

令和 6 年 5 月 10 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03382

研究課題名(和文)血管透過性を抑制する新機序で作用する炎症疾患治療薬の開発

研究課題名(英文)Development of anti-inflammatory drugs targeting vascular permeability

研究代表者

岡田 欣晃 (Okada, Yoshiaki)

大阪大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号：50444500

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：重症感染症に起因する敗血症では、血管透過性の過剰な亢進により致死的病態が誘導される。今回は、血管透過性を抑制するRobo4発現の促進により敗血症病態を緩和できるかを解析した。遺伝子改変マウスを用いた解析から、Robo4の内皮細胞特異的な過剰発現により敗血症マウスの死亡率を低減できることが示された。Robo4の発現調節メカニズムの解析から、ALK1シグナルがRobo4発現を抑制することが示された。さらにALK1阻害剤が、Robo4発現の促進を介して、敗血症マウスの血管透過性と死亡率を抑制した。これらの結果から、Robo4発現促進薬で血管透過性を抑制し、敗血症病態を緩和できることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症性疾患の病態は、病原体への暴露、血管・免疫系の活性化、炎症性サイトカイン産生、血管透過性亢進等のプロセスを経て誘導される。これまで最初の3プロセスを抑制する治療薬として、抗生物質、ステロイド、抗サイトカイン薬が開発されてきたが、これらを用いてなお重症感染症・炎症性疾患の制圧は難しい状況にあった。本研究では未だ治療薬のない「血管透過性亢進」を抑制する新機序薬を提案し、血管透過性を抑制する分子の発現を高める低分子薬を同定し、同低分子薬で敗血症マウスの血管透過性と死亡率を抑制できることを証明した。本研究成果により、血管透過性が重症感染症・炎症性疾患に対する新たな治療標的となることを提案できた。

研究成果の概要(英文)：Sepsis, stemming from severe infections, induces a lethal condition through excessive escalation of vascular permeability. In this study, we analyzed whether alleviating septic conditions could be achieved by promoting the expression of Robo4, which inhibits vascular permeability. Analysis using genetically modified mice revealed that specific overexpression of Robo4 in endothelial cells could reduce the mortality rate of septic mice. Through analysis of the regulatory mechanism of Robo4 expression, it was demonstrated that the ALK1 signal suppresses Robo4 expression. Furthermore, ALK1 inhibitors suppressed vascular permeability and mortality rate in septic mice by promoting Robo4 expression. These results suggest that promoting Robo4 expression can mitigate septic conditions by inhibiting vascular permeability with Robo4 expression-enhancing agents.

研究分野：血管生物学

キーワード：重症感染症 炎症性疾患 血管透過性 血管内皮細胞 敗血症

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血管透過性は、血管内腔を覆う内皮細胞間の接着によって調節され、血液 組織間の物質移動を制御する。生体に病原体が感染すると、免疫細胞や内皮細胞が応答し炎症性サイトカインが放出される。この炎症性サイトカインは内皮細胞間の接着をゆるめ、血管透過性を亢進させることで、免疫細胞の血管外への遊走と病原体の排除を促進する。このように炎症反応は、病原体から生体を守る防御システムとして機能するが、感染症が重症化すると、過剰な炎症反応が全身に波及し敗血症が誘導される。敗血症では、炎症性サイトカインの血中濃度の上昇により、血管透過性が過剰に亢進することで血液成分が血管外漏出し、臓器障害やショック状態が引き起こされる^{1,2)}。現在、敗血症の治療には、病原体の排除や免疫系の抑制を目的として、抗病原体薬、ステロイド、抗サイトカイン薬などの効果的な医薬品が用いられているが、重症感染症の制圧は難しく、新しい治療薬の開発が望まれている。著者らは、敗血症の新たな治療法として血管透過性を抑制する戦略を考え、血管内皮細胞特異的に発現し、血管透過性を抑制する作用を持つ Robo4 (Roundabout4) に着目した^{3,4)}。Robo4 は、胎児期の血管形成や通常時の血管機能にはほとんど影響を与えない一方で、病態における血管透過性の亢進や血管新生を抑制するユニークな機能を持つ^{5,6)}。特に炎症病態においては、Robo4 は TNF 等の炎症刺激が誘導する内皮細胞間の VE-cadherin 接着の解離を妨げて血管透過性を抑制し、重症感染症・敗血症モデルマウスの死亡率を抑制することが知られている^{7,8)}。

