

二国間交流事業 共同研究報告書

令和5年3月31日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]

長崎大学・病院

[職・氏名] 講師・諸藤陽一

[課題番号]

JPJSBP 120203804

1. 事業名 相手国: ハンガリー (振興会対応機関: HAS) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 脳梗塞治療薬の開発-灌流型3次元血液脳関門モデルによる解析-

(英文) Examination of the protective effect of the Rho kinase inhibitor fasudil on blood-brain barrier models in static and dynamic conditions

3. 共同研究実施期間 2020年 4月 1日 ~ 2023年 3月 31日 (2年 0ヶ月)【延長前】 2020年 4月 1日 ~ 2022年 3月 31日 (2年 0ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Hungarian Academy of Sciences・Scientific adviser, head of research group・Deli Maria Anna

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		4,750,000 円
内訳	1年度目執行経費	2,375,000 円
	2年度目執行経費	2,375,000 円
	3年度目執行経費	0 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	13 名
相手国側参加者等	8 名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目			()
2年度目			()
3年度目	1		2(2)

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣:委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

COVID-19 による渡航制限があり、当初の on site の交流は全くかなわなかったが、Web を通じた会議を定期的に開催することで、研究交流を図った。双方の大学院生の参加者が自身の研究内容を web 会議で発表することで、研究計画を brush up していった。また、本事業の支援を受けて、2021 年 3 月に島根(web 開催)、2022 年 3 月にハンガリー(web 開催)、2023 年 3 月に福岡(現地+web の hybrid 開催)にて第 3 回から第 5 回の Mini-Symposium on the blood-brain barrier: from basic to clinical research を開催し、二国間の交流のみならず、我々の研究内容に関心がある世界中のチームとの交流を図った。また、COVID-19 による渡航制限が緩和された最終年度は本邦からの参加者 1 名をハンガリーに派遣、またハンガリー研究者 2 名の受け入れを行った。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

我々は、既にくも膜下出血における脳血管攣縮治療薬として市販されている Rho キナーゼ阻害剤・塩酸ファスジルの脳梗塞治療薬としてのドラッグ・リポジショニングを念頭に、その血液脳関門(BBB)への作用を検討した。本研究チームが開発した初代培養細胞を用いた信頼性の高い in vitro BBB モデルを用いた検討の結果、塩酸ファスジルは血管内皮細胞に対する直接的な保護作用と、ペリサイトおよびアストロサイトを介した経路により、BBB 保護的に作用することが明らかとなった。

また、本研究では、造影剤の血液脳関門(BBB)に対する作用を、ラット初代培養細胞を用いた in vitro BBB モデルにおいて検討した。その結果、造影剤は BBB 機能不全を惹起し、その機序として内皮細胞の MAP キナーゼ経路とアストロサイトとペリサイトの相互作用が、そのバリア機能障害を媒介することを明らかとした。MAP キナーゼ経路の調整により、造影剤脳症を回避できる可能性が期待される。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

上述しているように、本事業の直接的、間接的サポートを受けて、3 本の国際共著論文を英文学術誌に発表した。

- ① Effects of fasudil on blood-brain barrier integrity. Fluids Barriers CNS. 2022 Jun 3;19(1):43
- ② MAP Kinase Pathways in Brain Endothelial Cells and Crosstalk with Pericytes and Astrocytes Mediate Contrast-Induced Blood-Brain Barrier Disruption. Pharmaceutics. 2021 Aug 17;13(8):1272
- ③ Pitavastatin Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Blood-Brain Barrier Dysfunction. Biomedicines. 18;9(7), 2021, 837

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

- ① 脳梗塞は脳卒中の大部分を占めており、機械的血栓除去術などの超急性期治療の進歩によっても、いまだ多数の要介護者の原因となる疾患であり、その治療薬の開発が待たれている。我々は Rho キナーゼ阻害剤である塩酸ファスジルが BBB に保護的作用することを明らかにした。現在、臨床の現場で既にくも膜下出血における脳血管攣縮治療薬として市販されている薬剤であり、その安全性が担保されていることを考えると、今後、早期に脳梗塞治療への応用が可能となってくる可能性が

あると考えている。

- ② 超急性期脳梗塞に対する機械的血栓除去術の有用性については、複数のランダム化比較試験およびそれらのメタ解析で明らかとされており、日常診療においても重要な位置を占める。その一方で重大な副作用である造影剤脳症を経験する機会も増えている。本研究結果から MAP キナーゼ経路の調整により、造影剤脳症を回避できる可能性が期待される。
- ③ ドラッグ・リポジショニングの観点から、スタチンの中枢神経炎症制御に関しても、炎症性中枢神経疾患への応用が期待される。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

本研究の若手研究者は自身の研究の進捗状況を定期的に web によるカンファレンスにて英語にて報告してもらった。また、一般細胞培養技術に加え、灌流型 3 次元 BBB モデルの作製技術を習得してもらい、彼らの将来の研究基盤とするよう配慮した。本研究成果の国際学会発表、英語論文報告までを継続的に指導していくことで、将来的にも研究者としてグローバルに活躍できるようサポートしていくよう努めた。結果として、双方の研究参加者（大学院生）から 4 名の学位取得者（日本 3 名、ハンガリー 1 名）、2 名の米国留学者（ワシントン大学、ハーバード大学）を輩出した。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

本事業において、塩酸フラスジル、スタチン、造影剤などを使用し、それらが血液脳関門に与える影響を明らかにした。それぞれの結果が日常臨床に与えるインパクトは大きく、今後、臨床応用、臨床治験へのステップへ進んでいく予定である。また、従来の静的 BBB モデルと灌流型 BBB モデルにおいて BBB 保護効果メカニズムの比較検討を行うことで、これまで *in vitro* の実験系では評価が困難であったシェアストレスの影響を明らかにすることも可能になる。より生体に近い *in vitro* モデルでの BBB 保護効果メカニズム解明は、全く新しい創薬概念である「BBB 保護薬」の開発を加速すると考えられる。これは脳血管認知症予防、アルツハイマー型認知症予防といった中枢神経系疾患全体にインパクトを持つ薬剤の開発につながると考えている。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞など

本事業の支援を受けて、国際会議 Mini-Symposium on the blood-brain barrier: from basic to clinical research を継続開催するに至った(2019 年長崎、2020 年福岡、2021 年島根、2022 年ハンガリー、2023 年福岡)。本国際会議は、本研究チームがけん引することにより、世界各国の著名な血液脳関門研究者が意見を交換する場として機能し始めている。2024 年度はスロバキアでの開催予定となっている。