

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11569

研究課題名(和文)敗血症における血管内皮グリコカリックスの超微形態的考察

研究課題名(英文)Ultrastructure of capillary endothelial glycocalyx in sepsis

研究代表者

小倉 真治 (OGURA, Shinji)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30185566

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：心臓から出た大動脈は最終的には一層の内皮細胞で構成された毛細血管になる。毛細血管では血液と組織の間で酸素をはじめとする物質交換が行われているが、この恒常性維持の維持に重要な役割を果たしているのが血管内皮グリコカリックスである。血管内皮グリコカリックスは構造が非常に不安定で脆弱であること、毛細血管内皮細胞の構造も内皮細胞同士の接合様式や器官による違いが大きいことにより3次元構造の同定は困難であった。本研究では心臓、腎臓、肝臓、肺、脳の毛細血管内皮構造とその表面に存在する内皮グリコカリックスの構造の違い、さらに実験的に誘発した血管内皮傷害の傷害形態を確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2016年敗血症ガイドラインが改訂され、敗血症は臓器障害を伴う感染症であると定義された。敗血症における臓器障害はサイトカインストームによる血管内皮傷害がその要因として考えられている。血管内皮細胞の内膜面にはグリコカリックスとよばれる糖鎖の層が存在し、近年、血管内皮傷害の本態は内皮グリコカリックスの障害であることが明らかになってきている。グリコカリックスは血流の制御において重要な役割を果たしており、近年はその機能維持・回復は新しい治療の開発のターゲットとして注目されているが、その3次元構造を視覚的にとらえた報告はほとんどないため、本研究により構造を明らかにする。

研究成果の概要(英文)：The sugar-protein glycocalyx coats all healthy vascular endothelium and plays a key role in microvascular and endothelial physiology. The endothelial glycocalyx has been particularly difficult to characterize and understand in terms of its three dimensional structure because of its fragility and instability. In addition, endothelial cell structures are specific for each organ and include at least three types of capillaries: continuous, fenestrated, and sinusoidal. Given the structural and functional differences among the endothelium types, one could speculate that the morphology of glycocalyx would also vary among the different types of endothelial cells. The present study determined the structural difference of endothelial glycocalyx in heart, kidney, liver, lung and brain, respectively. The current study was also reported the morphological difference of the endothelial injury under experimental endotoxemia in each capillary vessel type.

研究分野：救急・集中治療医学

キーワード：血管内皮障害

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血管内皮細胞の内膜面にはグリコカリックスとよばれる糖鎖の層が存在し、近年、血管内皮傷害の本態は内皮グリコカリックスの障害であることが明らかになってきている。グリコカリックスは主にプロテオグリカンにより構成されており、微小血管のトーン、透過性の調節、内皮バリアにより浸透圧較差の維持など血流の制御において重要な役割を果たしており、近年はその機能維持・回復は新しい治療の開発のターゲットとして注目されている。内皮グリコカリックスの合成と分解は血管内腔と内皮細胞内で行われ、血管内腔において血流による Shear Stress で脱落と血漿タンパクとの結合により新生を続けながら常に更新され平衡状態にある。そのため臓器ごとにグリコカリックスはその形態が異なる可能性があるものの、それぞれの血管に対し3次元構造を視覚的にとらえた報告はほとんどない。

2. 研究の目的

血管内皮グリコカリックスは構造が非常に不安定で脆弱であること、毛細血管内皮細胞の構造も内皮細胞同士の接合様式や器官による違いが大きいことにより3次元構造の同定は困難であった。実際、グリコカリックスの形態は報告によって大きく異なっている。

本研究ではそれぞれ構造の異なる心臓、腎臓、肝臓、肺、脳の毛細血管内皮構造とその表面に存在する内皮グリコカリックスの構造の違い、さらに実験的に誘発した血管内皮傷害の傷害形態を明らかにする。

3. 研究の方法

10週齢のオスのC57BL6マウスを屠殺し、グルタルアルデヒドと硝酸ランタンを含んだカコジル酸バッファーを100mmHgの圧で左心室心尖部より注入し5分間還流固定を行う。還流固定後素早く臓器を取り出し、さらに2時間還流液に浸した後、グルタルアルを除去したカコジル酸バッファーに置換しさらに一晩浸す。翌日アルカリ性の洗浄液で洗浄後カコジル酸バッファーに浸す。このようにして得たサンプルを、液体窒素による凍結切断法を用いて走査型電子顕微鏡用のサンプルを作製する。また、同様に作成したサンプルを脱水しエポキシ樹脂に埋め込み透過型電子顕微鏡用のサンプルとして使用する。これらサンプルを走査型電子顕微鏡(S-4500, Hitachi)と透過型電子顕微鏡(HT7700, Hitachi)を用いて観察を行う。S-4500の反射電子検出器とエネルギー分散X線分析を用いてランタンの検出を行う。

4. 研究成果

(1) 臓器ごとに構造の異なる血管内皮上のグリコカリックスの超微形態の同定

生体の微小循環の中心的役割を担う毛細血管の構造は、臓器によって血管内皮の形態は大きく異なり連続型、有窓型、洞様型の3つに分類される。<sup>1)</sup>

連続型毛細血管は心臓、肺、骨格筋、神経に存在する。その構造はいわゆる一般的な血管の管構造を示し、内皮細胞は核の部分で厚いが、そのほかの細胞質の部分は0.1-0.2 μmと薄い。心臓毛細血管では細胞同士の連結部は閉鎖結合強く結合しており孔構造は認められず、内皮細胞の外側を基底膜が完全に覆っている(FIGURE 1A)。この形態の毛細血管ではグリコカリックスは血管内皮全体を覆うように存在しているため、グリコカリックス存在下では血管内皮細胞の表面構造を確認することはできない(FIGURE 1A)。<sup>1)</sup>