2. 研究の目的

上記の背景を踏まえ、著者らは Robo4 発現を促進し、血管透過性を抑制する新しい戦略で重症感染症・敗血症を治療できる可能性を考えた。今回の研究では、内皮細胞における Robo4 の発現促進により敗血症病態を緩和できるかを評価するとともに、Robo4 発現促進分子の探索とその敗血症治療効果を解析することを目的とし研究を行った。

3. 研究の方法

(1) Robo4 過剰発現マウスと敗血症モデルの作製

CAG プロモーター、stop コドン、loxP 配列、マウス Robo4 の cDNA を含む DNA 配列を、C57BL/6 マウスの受精卵に導入後、偽妊娠マウスに移植した。導入配列を持つマウスを選択し、CDH5-Cre/ERT2 マウスと交配させ、Robo4 過剰発現マウス (Robo4^{IEC} マウス) を樹立した。Robo4^{IEC} マウス (5-7 週齢) にタモキシフェンを 4 日間、腹腔内投与 (1 mg/day) し、14 日後にマウスから臓器を摘出し、RNA を精製後、リアルタイム RT-PCR により Robo4 mRNA 量を解析した。なお、リアルタイム PCR は、臓器から得られた total RNA から cDNA を作製し、遺伝子特異的プライマーと SYBR Green PCR Kit を用いて行った。標的配列を含むプラスミドを用いて得られた検量線からコピー数を算出し、GAPDH のコピー数で補正した。また、ALK1 阻害剤 K02288 を C57BL/6 N マウス (7-8 週齢) に尾静脈内投与 (0.5 mg/kg) し、24 時間後に肺と腎臓を摘出し、Robo4 mRNA 量を同様の手法で解析した。

タモキシフェンを投与し 14 日間飼育した Robo4^{IEC} マウスの腹腔に LPS を投与 (25 mg/kg) し、生存時間を測定した。透過性の解析は、エバンスブルーを尾静脈内に投与し、1 時間後に灌流と臓器の摘出を行った。臓器中のエバンスブルーを抽出し、620 nm の吸光度測定に

より定量した。

(2) ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた解析

低血清培地 (0.5% FBS 含有 EBM-2) で 16 時間培養した HUVEC を、K02288 (1 μ M) で 30 分処理した。BMP9 (1 ng/mL) を添加し 6 時間後に、RNA を調製した。siRNA を用いた実験では、HUVEC に SMAD1 と SMAD5 に対する siRNA もしくはコントロール siRNA を導入後、低血清培地で 16 時間培養した。BMP9 を処理後、6 時間後に RNA を調製し、リアルタイム RT-PCR に用いた。マトリゲルを用いた解析では、HUVEC をマトリゲルコーティングされたプレートに播種し、24 時間後に K02288 を各濃度で処理した。24 時間培養後に、Cell Recovery Solution を用いてゲルから細胞を回収し、RNA を精製した。得られた RNA を用いて、リアルタイム RT-PCR で解析した。

(3) 敗血症モデルマウスの作製と解析

K02288 を投与し 24 時間飼育した C57BL/6 N マウスの腹腔に LPS を投与 (16.5 mg/kg) し、生存時間の解析と血管透過性の解析を行った。透過性の解析は、エバンスブルーを尾静脈内に投与し、1 時間後に灌流と臓器の摘出を行った。臓器中のエバンスブルーを抽出し、620 nm の吸光度測定により定量した。

4. 研究成果

(1) Robo4 過剰発現がマウスの敗血症病態に与える影響の解析

Robo4 発現の促進が敗血症病態に与える影響を確認するため、タモキシフェン投与により血管内皮細胞特異的に Robo4 過剰発現を誘導できるマウスを作製した。まず、CAG プロモーター下流に、loxP 配列に挟まれた stop コドンとマウス Robo4 cDNA 配列を持つマウスを作製した。次に得られたマウスを、血管内皮細胞特異的に Cre/ERT2 を発現する (CDH5-Cre/ERT2) マウスと掛け合わせ、目的のマウス (Robo4^{iEC} マウス) を取得した。得られた Robo4^{iEC} マウスにタモキシフェンを投与したところ、全身の臓器で Robo4 mRNA の発現増加が確認され、マウスが良好に樹立できたことが確認できた。次に、Robo4 の過剰発現が敗血症病態に与える影響を解析するため、タモキシフェンを投与した Robo4^{iEC} マウスとコントロールマウス (CDH5-Cre/ERT2 マウス) に LPS を腹腔投与し生存率を解析した。その結果、コントロールマウスは 12% (2/17)、Robo4^{iEC} マウスは 56% (10/18) が生存していた。この結果から、血管内皮細胞への Robo4 発現の促進が敗血症病態を緩和することが示された。

