

令和 4 年 9 月 8 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03756

研究課題名(和文) 間質液排泄機構にかかわる血管内皮グリコカリックスの機能解析

研究課題名(英文) Vascular Endothelial Glycocalyx and Interstitial Fluid Excretion

研究代表者

岡田 英志 (Okada, Hideshi)

岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：30402176

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：正常時に血管内に存在する血管内皮グリコカリックス(eGCX)は炎症により障害され、浮腫により開大した血管外腔周辺組織表面を覆うように薄い糖鎖の層が出現する。体液貯留を示す心不全モデルマウスを用いて血管周囲組織に硝酸ランタンで描出される構造物を確認した。さらにリポ多糖誘発性血管炎モデルに対してトロンボモジュリンを投与したところ血管外への硝酸ランタンの流出が抑えられていることが確認された。この機序として毛細血管においてeGCXの合成が亢進しeGCXの修復された可能性が示唆された。eGCXが血管周囲腔に移動したかどうかは未だ不明であるが、硝酸ランタンが血管透過性の一つの指標になる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

グリコカリックスは血管の恒常性維持に重要な役割を果たしており、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。本研究は障害されて剥離したグリコカリックスと浮腫の関連に注目した極めて独創的な研究である。臨床においては血管透過性を表すマーカーについては未だ確立したものがないが、今回の研究において、硝酸ランタンを臨床においても散ることはできないものの、血管透過性のマーカーとして血管内の構造物がターゲットとなり得る可能性を示唆した点において社会的意義があったと考える。

研究成果の概要(英文)：Glycocalyx presents on vascular endothelium under normal conditions is injured by inflammation. We observed a thin layer of glycocalyx covering the surface of the tissue surrounding the open vessel lumen due to edema, and investigated whether this layer was derived from the injured endothelial glycocalyx. Using a mouse model of heart failure showing fluid retention, structures depicted by lanthanum nitrate were identified in the perivascular tissue. Furthermore, when thrombomodulin was administered to a lipopolysaccharide-induced vasculitis model, the efflux of lanthanum nitrate out of blood vessels was suppressed. Although it is still unclear whether eGCX migrates into the perivascular lumen, lanthanum nitrate may be an indicator of vascular permeability.

研究分野：救急集中治療医学

キーワード：血管内皮グリコカリックス 血管透過性

## 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、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いる。

敗血症や術後など救急集中治療が必要な患者においてはこの血管内皮グリコカリックスが障害されることにより血管透過性が亢進するため、輸液による治療の際に間質液が増加し浮腫を生じる。この浮腫は回復期に生じる血管新生とリンパ管新生により排除されると考えられている一方で、遷延することにより浮腫自体が臓器障害を引き起こすといわれているが、その詳細は不明である。

### 2. 研究の目的

血管外に存在する余剰な間質液はリンパ管を通して排出されることが知られている。申請者らは、この炎症時に生じる血管外周辺組織表面を覆うグリコカリックス層は浮腫によって血管外腔に滲出した間質液をリンパ管まで輸送するための水路様の働きをしている代償性機構であると仮説を立てた。また正常時にはグリコカリックスが認められない **Tight Junction** にグリコカリックスが入り込んでいる像は細胞の障害を表している可能性があり、浮腫遷延による臓器障害にかかわっている可能性があると考えられる。

本研究の目的は以下の3点である。

(A) 血管内皮障害時に血管外の周囲組織に生じるグリコカリックスの由来を明らかにしてその役割を調査すること

(B) **Tight Junction** に侵入したグリコカリックスが臓器障害に関与することを明らかにすること

(C) 血管外に漏出するグリコカリックスをコントロールすることによる浮腫遷延抑制を目的とした治療の開発を行うこと

### 3. 研究の方法

(A) 血管内皮障害時に血管外の周囲組織に生じるグリコカリックスの由来を明らかにしてその役割を調査すること

まず血管外腔周囲組織

に生じるグリコカリックスが、傷害された血管内皮グリコカリックスの血管外漏出により生じているものなのか？あるいは血管周囲組織から発現しているものなのか？を調べる必要がある。血管内皮グリコカリックスは血管内皮細胞に結合するヘパラン硫酸、ヒアルロン酸を中心とするグリコサミノグリカンやシアロプロテインで構成されており、多くのグリコサミノグリカンは、プロテオグリカンとしてシンデカンファミリーにより構成されるコアタンパクに付加した形で存在している。そのため、本研究ではグリコカリ