腎臓の糸球体に認められる有窓型毛細血管は一定間隔に規則正しく配列する特徴的な小孔構造を有している。解剖学的にはこの小孔は60-80nmであるが小孔を覆うように存

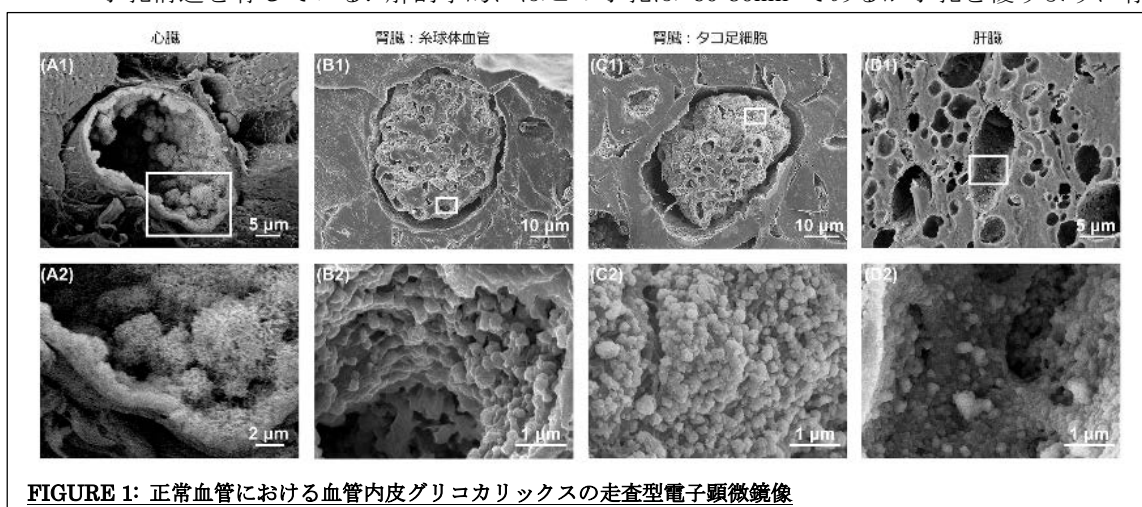


FIGURE 1: 正常血管における血管内皮グリコカリックスの走査型電子顕微鏡像

健常マウスの心臓、腎臓、肝臓の走査型電子顕微鏡像。硝酸ランタンを用いてグリコカリックスの描出を行っている。A1) 心臓毛細血管の血管内皮グリコカリックス描出像。A2) はA1の四角で囲まれた部分を拡大した像。ブロッコリ状の血管内皮グリコカリックスが血管内腔を覆っており、血管内皮細胞の内腔表面を確認することができない。B1) 糸球体毛細血管内皮グリコカリックス像。B2) B1の四角で囲まれた部分を拡大した像。血管内皮グリコカリックスが糸球体の血管表面を覆っており、有窓型毛細血管の小孔構造を表面からは確認できない。C1) 糸球体タコ足細胞の表面像。C2) C1の四角で囲まれた部分を拡大した像。グリコカリックスはタコ足細胞にも存在し、その表面を覆っているのが確認できる。D1) 肝臓洞様血管の内皮の表面像。D2) D1の四角で囲まれた部分を拡大した像。洞様血管では内皮グリコカリックスが孔をふさがらない形で存在している

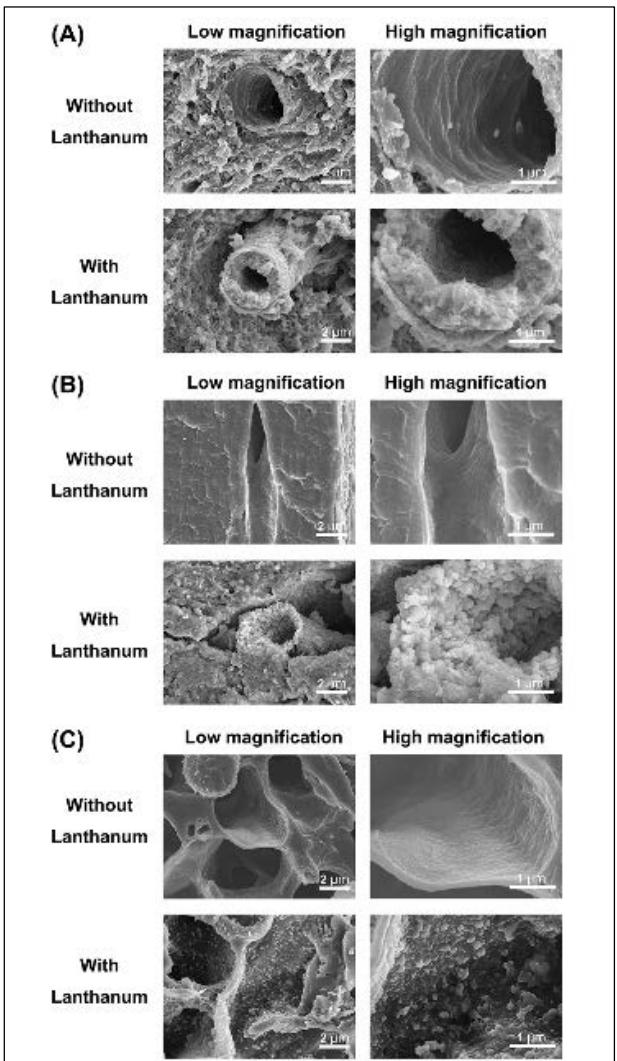
在するグリコカリックスによって孔のサイズは15nmほどまで狭小化する。<sup>1</sup> この内皮細胞は連続型の場合と同様に外側は基底膜により完全に覆われている。この基底膜をこえてタコ足細胞のレベルまで達すると孔のサイズは6nmほどとなるのに加えて、タコ足細胞の表面もグリコカリックスで覆われていることが観察され (FIGURE 1C), アルブミンや大分子は通過することができない構造になっている。有窓型毛細血管は腎糸球体の他に一部の内分泌臓器に認められる。