(2) Robo4 発現を制御するメカニズムの解析

Robo4 過剰発現マウスの検討から、Robo4 発現促進分子が敗血症治療薬となる可能性が示された。そこで、Robo4 発現促進分子の開発に向け、まず Robo4 発現を制御するシグナル伝達系を同定するために、transforming growth factor- (TGF-) -SMAD シグナルに着目し解析を行った。TGF- ファミリーに属する bone morphogenetic protein 9 (BMP9) をヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に処理すると、Robo4 の発現が強く抑制された。また、この Robo4 発現の抑制は、BMP9 受容体 activin receptor-like kinase 1 (ALK1) の阻害剤 (K02288) の処理により失われた。また、SMAD1/5 に対する siRNA を導入した内皮細胞では、BMP9 は Robo4 発現を抑制しなかった。これらの結果から、BMP9 は受容体 ALK1 に結合し、SMAD1/5 を介して Robo4 発現を抑制することまた、ALK1 阻害剤が Robo4 発現促進分子として作用す

る可能性が示された。そこで ALK1 阻害剤が Robo4 発現を促進するかを解析した。K02288 をマトリゲル中で培養した HUVEC に処理したところ、濃度依存的に Robo4 発現量が増加した。この結果から、K02288 は内皮細胞の Robo4 発現を促進することが示された。また、K02288 を野生型マウスに静脈投与したところ、肺での Robo4 発現が増加したが、腎臓では変化が見られなかった。これらの結果から、K02288 は血管内皮細胞およびマウス肺における Robo4 発現を促進する作用を持つことが示された。

(3) ALK1 阻害剤が敗血症マウスの血管透過性と病態に与える影響の評価

Robo4 発現促進作用を有する K02288 が敗血症マウスの血管透過性に与える影響を解析した。K02288 を事前投与したマウスに LPS を投与し、エバンスブルーの漏出量測定により血管透過性を評価した。その結果、K02288 は肺でのエバンスブルーの漏出を抑制したが、腎臓での漏出量に影響を与えなかった。このことから、K02288 が LPS 投与マウスの肺の血管透過性を抑制することが示された。次に、ALK1 阻害剤が敗血症マウスの生存率に与える影響を解析した。K02288 を事前投与したマウスに LPS を投与したところ、生存率が 18% (3/17) から 56% (10/18) に改善された。これらの結果から、Robo4 発現を促進する ALK1 阻害剤 K02288 は、敗血症マウスの肺の血管透過性の抑制を介して、敗血症病態を緩和させることが示された。