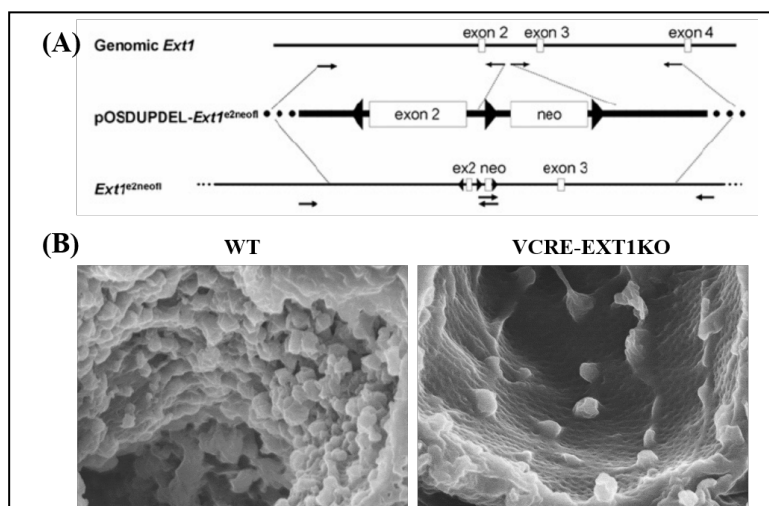


図1: 血管内皮特異的グリコカリックスノックアウトマウスの概要

(A) 米国 Sanford Burnham Prebys 研究所より供与していただいた *EXT1* flox/flox マウス。このマウスに Vascular Endothelial Cadherin Specific CRE (V-CRE) マウスを掛け合わせグリコカリックスの主要構成成分であるヘパラン硫酸の合成を血管内皮特異的にノックアウトする。(B) V-CRE マウスと *EXT1* flox/flox マウスを掛け合わせて作成した 10 週齢オスの V-CRE *EXT1* マウスの腎臓糸球体の毛細血管の走査型電子顕微鏡像。硝酸ランタンによる電子染色により Wild Type (WT) マウスでは血管内皮表面にコケ上のグリコカリックスの構造を認めるが、ノックアウトマウスではその構造がほとんど消失している。

ックスの主成分であるヘパラン硫酸の合成に必須の糖転移酵素である *EXT1* を血管内皮特異的にノックアウトしたマウスを用いる (図 1A)。申請者らは走査型電子顕微鏡にてこのマウスの血管内皮グリコカリックスの超微形態構造が崩れていることをすでに確認している (図 1B)。このマウスに LPS を 20mg/kg の dose で腹腔内注射し血管炎を誘発させ、注射 24 時間、48 時間、72 時間、96 時間、120 時間後に、血管外に漏出するグリコカリックス像が消失もしくは減少しているかどうかを走査型ならびに透過型電子顕微鏡を用いて超微形態を確認する。コントロールとして同腹仔マウスを用いる。

(B) 体液量貯留モデルでの血管外腔周囲組織グリコカリックスの検討

血管炎に伴う浮腫だけではなく、体液量貯留による浮腫についても検討を行うため、体液貯留モデルとして 9-12 週齢のオスの  $\delta$  サルコグリカンノックアウトマウス (dSGKO) を用いる。

(C) 血管外に漏出するグリコカリックスをコントロールすることによる浮腫遷延抑制を目的とした治療の開発を行うこと

リポ多糖誘発性血管炎モデルに対してリコンビナントトロンボモジュリン、アンチトロンビンなどを投与し、血管外への硝酸ランタンの流出について確認した。

4. 研究成果

- (A) 血管内皮障害時に血管外の周囲組織に生じるグリコカリックスの由来を明らかにしてその役割を調査すること

まず血管内皮特異的 EXT1 ノックアウト (Vcre EXT-1 KO) マウスにおいて血管内皮 GCX が減少しているかどうかについて、検討するためにトマトレクチンと CD31 による二重染色を行ったところ、血管内皮 GCX が著明に減少していることが確認できた (図 2)。さらにデキストランの静脈注射により血管透過性を評価したところ VcreEXT-1KO マウス