肝臓で認められる洞様型毛細血管は、内皮細胞同士の結合は弱いいため不整形な卵円形の孔がある。また上記の2つの毛細血管と異なり基底膜はあまり発達しておらず、他の型の毛細血管に比べ、管腔が広いため血流も遅いという特徴がある。そのため、物質の通過が容易であり、血液はこの孔を通してDisse腔と交通しビリルビンなどの物質の交換を行っている。肝臓の毛細血管のグリコカリックスはこの卵円形の孔を覆っておらず、心臓や腎臓の血管に比べてグリコカリックスの構造が薄いことがわかった (FIGURE 1D)。この理由として、洞様型毛細血管ではグリコカリックスの主要な構成成分であるグリコサミノグリカンの除去が活性化されているため、グリコカリックスの発達が抑制されていることがあげられる。<sup>1</sup> 洞様型毛細血管は肝臓の他には脾臓や骨髄などの造血系臓器に見られる。

このように内皮細胞は臓器により異なった構造をとり、血管内皮細胞を覆うグリコカリックスの形態もまた内皮細胞のタイプによって異なる。実際、連続型毛細血管(心臓)、有窓型毛細血管(腎臓)、洞様型毛細血管(肝臓)を比較した場合、血管内皮グリコカリックスは心臓、腎臓と比較すると肝臓での血管内皮グリコカリックスは薄い構造をとっていた。<sup>1</sup>

連続型毛細血管は心臓、肺、骨格筋、神経に存在するが、肺循環と体循環では血管内圧力が異なることや臓器の機能など内皮細胞の形態は同じであってもその環境が全く異なる。特に、脳には中枢神経系の機能維持に不可欠な防護壁である血液脳関門が存在し、血管内皮細胞間の連続性のあるタイトジャンクションと内皮細胞を取り巻くように周皮細胞、さらにアストロサイトの足突起が存在する複雑な構造を呈している。

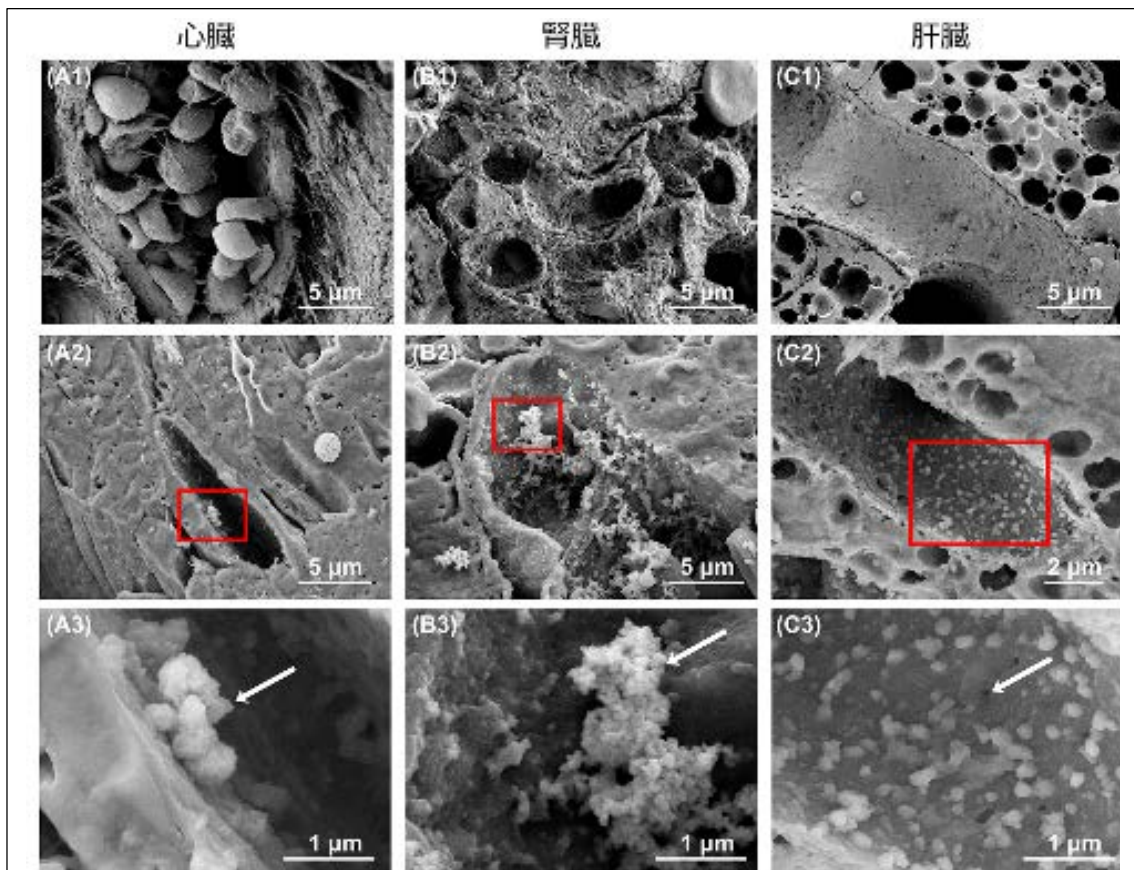
同じ連続型毛細血管の形態を示す心臓、肺、脳の血管内皮グリコカリックスの構造を比較すると、これらの血管では血管内皮全体を覆うようグリコカリックスが存在するのは同じであるが、その厚さが大きく異なる (FIGURE 2)。<sup>2</sup> 特に脳では心臓に比べて厚い形態になっており、脳血管関門機能の一端を担っている可能性も示唆されている (FIGURE 3A and B)。一方で肺毛細血管では血管内皮グリコカリックスは非常に薄く、肺泡とのガス交換機能や肺循環の血管内圧の低さなどが影響している可能性も考えられる (FIGURE 3C)。<sup>2,3</sup>



