

二国間交流事業 共同研究報告書

令和6年4月30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]

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター

臨床研究センター

[職・氏名]

客員研究員 ・ 諸藤 陽一

[課題番号]

JPJSBP120223802

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) ヒト初代培養細胞による3次元灌流型血液脳関門モデルの確立

(英文) Establishment of microfluidic 3-dimensional blood-brain barrier model using primary human brain endothelial cells

3. 共同研究実施期間 2022年4月1日 ~ 2024年3月31日 (2年0ヶ月)

【延長前】 年 月 日 ~ 年 月 日 (年 ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Biological Research Centre・Scientific Adviser, Head of Research Group, Maria A. Deli

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		4,875,000 円
内訳	1年度目執行経費	2,375,000 円
	2年度目執行経費	2,500,000 円
	3年度目執行経費	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	17名
相手国側参加者等	9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	1	0	2(2)
2年度目	1	2	4(4)

3 年度目	0	0	0 (0)
-------	---	---	-------

* 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による渡航制限はあったが、webを通じた研究会議、実験進捗状況の確認は可能であった。On site による交流は制限されたが、研究参加者全員が web 会議に参加し、十分な研究交流が達成された。本交流で得られた知見の一部は学会発表し、さらに 1 報はすでに英文学術誌に投稿中である。

2023 年度はハンガリー研究者 4 名を受け入れ、灌流型 3 次元血液脳関門 (BBB) モデルを中心とした共同実験を行った。また、日本側参加者 2 名 (小川由夏、溝口絢子) がスロバキアへ渡航し、本研究の支援 (支出なし) も得て開催した学術集会 6th Mini-Symposium On The Blood-Brain Barrier From Basic To Clinical Research (<https://www.bbbminisymp2024-slovakia.sav.sk/>)にて研究成果の発表を行った。また、研究代表者である諸藤も同時期にスロバキアへ渡航 (支出なし) し、同学術集会の運営、本研究課題に関する会議を行った。同研究会は本研究代表者 (諸藤、Deli Maria) がオーガナイザーとなり、開催し、世界各国の BBB 研究者と交流を深め、本研究課題についても討論を行った。

(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)

げっ歯類、サルから得た初代培養細胞による 3 次元灌流型血液脳関門モデルを使用し、予備実験を繰り返し行った。その中で、ペリサイトが転移性脳腫瘍に対し、拮抗的に働くことを見出した。また、共同研究を進める過程で、共同して取り組んだ課題の一つである経口抗凝固薬が血液脳関門 (BBB) に与える影響について、新たな知見が得られた。現在、臨床で使用されている 4 種類の抗凝固薬のうちのひとつのみ (A とする) が BBB に保護的作用していることを見出した。現在、脳梗塞後 (心原性脳塞栓症) の再発予防に各種抗凝固薬が使用されているが、脳梗塞後は脳梗塞再発だけでなく、脳出血などの出血性合併症にも注意する必要がある。我々が得た知見「A のみが BBB 保護的に働く」ことが明らかとなれば、今後の脳卒中診療に多大な影響を与えると考えられる。この結果は現在、英文学術誌に投稿中であり、さらに広範なデータ、メカニズムを解明すべく研究を継続中である。

(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)

上述のように、Mini-Symposium On The Blood-Brain Barrier From Basic To Clinical Research を継続して、開催している。2022 年はハンガリー (Web)、2023 年は福岡、2024 年はスロバキアにて開催し、世界各国の BBB 研究者と交流を深めるとともに、情報交換、共同研究推進の場として機能し、年々参加者が増加している。日本において、科学研究に従事していても、英語でプレゼンテーションを行う機会は限られる。若手研究者だけでなく、日本側指導者においても、ハンガリーとの共同研究を進めるにあたり、英語での学術交流は非常に有意義であった。若手研究者にとっては、今後の国際的な活躍が期待される。日本、ハンガリー研究者双方において、米国、ドイツ、アイルランド、スロバキアを含め、世界各国の BBB 研究者とのつながりを深め、さらなる共同研究の展開が得られている。

(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)

現在、脳梗塞後 (心原性脳塞栓症) の再発予防に各種抗凝固薬が使用されているが、脳梗塞後は脳梗塞再発だけでなく、脳出血などの出血性合併症にも注意する必要がある。我々が得た知見「A のみが BBB 保護的に働く」ことが明らかとなれば、今後の脳卒中診療に多大な影響を与えると考えられる。

(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)

他施設との共同研究を進めるにあたっては、自施設での研究内容を整理し、共同研究先と共有する必要がある。そのためには、綿密な研究計画、その実行、報告、次へのステップの確認などが各研究段階で必要である。この作業を英語で行う訓練が十分にできたと考えている。本研究参加者より、研究期間に松永裕希、佐藤慧の2名が学位を取得し、5名(内田大貴、岡村宗晃、塩崎絵理、小川由夏、近松元気)が大学院へ進学を選択し、現在、基礎研究に従事している。これは脳神経外科という臨床の教室では例外的なことであり、本事業における海外との連携への取り組みによるものと考えている。

(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)

「ヒト初代培養細胞による3次元灌流型血液脳関門モデル作製」に関する施設での倫理委員会申請が認められ、今後、最大限にヒトBBBに近似させたモデルでの実験を展開できると考えている。最終目的である中枢神経系薬剤の開発の迅速化につなげたい。また、上述のように派生した研究成果も出てきており、中枢神経疾患治療薬開発に関し、飛躍的な成果が見込まれる。

(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

第4回 Mini-Symposium On The Blood-Brain Barrier From Basic To Clinical Research (ハンガリーWeb) 開催

第5回 Mini-Symposium On The Blood-Brain Barrier From Basic To Clinical Research (福岡、日本) 開催

第6回 Mini-Symposium On The Blood-Brain Barrier From Basic To Clinical Research (スロバキア) 開催

2022年度、長崎大学インパクト論文賞

2023年度、長崎大学インパクト論文賞