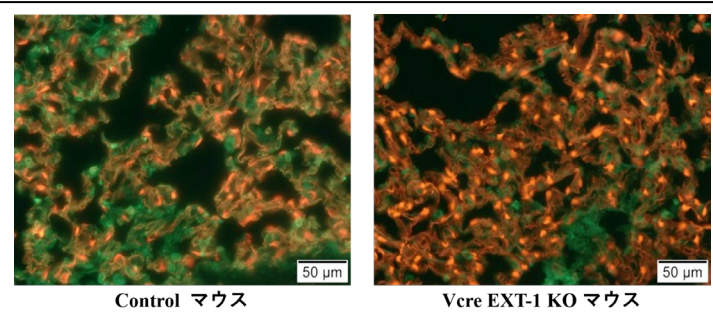


図 2: 血管内皮特異的 EXT1 ノックアウトマウスの血管内皮グリコカリックス

マウスに FITC 標識したトマトレクチンを頸静脈から静注し Sacrifice した肺の凍結切片を血管内皮細胞マーカーである CD31 (赤) で免疫染色を行った像。血管内皮特異的 EXT1 ノックアウト (Vcre EXT-1 KO) マウスでは血管内皮 GCX が著明に減少していることが確認できた

では血管透過性が亢進していることが確認できた (図 3)。この血管内皮の GCX がすでに障害されているマウスに LPS を投与して血管炎を誘発したところ血管外腔周囲組織にやはり硝酸ランタンにて描出される構造物が出現しており、血管内腔のヘパラン硫酸由来の構造物ではない可能性が考えられた。

- (B) 体液量貯留モデルでの血管外腔周囲組織グリコカリックスの検討

血管炎に伴う浮腫だけではなく、体液量貯留による浮腫についても検討を行うため、体液貯留モデルとして今回 9-12 週齢の

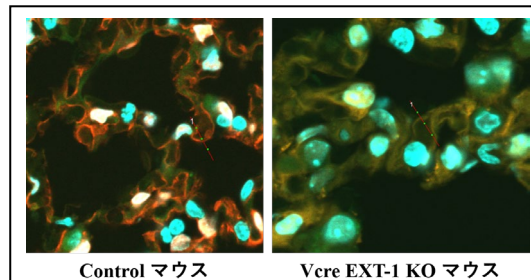


図 3: 血管内皮特異的 EXT1 ノックアウトマウスの血管透過性

マウスに FITC 標識したデキストランを頸静脈から静注し Sacrifice した肺の凍結切片を血管内皮細胞マーカーである CD31 (赤) で免疫染色を行った像。

オスの  $\delta$  サルコグリカンノックアウトマウス (dSGKO) を用いた。 $\delta$  サルコグリカン蛋白質は、心筋の細胞膜表面でジストログリカンなどと協調し、隣接した細胞間の結合により心臓全体の形態維持に重要な役割を果たしている (図 4)。このマウスでは多臓器にわたり

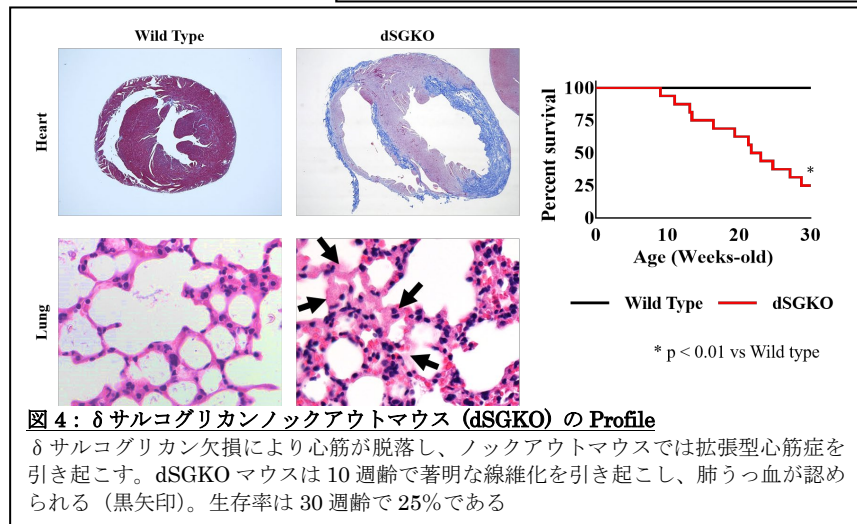


図 4:  $\delta$  サルコグリカンノックアウトマウス (dSGKO) の Profile

$\delta$  サルコグリカン欠損により心筋が脱落し、ノックアウトマウスでは拡張型心筋症を引き起こす。dSGKO マウスは 10 週齢で著明な線維化を引き起こし、肺うっ血が認められる (黒矢印)。生存率は 30 週齢で 25% である