**FIGURE 2: 脳、心臓、肺毛細血管内皮グリコカリックスの走査型電子顕微鏡像における形態の比較**

連続型毛細血管の形態を示す脳、心臓、肺毛細血管の走査型電子顕微鏡による比較像。(A) 上段: 電子染色を施行していない脳毛細血管内皮。下段: 硝酸ランタンを用いてグリコカリックスを描出した脳毛細血管。血管内皮細胞を覆うように非常に厚いグリコカリックスが存在するのを確認できる。(B) 上段: 電子染色を施行していない心臓毛細血管内皮。下段: 硝酸ランタンを用いてグリコカリックスを描出した心臓毛細血管。血管内皮細胞を覆うようにグリコカリックスが存在するのを確認できる。脳と比較して薄い構造であることが確認できる。(C) 上段: 電子染色を施行していない肺毛細血管内皮。下段: 硝酸ランタンを用いてグリコカリックスを描出した肺毛細血管。血管内皮細胞を覆うようにグリコカリックスが存在するのを確認できる。脳、心臓と比較して薄い構造であることが確認できる

(2) 敗血症時の急性血管内皮傷害下におけるグリコカリックスの構造変化の検証



**FIGURE 3: 敗血症性血管炎下での血管内皮グリコカリックス傷害形態の走査型電子顕微鏡像**

A) 敗血症性血管炎を起こした心臓連続型毛細血管の超微形態. A1) 電子染色を施行していない連続型毛細血管像. 炎症により惹起された浮腫様変化によると考えられる毛細血管壁の肥厚が認められる. A2) 電子染色により内皮グリコカリックスが描出された心臓連続型毛細血管. A3) A2の四角の部分拡大した像.グリコカリックスが血管内皮表面から剥がれ落ちて血管内皮表面が露出し,血管内腔にグリコカリックスの残渣が認められる(A3, 矢印). B) 敗血症性血管炎を起こした腎糸球体有窓型毛細血管の超微形態. B1) 電子染色を施行していない有窓型毛細血管像. 有窓型毛細血管の特徴である小孔構造が崩れてその形状が確認できなくなっている. また炎症による浮腫が原因と考えられる血管壁の肥厚が認められる. B2) 電子染色により内皮グリコカリックスが描出された腎糸球体有窓型毛細血管. B3) B2の四角の部分拡大した像. 血管表面から剥離したグリコカリックスの残渣が確認できる(B3, 矢印). C) 敗血症性血管炎を起こした肝臓洞様型毛細血管の超微形態. C1) 電子染色を施行していない洞様型毛細血管像. 洞様型毛細血管の特徴である不整型で大型の孔がほぼ閉塞していることが確認できる. C2) 電子染色により内皮グリコカリックスが描出された肝臓洞様毛細血管. C3) C2の四角の部を拡大した像. 他の血管と同様に血管表面からグリコカリックスが剥離しているのを確認することができる

敗血症は感染に引き続きサイトカインストームを生じる大変複雑な病態であるため、その解析が非常に困難な病態の一つである。本研究では、まずグラム陰性桿菌の外膜構成成分であるリポ多糖体(LPS)を用いた菌体の存在しないモデルを用いて検討を行った。

2016年敗血症ガイドラインが改訂され、敗血症は臓器障害を伴う感染症であると定義された。全身で同時多発的に臓器障害を生じる原因として、急性炎症反応とこれにともなう各種サイトカインなど化学伝達物質の発現増大が血管透過性亢進、血管内皮障害などを全身の血管に引き起こすことが挙げられる。全身性の炎症で血管内皮障害が生じると、アルブミンやFluidが血管内から間質に流出するようになるが、この現象はグリコカリックスの剥離が引き起こしていると考えられる。グリコカリックスの障害は透過性亢進に伴い間質への血液貯留を引き起こすとともに、血管トーンスの低下、凝固活性の亢進そして持続的な微小血栓の形成などが引き起こす。

リポ多糖(LPS) 20mg/kgを腹腔内投与し血管炎を誘発したマウスではLPS投与後、シンデカン1の血中濃度は上昇する。<sup>1,3</sup> シンデカン1はグリコカリックスを形成するプロテオグリカンのコアタンパクであり、血管内皮が障害されると血管内皮から血中へ遊離するため、血中のシンデカン1濃度はグリコカリックスの障害のマーカーとしての可能性が示唆されている。<sup>4</sup>