<引用文献>

1. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003; 101: 3765-77.
2. Opal SM, van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med* 2015; 277: 277-93.
3. Huminiecki L, Gorn M, Suchting S, Poulsom R, Bicknell R. Magic roundabout is a new member of the roundabout receptor family that is endothelial specific and expressed at sites of active angiogenesis. *Genomics* 2002; 79: 547-52.
4. Okada Y, Yano K, Jin E, Funahashi N, Kitayama M, Doi T, et al. A Three-Kilobase Fragment of the Human Robo4 Promoter Directs Cell Type-Specific Expression in Endothelium. *Circ Res* 2007; 100: 1712-22.
5. Jones CA, London NR, Chen H, Park KW, Sauvaget D, Stockton RA, et al. Robo4 stabilizes the vascular network by inhibiting pathologic angiogenesis and endothelial hyperpermeability. *Nat Med* 2008; 14: 448-53.
6. Zhang F, Prahst C, Mathivet T, Pibouin-Fragner L, Zhang J, Genet G, et al. The Robo4 cytoplasmic domain is dispensable for vascular permeability and neovascularization. *Nat Commun* 2016; 7: 13517.
7. Shirakura K, Ishiba R, Kashio T, Funatsu R, Tanaka T, Fukada S-I, et al. The Robo4-TRAF7 complex suppresses endothelial hyperpermeability in inflammation. *J Cell Sci* 2019; 132: jcs220228
8. London NR, Zhu W, Bozza FA, Smith MCP, Greif DM, Sorensen LK, et al. Targeting Robo4-dependent slit signaling to survive the cytokine storm in sepsis and influenza. *Sci Transl Med* 2010; 2: 23-19.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10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 Morita M, Yoneda A, Tokunoh N, Masaki T, Shirakura K, Kinoshita M, Hashimoto R, Shigesada N, Takahashi J, Tachibana M, Tanaka S, Obana M, Hino N, Ikawa M, Tsujikawa K, Ono C, Matsuura Y, Kidoya H, Takakura N, Kubota Y, Doi T, Takayama K, Yoshioka Y, Fujio Y, Okada Y.	4. 巻 120
2. 論文標題 Upregulation of Robo4 expression by SMAD signaling suppresses vascular permeability and mortality in endotoxemia and COVID-19 models	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2213317120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2213317120	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 Hashimoto R, Takahashi J, Shirakura K, Funatsu R, Kosugi K, Deguchi S, Yamamoto M, Tsunoda Y, Morita M, Muraoka K, Tanaka M, Kanbara T, ..., Ikawa M, Ono C, Tachibana K, Kondoh M, Obana M, Matsuura Y, Ohsumi A, Noda T, Yamamoto T, Yoshioka Y, Torisawa YS, Date H, Fujio Y, Nagao M, Takayama K, Okada Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 SARS-CoV-2 disrupts respiratory vascular barriers by suppressing Claudin-5 expression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabo6783
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciadv.abo6783	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 Tomimatsu M, Matsumoto K, Ashizuka M, Kumagai S, Tanaka S, Nakae T, Yokota K, Kominami S, Kajiura R, Okuzaki D, Motooka D, Shiraishi A, Abe T, Matsuda H, Okada Y, Maeda M, Seno S, Obana M, Fujio Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Myeloid cell-specific ablation of Runx2 gene exacerbates post-infarct cardiac remodeling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16656
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-21202-7	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 Y, Obana M, Yamamoto A, Noda S, Tanaka K, Sakai H, Tatsumoto N, Makino C, Kanemoto S, Shioi G, Tanaka S, Maeda M, Okada Y, Imaizumi K, Asanuma K, Fujio Y.	4. 巻 5
2. 論文標題 Upregulation of OASIS/CREB3L1 in podocytes contributes to the disturbance of kidney homeostasis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 734
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-022-03709-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 Wahyuni T, Tanaka S, Igarashi R, Miyake Y, Yamamoto A, Mori S, Kametani Y, Tomimatsu M, Suzuki S, Yokota K, Okada Y, Maeda M, Obana M, Fujio Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 CXCL10 is a novel anti angiogenic factor downstream of p53 in cardiomyocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e15304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.15304	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 Kametani Y, Tanaka S, Wada Y, Suzuki S, Umeda A, Nishinaka K, Okada Y, Maeda M, Miyagawa S, Sawa Y, Obana M, Fujio Y.	4. 巻 237
2. 論文標題 Yes associated protein activation potentiates glycogen synthase kinase 3 inhibitor induced proliferation of neonatal cardiomyocytes and iPS cell derived cardiomyocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 2539 ~ 2549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.30724	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 Miyake Y, Obana M, Nakae T, Yamamoto A, Tanaka S, Maeda M, Okada Y, Fujio Y.	4. 巻 571