GCX の損傷が認められていた (図 5)。血管外周囲腔へのランタンの漏出も認められた。

- (C) 血管外に漏出するグリコカリックスをコントロールすることによる浮腫遷延抑制を目的とした治療の開発を行うこと

10 週齢の雄 C57BL6 マウスに LPS、20 mg/kg-を腹腔内投与し、LPS 投与 3 時間後および 24 時間後に生理食塩水またはリコンビナントトロンボモジュリン (rhTM) を腹腔内投与した。血清および肺、心臓組織を用いて、組織学的、超微細構造学的、およびマイクロアレイ解析をおこなった。リコンビナントトロンボモジュリン治療により LPS 注射後 48 時間の生存率は、対照マウスに比べ有意に高かった。心臓ならびに肺毛細血管における eGCX の損傷は、rhTM 投与により減弱した。Gene set enrichment analysis により、肺では transforming growth factor- $\beta$  pathway のような細胞増殖/分化と抗炎症に対応する遺伝子セットの発現上昇と interleukin-6 の負の制御が rhTM 投与により確認された。特にヘパラン硫酸 6-O-硫酸転移酵素-1 と内皮細胞特異的分子-1 (eGCX の構成要素) の遺伝子発現は

rhTM 投与で更新しており、それらのタンパク質発現レベルは内皮細胞で保持されていた。また、心臓においてはコア蛋白質であるグリピカン 1 の遺伝子発現が亢進しており GCX の新生が rhTM により更新することが示唆された。

血管外周囲腔の GCX 可視化のために硝酸ランタンによる電子染色を行い走査型電子顕微鏡 (SEM) により観察を行った。

LPS の代わりに生理食塩水を打ち込んだ Sham マウス心臓では eGCX が心臓毛細血管の表面を覆っていたが (図 6A、D)、LPS 注入後は eGCX が傷害され、内皮細胞の表面が血管内腔に露出していた (図 6B)。さらに硝酸ランタンにより毛細血管や間質の外側にある GCX が可視化されていた (図 6E)。逆に、rhTM を投与した心臓では、内皮の GCX 傷害は減弱し、糖鎖構造は内皮の表面にとどまっていた (図 6C)。さらに、rhTM 投与した心臓では、間質性内皮の GCX はほとんど見られなかった (図 6F)。

両者の詳細な位置関係を明らかにするために透過型電子顕微鏡による観察を行った。Sham マウス心臓では、SEM 画像と同様に内皮細胞表面に厚い eGCX が存在する (図 7A および D)。LPS 投与により eGCX は傷害され、内皮表面にはほとんど eGCX は存在しない (図 7B)。残った eGCX が血管内腔にある一方で、硝酸ランタン粒子が間質的に見られた (図 7E)。eGCX の傷害は rhTM 投与によって抑制され (図 7C)、構造物は血管内皮に残存していた (図 7F)。また、生理食塩水投与マウスと比較して、毛細血管外からの硝酸ランタン粒子の流出が抑制された (図 7F)。

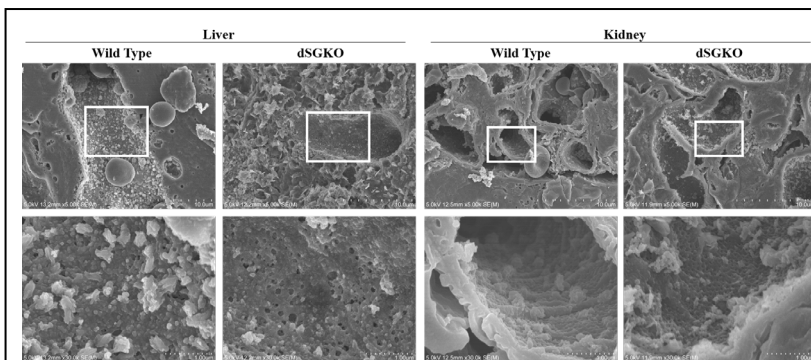


図 5:  $\delta$  サルコグリカンノックアウトマウス (dSGKO) の肝臓と腎臓の血管内皮グリコカリックスの超微形態

$\delta$  サルコグリカン欠損マウスと Wild Type マウスの血管内皮グリコカリックスを硝酸ランタンにて描出した像。血管内皮グリコカリックスは心不全による体液貯留により肝臓や腎臓においても血管内皮グリコカリックスが障害されていることが確認できる