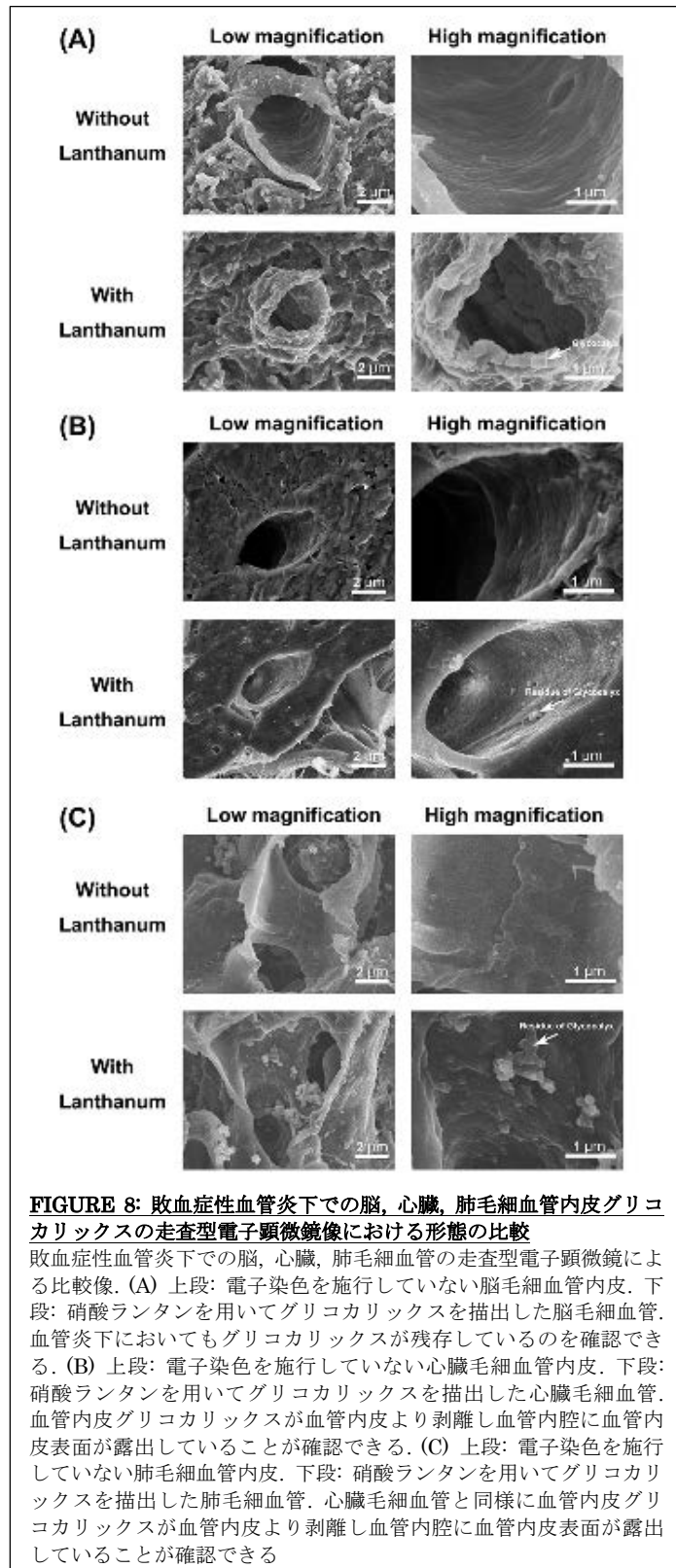
形態学的には、LPSを投与すると心臓の連続型毛細血管では血管内にフィブリンの蓄積が生じ、血管内皮の浮腫により血管壁に著明な肥厚が生じる(FIGURE 3A1)。血管内皮グリコカリックスはLPS投与により血管内皮から剥がれ落ち、内皮表面が血管内腔に露出していることが確認できる(FIGURE 3A2 and A3)。

腎臓の有窓型毛細血管では小孔構造が破壊され閉塞している。また正常時には血管内皮、基底膜、タコ足細胞がそれぞれ固く結合し三層構造を形成しているが、LPS投与により破壊され基底膜とタコ足細胞が剥離し、内皮の小孔構造も崩壊している(FIGURE 3B1)。<sup>1</sup> 内皮グリコカリックスも剥がれ落ち、残渣が血管内に認められる(FIGURE 3B2)



and B3).

肝臓の洞様型毛細血管では LPS 投与により卵円形の小孔が閉塞していることが確認され、透過型電子顕微鏡による観察では小孔が血管内皮の浮腫により閉塞していることが確認される (FIGURE 3C1). LPS 投与により剥がれ細断されたグリコカリックスは血管腔内に認められる (FIGURE 3D2 and D3). 同じ連続型毛細血管であっても肺、心臓では血管内皮グリコカリックスが完全に剥離し血管内皮細胞表面が血管内腔に露出している一方で、脳の毛細血管では LPS 投与後には血管内皮グリコカリックスは菲薄化するが、血管内皮表面にグリコカリックスは残存しており、残存しているグリコカリックスの厚さは正常心臓毛細血管内皮のグリコカリックスの厚さ程度は存在している (FIGURE 4). そのため、脳血管内皮表面は傷害を受けておらず、また肺や心臓では血管透過性が亢進するのに対して脳血管では血管透過性が適切なレベルで維持されているのである. 肺の毛細血管に関しては、敗血症に続発する急性呼吸促迫症候群は肺毛細血管内皮グリコカリックスの障害を通して血管内皮傷害が生じ、その要因のひとつに好中球から分泌される好中球エラスターゼがあげられている.<sup>5,6</sup> 近年の研究により、内皮グリコカリックスの機能は徐々に明らかにされてきているが、その構造の分解・生成に Share Stress がかかわっていることから心臓や腎臓などの高圧系臓器と肺のような低圧系臓器ではその血管に存在する内皮グリコカリックスの形態が異なる可能性が考えられていた. 本研究では血管内皮グリコカリックスの構造が臓器ごとに異なることが明らかとなった.



**FIGURE 8: 敗血症性血管炎下での脳、心臓、肺毛細血管内皮グリコカリックスの走査型電子顕微鏡像における形態の比較**

敗血症性血管炎下での脳、心臓、肺毛細血管の走査型電子顕微鏡による比較像. (A) 上段: 電子染色を施行していない脳毛細血管内皮. 下段: 硝酸ランタンを用いてグリコカリックスを描出した脳毛細血管. 血管炎下においてもグリコカリックスが残存しているのを確認できる. (B) 上段: 電子染色を施行していない心臓毛細血管内皮. 下段: 硝酸ランタンを用いてグリコカリックスを描出した心臓毛細血管. 血管内皮グリコカリックスが血管内皮より剥離し血管内腔に血管内皮表面が露出していることが確認できる. (C) 上段: 電子染色を施行していない肺毛細血管内皮. 下段: 硝酸ランタンを用いてグリコカリックスを描出した肺毛細血管. 心臓毛細血管と同様に血管内皮グリコカリックスが血管内皮より剥離し血管内腔に血管内皮表面が露出していることが確認できる

