11番目), (他8名). Recombinant human soluble thrombomodulin ameliorates cerebral ischemic injury through a high-mobility group box 1 inhibitory mechanism without hemorrhagic complications in mice. J Neurol Sci. 2016;362:278-282. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.047. 査読有.

Taoka T, Fujioka M(2番目), Abe K(10番目), (他7名). Time Course of Diffusion Kurtosis in Cerebral Infarctions of Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Rat Model. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016; 25:610-617. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.028. 査読有.

三島 健一、藤岡政行、中野貴文、入江 圭一. 脳梗塞モデルマウスの脳血流状態に対する血小板凝集因子 vWF 切断酵素 ADAMTS13 の効果. 福岡大学産学官連携研究機関加齢脳科

学研究所 2015年度研究成果報告書 2016年 P49-58. 査読無.

Muroi C, Fujioka M(2番目), Mishima K(7番目), (他4名). Mouse model of subarachnoid hemorrhage: technical note on the filament perforation model. Acta Neurochir Suppl. 2015;120:315-320. doi:10.1007/978-3-319-04981-6\_54. 査読有

Miki Y, Fujioka M(2番目), Taoka T(3番目), (他4名). Utility of High-b-Value Diffusion- Weighted Magnetic Resonance Imaging in Evaluating Reversible Medial Longitudinal Fasciculus Syndrome Caused by Acute Brainstem Ischemia. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24:157-159. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.002 査読有.

Nakano T, Hayakawa K(3番目), Fujioka M(9番目), Muroi C(10番目), Mishima K(14番目), (他9名). Delayed treatment with ADAMTS13 ameliorates cerebral ischemic injury without hemorrhagic complication. BrainRes. 2015;1624:330-335. DOI:10.1016/j.brainres.2015.07.027 査読有.

入江圭一、中野貴文、藤岡政行、三島健一. 脳血管障害におけるフォン・ヴィレブランド因子切断酵素 ADAMTS13 の機能解析. Research 2015;20:29-31. 査読無.

Muroi C, Fujioka M(2番目), Mishima K(7番目), (他6名). Filament perforation model for mouse subarachnoid hemorrhage: Surgical-technical considerations. Br J Neurosurg. 2014;28:722-732. DOI:10.3109/02688697.2014.918579 査読有

Muroi C, Fujioka M(2番目), Mishima K(3番目), (他7名). Effect of ADAMTS-13 on cerebrovascular microthrombosis and neuronal injury after experimental subarachnoid hemorrhage. J Thromb Haemost. 2014;12:505-514. DOI:10.1111/jth.12511 査読有.

Baron JC, Yamauchi H, Fujioka M, Endres M. Selective neuronal loss in ischemic stroke and cerebrovascular disease. J Cereb Blood Flow Metab. 2014;34:2-18. DOI:10.1038/jcbfm.2013.188 査読有.

Taoka T, Fujioka M(2番目), (他8名). Time course of axial and radial diffusion kurtosis of white matter infarctions: period of pseudonormalization. AJNR Am J Neuroradiol. 2014;35:1509-1514. DOI:

10.3174/ajnr.A3908. 査読有.

藤岡政行. クモ膜下出血後の遅発性脳虚血における ADAMTS13 の病態生理学的意義とその治療応用についての検討. 冲中記念成人病研究所年報 2014;40:59-62. 査読無.

藤岡政行, 藤村吉博. 私の研究 -My Research- ADAMTS13. Angiology Frontier 2014;13:58-63. 査読無.

[学会発表](計10件)

Fujioka M, Muroi C(2番目), Nakase H(5), Abe K(6), Mishima K(7), (他2名). Neuroprotective Effects of ADAMTS13 against Delayed Brain Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. XXIII World Congress of Neurology. 2017年.

Muroi C, Fujioka M, Abe K, Keller E, Fujimura Y, Mishima K. ADAMTS 13 - Microthrombosis in Subarachnoid Hemorrhage - an Update - Vasospasm 2017. The 14th International Conference on Neurovascular Events after Subarachnoid Hemorrhage. 2017年

Nakamura Y, Fujioka M(7番目), Mishima K(9), (他7名). Recombinant human soluble thrombomodulin ameliorates cerebral ischemic injury through a high-mobility group box 1 inhibitory mechanism without hemorrhagic complications in mice. Neuroscience 2017. 2017年.

Nakano T, Mishima K(11番目), (他10名). Effect of delayed treatment with ADAMTS13 on cerebral ischemic injury compared with tPAs. Neuroscience 2017. 2017年.

藤岡政行, 室井カール(2番目), 中瀬裕之(5), 阿部浩司(6), 三島健一(7), (他2名). クモ膜下出血後の脳虚血に対するADAMTS13の神経保護効果. 第75回日本脳神経外科学会学術総会. 福岡国際会議場, 福岡. 2016年.

Muroi C, Mishima K(8番目), Abe K(9), Fujioka M(10), (他6名). Filament Perforation Model for Mouse Subarachnoid Hemorrhage: Evaluation by 7.0T MRI. Vasospasm 2015. 13th International Conference on Neuromuscular Events after Subarachnoid Hemorrhage. 2015年.

藤岡政行, 室井カール(2), 中瀬裕之(4), 阿部浩司(5), 三島健一(6), (他1名) 脳動脈瘤破裂クモ膜下出血後の脳虚血病態

に対する ADAMTS13 の脳保護機能. 第74回日本脳神経外科学会学術総会. 2015年.

藤岡政行, 室井カール(2), 阿部浩司(4), 三島健一(5), (他1名). 脳虚血およびクモ膜下出血後の遅発性脳虚血病態に対するADAMTS13の脳保護機能. 第40回日本脳卒中学会総会. 2015年.

Muroi C, Fujioka M(6番目), Abe K(7), (他4名). Magnetic resonance imaging in experimental mouse subarachnoid hemorrhage. Joint Annual Meeting 2014: Swiss Society of Neurosurgery, Swiss Society of Clinical Neurophysiology, Swiss Society of Neuropediatrics. 2014年.

藤岡政行, 室井カール(2), 三島健一(3), (他1名). 虚血再灌流およびクモ膜下出血後の脳虚血病態に対するADAMTS13の脳保護機能. 第73回日本脳神経外科学会総会. 2014年

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤岡政行 (FUJIOKA, Masayuki)  
奈良県立医科大学・医学部・非常勤講師  
研究者番号: 20254518

### (2) 研究分担者

三島健一 (MISHIMA, Kenichi)  
福岡大学・薬学部・教授  
研究者番号: 00320309

### (3) 連携研究者

田岡俊昭 (TAOKA, Toshiaki)  
名古屋大学・医学部・准教授  
研究者番号: 30305734

阿部浩司 (ABE, Kohji)  
大阪大学・医学部・特任准教授  
研究者番号: 80571207

中瀬裕之 (NAKASE, Hiroyuki)  
奈良県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 10217739

### (4) 研究協力者

室井カール 泉 (MUROI, Carl, Izumi)

藤村吉博 (FUJIMURA, Yoshihiro)

坪井昭夫 (TSUBOI, Akio)