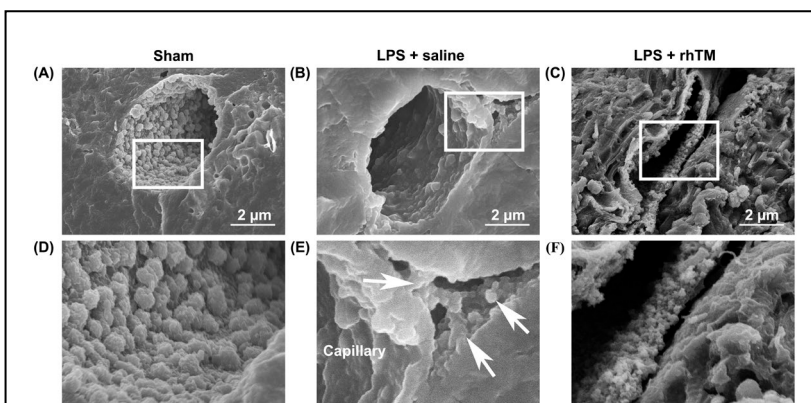


図 6: 走査型電子顕微鏡による LPS 投与後の心臓の毛細血管の超微細構造。

(A-C) 走査型電子顕微鏡画像。硝酸ランタン染色で内皮のグリコカリックスを検出した。(D-F)はそれぞれ(A-C)の白い四角の中の拡大画像。白い矢印は毛細血管の外に出た硝酸ランタン粒子を示す。

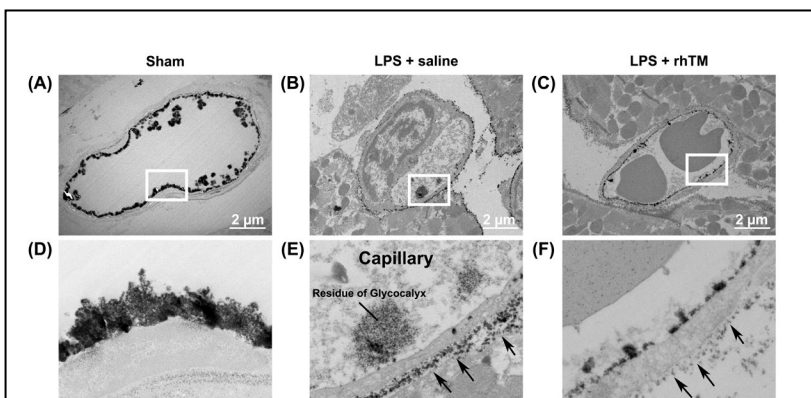


図 7: 透過型電子顕微鏡による LPS 投与後の心臓の毛細血管の超微細構造

(A-C) 透過型電子顕微鏡像。硝酸ランタン染色により内皮のグリコカリックスを検出した。(D-F)は(A-C)の白四角の部分それぞれ拡大した画像である。黒い矢印は毛細血管の外に出た硝酸ランタン粒子を示す。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 29件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 32件）