引用文献

1. Okada H et al. Crit Care. 2017;21:261.
2. Ando Y et al. Sci Rep. 2018;8(1):17523.
3. Inagawa R et al. Chest. 2018;154(2):317-325.
4. Oda K et al. J Clin Med. 2019 Aug 27;8(9):1320.
5. Suzuki K et al. Am J Pathol. 2019;189(8):1526-1535.
6. Fukuta T et al. Shock. 2019 in Press. doi: 10.1097/SHK.0000000000001482.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ando Y, Okada H, Takemura G, Suzuki K, Takada C, Tomita H, Zaikokuji R, Hotta Y, Miyazaki N, Yano H, Muraki I, Kuroda A, Fukuda H, Kawasaki Y, Okamoto H, Kawaguchi T, Watanabe T, Doi T, Yoshida T, Ushikoshi H, Yoshida S, Ogura S.	4. 巻 8
2. 論文標題 Brain-Specific Ultrastructure of Capillary Endothelial Glycocalyx and Its Possible Contribution for Blood Brain Barrier	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-018-35976-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inagawa R, Okada H, Takemura G, Suzuki K, Takada C, Yano H, Ando Y, Usui T, Hotta Y, Miyazaki N, Tsujimoto A, Zaikokuji R, Matsumoto A, Kawaguchi T, Doi T, Yoshida T, Yoshida S, Kumada K, Ushikoshi H, Toyoda I, Ogura S.	4. 巻 154
2. 論文標題 Ultrastructural Alteration of Pulmonary Capillary Endothelial Glycocalyx During Endotoxemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chest	6. 最初と最後の頁 317 ~ 325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.chest.2018.03.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tokuda Haruhiko, Kuroyanagi Gen, Onuma Takashi, Enomoto Yukiko, Doi Tomoaki, Iida Hiroki, Otsuka Takanobu, Ogura Shinji, Iwama Toru, Kojima Kumi, Kozawa Osamu	4. 巻 -
2. 論文標題 Ristocetin induces phosphorylated HSP27 (HSPB1) release from the platelets of type 2 DM patients: Antiplatelet agent effect on the release	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedical Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/br.2018.1058	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 Okada Hideshi...Ogura Shinji	4. 巻 21
2. 論文標題 Three-dimensional ultrastructure of capillary endothelial glycocalyx under normal and experimental endotoxemic conditions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Critical Care	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13054-017-1841-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Onuma Takashi, Tanabe Kumiko, Kito Yuko, Tsujimoto Masanori, Uematsu Kodai, Enomoto Yukiko, Matsushima-Nishiwaki Rie, Doi Tomoaki, Nagase Kiyoshi, Akamatsu Shigeru, Tokuda Haruhiko, Ogura Shinji, Iwama Toru, Kozawa Osamu, Iida Hiroki	4. 巻 156
2. 論文標題 Sphingosine 1-phosphate (S1P) suppresses the collagen-induced activation of human platelets via S1P4 receptor	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 91 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2017.06.001	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 Fukuta Tetsuya, Okada Hideshi, Takemura Genzou.....Ogura Shinji	4. 巻 2019 Nov 19.
2. 論文標題 Neutrophil Elastase Inhibition Ameliorates Endotoxin-Induced Myocardial Injury Accompanying Degradation of Cardiac Capillary Glycocalyx	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000001482	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oda Kazumasa, Okada Hideshi, Suzuki Akio, Tomita Hiroyuki.....Ogura Shinji	4. 巻 8
2. 論文標題 Factors Enhancing Serum Syndecan-1 Concentrations: A Large-Scale Comprehensive Medical Examination	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1320 ~ 1320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8091320	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tachi Masahito, Okada Hideshi, Matsunishi Nobuhisa, Takemura Genzou, Suzuki Kodai, Fukuda Hirotsugu, Niwa Ayumi, Tanaka Takuji, Mori Hideki, Hara Akira, Yoshida Kazuhiro, Ogura Shinji, Tomita Hiroyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Human Colorectal Cancer Infrastructure Constructed by the Glycocalyx	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1270 ~ 1270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8091270	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Kodai, Okada Hideshi, Takemura Genzou, ..... Ogura Shinji	4. 巻 189
2. 論文標題 Neutrophil Elastase Damages the Pulmonary Endothelial Glycocalyx in Lipopolysaccharide-Induced Experimental Endotoxemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1526 ~ 1535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2019.05.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計41件(うち招待講演 1件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 福田哲也、岡田英志、竹村元三、鈴木浩大、安藤徳晃、堀田康明、矢野博久、村木勇、宮崎渚、渡邊崇量、土井智章、吉田隆浩、牛越博昭、吉田省造、小倉真治
2. 発表標題 脳血管内皮グリコカリックスの超微形態
3. 学会等名 医学生物学電子顕微鏡技術学会 第34回学術講演会および総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢野博久、岡田英志、竹村元三、鈴木浩大、稲川莉紗、高田ちひろ、在國寺良庵、村木勇、柿野圭紀、吉田隆浩、吉田省造、牛越博昭、小倉真治
2. 発表標題 Ultrastructural Alteration of Pulmonary Tissue under High Concentration Oxygen Condition
3. 学会等名 ATS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 在國寺良庵、岡田英志、鈴木浩大、高田ちひろ、矢野博久、村木勇、柿野圭紀、岡本遥、土井智章、吉田省造、牛越博昭、小倉真治
2. 発表標題 Recombinant Antithrombin Therapy Improved Sepsis-Induced Lung Injury Via Inhibition of Endothelial Disorder
3. 学会等名 ATS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 在國寺良蔵、岡田英志、鈴木浩大、稲川莉紗、高田ちひろ、矢野博久、村木勇、柿野圭紀、吉田隆浩、吉田省造、牛越博昭、小倉真治
2. 発表標題 Ultrastructural Alteration of Pulmonary Capillary Endothelial Glycocalyx During Endotoxemia
3. 学会等名 ATS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢野博久、岡田英志、鈴木浩大、高田ちひろ、在國寺良蔵、村木勇、柿野圭紀、岡本遥、土井智章、吉田省造、牛越博昭、小倉真治
2. 発表標題 Recombinant Thrombomodulin Attenuates Sepsis-Induced Pulmonary injury Via Protection of Endothelial Glycocalyx Structure
3. 学会等名 ATS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木浩大、岡田英志、竹村元三、高田ちひろ、矢野博久、在國寺良蔵、村木勇、土井智章、柿野圭紀、吉田隆浩、吉田省造、牛越博昭、小倉真治
2. 発表標題 Neutrophil Elastase Injured Endothelial Glycocalyx Structure in Sepsis-induced Lung Injury
3. 学会等名 ATS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 若山佑豪、岡田英志、鈴木浩大、浅野博敬、小鳥雄平、加納壮一郎、河合修作、近藤康平、吉田隆浩、吉田省造、小倉真治
2. 発表標題 絶食による腸管粘膜バリア変化の超微形態学的考察
3. 学会等名 第46回日本救急医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福田洋丞、岡田英志、鈴木浩大、三瓶想、福田哲也、岡本遥、川口智則、吉田隆浩、牛越博昭、吉田省造、小倉真治
2. 発表標題 糖尿病と血管内皮グリカコリックスの超微形態
3. 学会等名 第46回日本救急医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲川莉紗、岡田英志、鈴木浩大、渡邊崇量、館正仁、岡本遥、川口智則、吉田隆浩、牛越博昭、吉田省造、小倉真治
2. 発表標題 血管内皮グリカコリックスの超微形態からみた心不全と臓器連関
3. 学会等名 第46回日本救急医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川崎雄輝、岡田英志、鈴木浩大、渡邊崇量、柿野圭紀、福田哲也、川口智則、吉田隆浩、牛越博昭、吉田省造、小倉真治
2. 発表標題 体液貯留が血管内皮グリカコリックスに与える影響の基礎的考察
3. 学会等名 第46回日本救急医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 玉置祐斗、渡邊崇量、岡田英志、鈴木浩大、瀧井未来、川崎雄輝、楠澤佳悟、牛越博昭、吉田省造、小倉真治
2. 発表標題 マウス睡眠妨害モデルを用いた抑肝散によるストレス軽減についての基礎的考察
3. 学会等名 第46回日本救急医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木浩大、岡田英志、小倉真治
2. 発表標題 敗血症時の臓器還流障害を血管内皮傷害の超微形態から解明する
3. 学会等名 第46回日本救急医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三瓶想、岡田英志、鈴木浩大、福田哲也、土井智章、熊田恵介、牛越博昭、吉田省造、久志本成樹、小倉真治
2. 発表標題 糖尿病モデルマウスにおける敗血症性血管炎mp超微形態の検討
3. 学会等名 第46回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田哲也、岡田英志、富田博之、鈴木浩大、岡本遥、山田法顕、土井智章、吉田省造、牛越博昭、小倉真治
2. 発表標題 敗血症性血管内皮障害により誘発される腸管粘膜バリア変化の超微形態
3. 学会等名 第46回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kodai Suzuki, Hideshi Okada, Genzou Takemura, ChihiroTakada, Kazumasa Oda, Kodai Suzuki, Hideshi Okada, Chihiro Takada, Kazumasa Oda, Takahiro Yoshida, David Mann, Masanobu Komatsu, Shinji Ogura David Mann, Masanobu Komatsu, Shinji Ogura
2. 発表標題 Hydrocortisone Therapy with CAR Peptide Protects the Injured Endothelial Glycocalyx in Sepsis
3. 学会等名 46th Critical Care Congress
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北川雄一郎、岡田英志、鈴木浩大、高田ちひろ、小田和正、吉田省造、牛越博昭、豊田泉、竹村元三、小倉真治
2. 発表標題 類洞閉塞を伴う敗血症性肝機能障害に対するリコンビナントトロンボモジュリンの作用の超微形態学的検討
3. 学会等名 第44回集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡本遙、岡田英志、鈴木浩大、高田ちひろ、小田和正、吉田隆浩、吉田省造、豊田泉、竹村元三、小倉真治
2. 発表標題 敗血症性急性腎傷害に対するリコンビナントトロンボモジュリンの臓器保護作用の検討
3. 学会等名 第44回集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 細胞選択的ホーミングペプチドを用いた少量ステロイドの血管内皮保護効果の検討
2. 発表標題 鈴木浩大、岡田英志、高田ちひろ、小田和正、吉田隆浩、竹村元三、David Mann、小松正信、豊田泉、小倉真治
3. 学会等名 第44回集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 在國寺良蔵、岡田英志、稲川莉紗、鈴木浩大、高田ちひろ、安藤徳晃、矢野博久、村木勇、山田法顕、土井智章、竹村元三、小倉真治
2. 発表標題 敗血症性血管炎における肺血管内皮グリコカリックスの超微形態学的検討