1. 著者名 Kamidani Ryo, Okada Hideshi, Kato Rina, Nishihori Takesumi, Kuze Bunya, Yoshida Takahiro, Yoshida Shozo, Ogura Shinji	4. 巻 32
2. 論文標題 Open penetrating external laryngotracheal injury and abdominal trauma by suicide attempt successfully treated with immediate intervention: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Trauma Case Reports	6. 最初と最後の頁 100435 ~ 100435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tcr.2021.100435	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 Tomita Hiroyuki, Tanaka Kaori, Hirata Akihiro, Okada Hideshi, Imai Hisashi, Shirakami Yohei, Ohnishi Kotaro, Sugie Shigeyuki, Aoki Hitomi, Hatano Yuichiro, Noguchi Kei, Kanayama Tomohiro, Niwa Ayumi, Suzui Natsuko, Miyazaki Tatsuhiko, Tanaka Takuji, Akiyama Haruhiko, Shimizu Masahito, Yoshida Kazuhiro, Hara Akira	4. 巻 34
2. 論文標題 Inhibition of FGF10-ERK signal activation suppresses intraductal papillary neoplasm of the bile duct and its associated carcinomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108772 ~ 108772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.108772	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 Miyai Masafumi, Kanayama Tomohiro, Hyodo Fuminori, Kinoshita Takamasa, Ishihara Takuma, Okada Hideshi et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Glucose transporter Glut1 controls diffuse invasion phenotype with perineuronal satellitosis in diffuse glioma microenvironment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology Advances	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) 10.1093/oaajnl/vdaa150	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 Kamidani Ryo, Okada Hideshi, Kitagawa Yuichiro, Kusuzawa Keigo, Ichihashi Masahiro, Kakino Yoshinori, Oiwa Hideaki, Yasuda Ryu, Fukuta Tetsuya, Yoshiyama Naomasa, Miyake Takahito, Okamoto Haruka, Suzuki Kodai, Yamada Noriaki, Doi Tomoaki, Yoshida Takahiro, Ushikoshi Hiroaki, Kumada Keisuke, Yoshida Shozo, Ogura Shinji	4. 巻 15
2. 論文標題 Severe heat stroke complicated by multiple cerebral infarctions: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Case 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) 10.1186/s13256-020-02596-2	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 Suzuki Keiko, Okada Hideshi, Tomita Hiroyuki, Sumi Kazuyuki, Kakino Yoshinori, Yasuda Ryu, Kitagawa Yuichiro, Fukuta Tetsuya, Miyake Takahito, Yoshida Shozo, Suzuki Akio, Ogura Shinji	4. 巻 19
2. 論文標題 Possible involvement of Syndecan-1 in the state of COVID-19 related to endothelial injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thrombosis Journal	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/s12959-021-00258-x	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 Yano Hirohisa, Kuroda Ayumi, Okada Hideshi et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Ultrastructural alteration of pulmonary tissue under conditions of high oxygen concentration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical and Experimental Pathology	6. 最初と最後の頁 3004-3012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yoshiyama Naomasa, Okada Hideshi, Ushikoshi Hiroaki, Kawaguchi Tomonori, Suzuki Kodai, Yoshida Shozo, Ogura Shinji	4. 巻 1
2. 論文標題 Man with chest pain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American College of Emergency Physicians Open	6. 最初と最後の頁 1767 ~ 1768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/emp2.12296	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 Matsubara Tsunehiro, Umemura Yutaka, Ogura Hiroshi, Matsuura Hiroshi, Ebiharara Takeshi, Matsumoto Hisatake, Yamakawa Kazuma, Shimizu Kentarou, Okada Hideshi, Shimazu Takeshi	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Bone Marrow-Derived Mononuclear Cell Transplantation can Reduce Systemic Inflammation and Endothelial Glycocalyx Damage in Sepsis	5. 発行年 2020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.0000000000001710	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 Hara Akira, Niwa Masayuki, Kanayama Tomohiro, Noguchi Kei, Niwa Ayumi, Matsuo Mikiko, Kuroda Takahiro, Hatano Yuichiro, Okada Hideshi, Tomita Hiroyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1277 ~ 1277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom10091277	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 Okada Hideshi, Yoshida Shozo, Hara Akira, Ogura Shinji, Tomita Hiroyuki	4. 巻 28
2. 論文標題 Vascular endothelial injury exacerbates coronavirus disease 2019: The role of endothelial glycocalyx protection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microcirculation	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) 10.1111/micc.12654	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 Izumi Kumiko, Miyazaki Nagisa, Okada Hideshi et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Tenascin-C expression in renal biopsies from patients with tubulointerstitial nephritis and its relation to disease activity and prognosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical and Experimental Pathology	6. 最初と最後の頁 1842-1852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 et al.	4. 巻 177
2. 論文標題 Recombinant thrombomodulin protects against LPS induced acute respiratory distress syndrome via preservation of pulmonary endothelial glycocalyx	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 4021 ~ 4033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.15153	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 Ishida Kazuhisa, Tomita Hiroyuki, Kanayama Tomohiro, Noguchi Kei, Niwa Ayumi, Kawaguchi Masaya, Miyai Masafumi, Matsuo Mikiko, Imaizumi Yuko, Kato Keizo, Hatano Yuichiro, Hirata Akihiro, Okada Hideshi, Shibata Toshiyuki, Hara Akira	4. 巻 190
2. 論文標題 Specific Deletion of p16 with Retention of p19 Enhances the Development of Invasive Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1332 ~ 1342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2020.01.017	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 Watanabe Takatomo, Okada Hideshi, Kanamori Hiromitsu, Miyazaki Nagisa, Tsujimoto Akiko, Takada Chihiro, Suzuki Kodai, Naruse Genki, Yoshida Akihiro, Nawa Takahide, Tanaka Toshiki, Kawasaki Masanori, Ito Hiroyasu, Ogura Shinji, Okura Hiroyuki, Fujiwara Takako, Fujiwara Hisayoshi, Takemura Genzou	4. 巻 7
2. 論文標題 In situ nuclear DNA methylation in dilated cardiomyopathy: an endomyocardial biopsy study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 493 ~ 502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12593	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 Miyake Takahito, Okada Hideshi, Kanda Norihide, Yamaji Fuminori, Okamoto Haruka, Ushikoshi Hiroaki, Noguchi Kei, Tomita Hiroyuki, Yoshida Shozo, Ogura Shinji	4. 巻 18
2. 論文標題 Multiple trauma including pelvic fracture with multiple arterial embolization: an autopsy case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis Journal	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12959-020-00217-y	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 Takemura Genzou, Onoue Kenji, Arimoto Takanori, Watanabe Tetsu, Tsujimoto Akiko, Takada Chihiro, Okada Hideshi, Nakano Tomoya, Sakaguchi Yasuhiro, Miyazaki Nagisa, Watanabe Takatomo, Kanamori Hiromitsu, Ogura Shinji, Saito Yoshihiko, Fujiwara Takako, Fujiwara Hisayoshi, Hotta Yasuaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Vacuolated cardiomyocytes in human endomyocardial biopsy specimens	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 54 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2019.09.012	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 Kamidani Ryo, Okada Hideshi et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Diffuse midline glioma in the spinal cord with rapid respiratory deterioration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery	6. 最初と最後の頁 e500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ams2.500	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 Matsumaru Naoki, Okada Hideshi, Suzuki Kodai, Nachi Sho, Yoshida Takahiro, Tsukamoto Katsura, Ogura Shinji	4. 巻 10
2. 論文標題 Weather Fluctuations May Have an Impact on Stroke Occurrence in a Society: A Population-Based Cohort Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cerebrovascular Diseases Extra	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000505122	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 Fukuta T, Okada H, Takemura G, Suzuki K, Takada C, Tomita H, Suzuki A, Oda K, Uchida A, Matsuo S, Fukuda H, Yano H, Muraki I, Zaikokuji R, Kuroda A, Nishio A, Sampei S, Miyazaki N, Hotta Y, Yamada N, Watanabe T, Morishita K, Doi T, Yoshida T, Ushikoshi H, Yoshida S, Maekawa Y, Ogura S.	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 Miyake Takahito, Obayashi Osamu, Kanda Akio, Okada Hideshi, Ogura Shinji, Kaneko Kazuo	4. 巻 3
2. 論文標題 Paradoxical Embolization of the Bilateral Subclavian Arteries After High Tibial Osteotomy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JAAOS: Global Research and Reviews	6. 最初と最後の頁 e044 ~ e044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5435/JAOSGlobal-D-19-00044	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 K, Okada H et al.	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, Matsuhashi 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 Kanayama Tomohiro, Tomita Hiroyuki, Binh Nguyen Huy, Hatano Yuichiro, Aoki Hitomi, Okada Hideshi, Hirata Akihiro, Fujihara Yoshitaka, Kunisada Takahiro, Hara Akira	4. 巻 14
2. 論文標題 Characterization of a BAC transgenic mouse expressing Krt19-driven iCre recombinase in its digestive organs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0220818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0220818	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 Kumada Keisuke, Murakami Nobuo, Okada Hideshi, Toyoda Izumi, Ogura Shinji, Asano Takahiko	4. 巻 27
2. 論文標題 Incidental findings on whole body computed tomography in trauma patients: the current state of incidental findings and the effect of implementation of a feedback system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery	6. 最初と最後の頁 274-278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ams2.410	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 Yasuda Ryu, Minami Kisei, Ogawa Akira, Okada Hideshi, Terakawa Runa, Koike Yumi, Ogura Shinji, Takeuchi Kouichi, Higuchi Tsukasa	4. 巻 13
2. 論文標題 Herpes zoster and meningitis in an immunocompetent child: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13256-019-2082-z	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 Okada Sunaho, Raja Sadaf A., Okerblom Jonathan, Boddu Aayush, Horikawa Yousuke, Ray Supriyo, Okada Hideshi, Kawamura Itta, Murofushi Yoshiteru, Murray Fiona, Patel Hemal H.	4. 巻 18
2. 論文標題 Deletion of caveolin scaffolding domain alters cancer cell migration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Cycle	6. 最初と最後の頁 1268 ~ 1280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384101.2019.1618118	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 K, Okada H, Takemura G, Takada C, Kuroda A, Yano H, Zaikokuji R, Morishita K, Tomita H, Oda K, Matsuo S, Uchida A, Fukuta T, Sampei S, Miyazaki N, Kawaguchi T, Watanabe T, Yoshida T, Ushikoshi H, Yoshida S, Maekawa Y, Ogura S	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 -