3. 学会等名 第32回 日本Shock学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安藤徳晃、岡田英志、鈴木浩大、小田和正、岡本遥、北川雄一郎、福田哲也、吉田隆浩、吉田省造、豊田泉、小倉真治
2. 発表標題 連続型毛細血管の血管内皮グリコカリックスの超微形態の比較
3. 学会等名 第45回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木浩大 岡田英志 小田和正 岡本遥 北川雄一郎 福田哲也 吉田省造 牛越博昭 豊田泉 小倉真治
2. 発表標題 敗血症性心筋傷害に対する リコンビナントトロンボモジュリンの治療効果の検討
3. 学会等名 第45回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 黒田あゆみ、岡田英志、鈴木浩大、小田和正、岡本遥、北川雄一郎、福田哲也、吉田省造、吉田隆浩、豊田泉、小倉真治
2. 発表標題 敗血症に伴う肺血管障害における好中球エラスターゼの関与
3. 学会等名 第45回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村木 勇、岡田 英志、鈴木 浩大、柿野 圭紀、水谷 善雄、山路 文範、三宅 喬人、山田 法顕、吉田 省造、豊田 泉、小倉 真治
2. 発表標題 敗血症性肝障害時におけるアンチトロンビンの 血管内皮保護効果の検討
3. 学会等名 第45回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 矢野 博久、岡田英志、鈴木浩大、柿野圭紀、水谷喜雄、山路文範、三宅喬仁、吉田省造、吉田隆浩、豊田泉、小倉真治
2. 発表標題 敗血症性肺血管炎に対するリコンビナントトロンボモジュリンの臓器保護作用の検討
3. 学会等名 第45回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kodai Suzuki, Hideshi Okada, Genzou Takemura, Fuminori Yamaji, Chihiro Takada, Kazumasa Oda, Yasuaki Hotta, Nagisa Miyazaki, Tomoaki Doi, Takahiro Yoshida, Shozo Yoshida, Hiroaki Ushikoshi, Shinji Ogura
2. 発表標題 Neutrophil Elastase Plays a Pivotal Role in Sepsis-induced Myocardial Dysfunction
3. 学会等名 The 90th Scientific Sessions of American Heart Association
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fuminori Yamaji, Hideshi Okada, Genzou Takemura, Kodai Suzuki, Chihiro Takada, Nagisa Miyazaki, Shinji Ogura
2. 発表標題 Recombinant Thrombomodulin Attenuates Sepsis-induced Myocardial Dysfunction via Protection of Endothelial Glycocalyx Structure
3. 学会等名 The 90th Scientific Sessions of American Heart Association
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hideshi Okada, Genzou Takemura, Shinji Ogura
2. 発表標題 Three Dimensional Ultrastructure of Capillary Endothelial Glycocalyx under Normal and Septic Conditions
3. 学会等名 第34回国際心臓研究学会日本部会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 矢野 博久、岡田 英志、鈴木 浩大、在國寺 良蔵、村木 勇、土井 智章、熊田 恵介、牛越 博昭、吉田 省造、小倉 真治
2. 発表標題 高濃度酸素吸入による 肺胞構造変化の超微形態学的考察
3. 学会等名 第45回集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 在國寺 良蔵、岡田 英志、鈴木 浩大、矢野 博久、村木 勇、土井 智章、熊田 恵介、吉田 省造、牛越 博昭、小倉 真治
2. 発表標題 敗血症性肺血管炎に対するアンチトロンピン ガンマの効果の検討
3. 学会等名 第45回集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 浩大、神田 倫秀、岡田 英志、岡本 遥、山田 法顕、土井 智章、熊田 恵介、吉田 省造、牛越 博昭、小倉 真治
2. 発表標題 高気圧酸素条件下における薬物動態の解析
3. 学会等名 第45回集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小倉 真治
2. 発表標題 「救急・災害」
3. 学会等名 第21回日本口腔顎顔面外傷学会総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田隆浩、福田哲也、三宅喬人、鈴木浩大、山田法顕、名知祥、土井智章、小倉真治
2. 発表標題 岐阜県外傷調査から見てきたもの～外傷評価で過小評価となりやすい部位や合併損傷となりやすい部位の検討～
3. 学会等名 第23回日本臨床救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 舘 正仁、柿野圭紀、岡本遥、吉田隆浩、熊田恵介、吉田省造、丹羽亜弓、富田弘之、小倉真治
2. 発表標題 治療に難渋した外傷性大量乳糜胸の一例
3. 学会等名 第33回日本外傷学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神田典秀、市橋雅大、福田哲也、三宅喬人、吉田隆浩、小倉真治、山路文範、水野洋佑、豊田泉
2. 発表標題 麻酔科ストレステストで不安性を評価した骨盤輪骨折の治療成績～より低侵襲な内固定方法を目指して～
3. 学会等名 第33回日本外傷学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市橋雅大、神田典秀、山路文範、水野洋佑、福田哲也、三宅喬人、吉田隆浩、豊田泉、小倉真治
2. 発表標題 開放性骨盤骨折における治療戦略
3. 学会等名 第33回日本外傷学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅喬人、神田典秀、市橋雅大、北川雄一郎、名知祥、吉田隆浩、熊田恵介、小倉真治
2. 発表標題 外傷性鎖骨下動脈損傷に四肢多発骨折を合併した1例
3. 学会等名 第33回日本外傷学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土井 智章、山田法顕、鈴木浩大、岡田英志、小倉真治、豊田泉
2. 発表標題 岐阜大学における医学生および大学院生に対する高気圧酸素治療教育の工夫
3. 学会等名 第16回日本臨床高気圧酸素・潜水医学会、第10回日本高気圧酸素医療技術学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土井 智章、大岩秀明、吉田省造、岡田英志、長屋聡一郎、吉山直政、小倉真治、安西将大、山田徹
2. 発表標題 重症薬疹に対する急性血液浄化療法を考察する
3. 学会等名 第64回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長屋 聡一郎、岡田英志、鈴木浩大、土井智章、吉田省造、小倉真治
2. 発表標題 重症外傷後の多臓器不全に対して急性血液浄化を行った1剖検例
3. 学会等名 第64回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田 省造、柿野圭紀、岡田英志、楠澤佳悟、長屋聡一郎、土井智章、小倉真治
2. 発表標題 意識障害で搬送された二次性TMA症例
3. 学会等名 第64回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本 淳、牛越博昭、内藤順子、宮崎渚、熊田恵介、吉田省造、小倉真治
2. 発表標題 針治療が有用と考えられた人工呼吸離脱が困難であった頸髄損傷1例
3. 学会等名 第70回日本東洋医学会学術総会
4. 発表年 2019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
研究分担者	岡田 英志  (OKADA Hideshi)  (30402176)	岐阜大学・医学部附属病院・准教授   (13701)	
研究分担者	鈴木 浩大  (SUZUKI Kodai)  (80724583)	岐阜大学・医学部附属病院・助教   (13701)	