1. 著者名 Onoue Kenji, Takemura Genzou, Nakano Tomoya, Miyazaki Nagisa, Tsujimoto Akiko, Watanabe Takatomo, Okada Hideshi, Kanamori Hiromitsu, Sugiura Junichi, Kanaoka Koshiro, Ishihara Satomi, Horii Manabu, Akai Yasuhiro, Sakaguchi Yasuhiro, Saito Yoshihiko	4. 巻 83
2. 論文標題 Ultrastructural Evidence of Glycosphingolipid Degradation After Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2081 ~ 2081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0127	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 富田弘之、岡田英志	4. 巻 49
2. 論文標題 グリコカリックスとがん その接点とグリコカリックスの役割	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床化学	6. 最初と最後の頁 23-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 岡田英志	4. 巻 10
2. 論文標題 電子顕微鏡から見た毛細血管内皮傷害	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis Medicine	6. 最初と最後の頁 60-65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 OKADA Hideshi	4. 巻 30
2. 論文標題 Ultrastructure of capillary endothelial glycocalyx	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis	6. 最初と最後の頁 701 ~ 710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2491/jjsth.30.701	査読の有無 無
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 OKADA Hideshi	4. 巻 39
2. 論文標題 A Morphological Basis for Microvascular Endothelial Injury Associated with Septic Organs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 THE JOURNAL OF JAPAN SOCIETY FOR CLINICAL ANESTHESIA	6. 最初と最後の頁 730 ~ 737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2199/jjsca.39.730	査読の有無 無
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10件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 岡田英志
2. 発表標題 敗血症診療と輸液 ～グリコカリックスは何を変えたのか？～
3. 学会等名 第48回日本救急医学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北川雄一郎、岡田英志、鈴木景子、鈴木昭夫、吉田省造、小倉真治
2. 発表標題 血管内皮グリコカリックスの障害は 心不全の再入院・予後を予測できるか？
3. 学会等名 第48回日本救急医学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田英志
2. 発表標題 Ultrastructural Evidence of Endothelial Glycocalyx Degradation in Septic Vasculitis
3. 学会等名 第42回血栓止血学会 SPCシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryo Kamidani, Hideshi Okada, Genzou Takemura, Chihiro Takada, Kodai Suzuki, Hirohisa Yano, Ayumi Kuroda, Tetsuya Fukuta, Takahito Miyake, Noriaki Yamada Norihide hide Kanda, Hiroaki Ushikoshi, Shozo Yoshida, Shinji Ogura
2. 発表標題 High concentration oxygen administration injures pulmonary microcirculation
3. 学会等名 American Thoracic Society 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuichiro Kitagawa, Hideshi Okada, Genzou Takemura, Kodai Suzuki, Chihiro Takada, Hiroyuki Tomita, Shigeo Takashima, Tomoaki Doi, Takahiro Yoshida, Hiroaki Ushikoshi, Shozo Yoshida, Shinji Ogura
2. 発表標題 Recombinant Thrombomodulin Protect Cardiac Capillary Endothelial Glycocalyx under Experimental Endotoxemia
3. 学会等名 American Thoracic Society 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田英志
2. 発表標題 超微形態からみる微小循環と血管透過性
3. 学会等名 第48回日本集中治療学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 三瓶想、岡田英志ら
2. 発表標題 糖尿病モデルマウスのグリコカリックス障害と敗血症性血管炎下における炎症細胞の遊走遅延
3. 学会等名 第48回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田英志
2. 発表標題 「微小循環障害はなぜ起こる? ~血管透過性亢進の真相とは~」
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田英志
2. 発表標題 血管内皮の超微形態とその傷害
3. 学会等名 第47回日本救急医学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田英志
2. 発表標題 血管内皮傷害の超微形態
3. 学会等名 第34回日本Shock学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 岡田 英志、富田 弘之	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 268
3. 書名 New Strategy! 超微形態生理学 ICU輸液がみえるグリコカリックス×アトラス	

〔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	渡邊 崇量  (WATANABE Takatomo)  (30509435)	岐阜大学・医学部附属病院・助教    (13701)	

6. 研究組織（つづき）

	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	富田 弘之  (TOMITA Hiroyuki)  (50509510)	岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授    (13701)	
研究分担者	宮崎 渚  (MIYAZAKI Nagisa)  (50550141)	朝日大学・歯学部・准教授    (33703)	
研究分担者	竹村 元三  (TAKEMURA Genzou)  (40283311)	朝日大学・歯学部・教授    (33703)	
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)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関