2. 論文標題 PKNOX2 regulates myofibroblast functions and tubular cell survival during kidney fibrosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 88-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.07.067	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 Tachibana K, Hashimoto Y, Shirakura K, Okada Y, Hirayama R, Iwashita Y, Nishino I, Ago Y, Takeda H, Kuniyasu H, Kondoh M.	4. 巻 336
2. 論文標題 Safety and efficacy of an anti-claudin-5 monoclonal antibody to increase blood-brain barrier permeability for drug delivery to the brain in a non-human primate.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Control Release.	6. 最初と最後の頁 105-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2021.06.009	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 Y.	4. 巻 47
2. 論文標題 Potential Therapeutic Strategies and Drugs That Target Vascular Permeability in Severe Infectious Diseases	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 549 ~ 555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b24-00028	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 S, Tanaka S, Kametani Y, Umeda A, Nishinaka K, Egawa K, Okada Y, Obana M, Fujio Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Runx1 is upregulated by STAT3 and promotes proliferation of neonatal rat cardiomyocytes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e15872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.15872	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27件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 岡田 欣晃
2. 発表標題 血管透過性を標的とする重症感染症治療薬の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋 潤也、橋本 里菜、高山 和雄、藤尾 慈、岡田 欣晃
2. 発表標題 SARS-CoV-2が肺血管の内皮細胞バリアに与える影響の解析
3. 学会等名 第22回 Pharmaco-Hematology シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田 欣晃、高橋 潤也、橋本 里菜、藤尾 慈、高山 和雄
2. 発表標題 SARS-CoV-2による肺血管バリア機能の制御
3. 学会等名 CVMW2022 心血管代謝週間
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中 雅人、白倉 圭佑、松井 美紀、渡邊 幸夫、高山 結衣、土井 健史、高山 和雄、藤尾 慈、岡田 欣晃
2. 発表標題 血管安定化分子Robo4が炎症性疾患を緩和するメカニズムの解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井上 采人、村岡 康介、田口 純平、富田 里美、竹田 浩之、池田 幸樹、土井 健史、橋 敬佑、近藤 昌夫、細谷 孝充、藤尾 慈、岡田 欣晃
2. 発表標題 血液脳関門を制御して脳内薬物送達を促進するClaudin-5結合分子の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋 潤也、橋本 里菜、高山 和雄、橋 敬佑、近藤 昌夫、藤尾 慈、岡田 欣晃
2. 発表標題 SARS-CoV-2による血管内皮バリア破綻機構の解明と抑制薬の同定
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森田真綾、木下真由美、米田安希、高橋潤也、正木辰実、藤尾慈、土井健史、岡田欣晃
2. 発表標題 血管透過性抑制分子を標的とする敗血症治療法の開発
3. 学会等名 第21回 Pharmaco-Hematology シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田 欣晃
2. 発表標題 血管透過性を標的とする新戦略でのがん・炎症性疾患治療の可能性
3. 学会等名 Angiogenesis & Immunology Research-Hepatocellular Carcinoma (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中雅人、小西博堯、松井美紀、高山結衣、土井健史、藤尾慈、岡田欣晃
2. 発表標題 Robo4が病態特異的に血管透過性を抑制するメカニズムの解析
3. 学会等名 日本薬学会関西支部総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木下真由美、樫尾泰斗、白倉圭佑、村岡康介、小山正平、吉岡靖雄、鈴木 亮、青枝大貴、藤尾慈、土井健史、岡田欣晃
2. 発表標題 HDAC阻害剤MS-275が血管透過性とがん免疫賦活化核酸の活性に与える影響の評価
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村岡康介、白倉圭佑、船津梨彩、井上采人、土井健史、竹田浩之、橘敬祐、近藤昌夫、藤尾慈、岡田欣晃
2. 発表標題 血液脳関門構成分子Claudin-5に結合する分子を用いた脳内薬物送達技術の開発
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田欣晃、木下真由美、白倉圭佑、櫻尾泰斗、村岡康介、藤尾慈、土井健史
2. 発表標題 血管安定化分子Robo4の発現を変化させ血管透過性を制御する低分子化合物の探索
3. 学会等名 CVMW2021 心血管代謝週間
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田欣晃、土井健史、藤尾慈
2. 発表標題 血管透過性を標的とする新戦略での重症感染症・炎症疾患治療薬の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神原知明、井澤洸栄、土井健史、藤尾慈、岡田欣晃
2. 発表標題 線維症治療に資する線維芽細胞の血管内皮細胞への転換技術の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森田真綾、高山和雄、吉岡靖雄、藤尾慈、岡田欣晃
2. 発表標題 血管内皮バリアを強化する戦略でのCOVID-19治療の可能性
3. 学会等名 第1回新型コロナウイルス研究集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田欣晃、高山和雄、吉岡靖雄、近藤昌夫、藤尾慈
2. 発表標題 血管内皮細胞間の接着を標的とする重症感染症治療薬の開発
3. 学会等名 生理学研究所 上皮細胞研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田欣晃
2. 発表標題 血管を標的とする疾患治療戦略の提案
3. 学会等名 日本血管生物医学会 第3回血管研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Maaya Morita, Aki Yoneda, Nagisa Tokunoh, Tatsumi Masaki, Keisuke Shirakura, Rina Hashimoto, Hiroyasu Kidoya, Nobuyuki Takakura, Yoshiaki Kubota, Kazuo Takayama, Yasuo Yoshioka, Yasushi Fujio, Yoshiaki Okada
2. 発表標題 Upregulation of Robo4 reduces vascular permeability and mortality in endotoxemia and COVID-19 models
3. 学会等名 ICoLA 2023/Asia-Australia Vascular Biology Meeting 2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Saito Inoue, Kousuke Muraoka, Jumpei Taguchi, Satomi Tomita, Hiroyuki Takeda, Takefumi Doi, Keisuke Tachibana, Masuo Kondoh, Takamitsu Hosoya, Yasushi Fujio, Yoshiaki Okada
2. 発表標題 Development of small molecules that bind to Claudin-5 and control blood-brain barrier
3. 学会等名 ICoLA 2023/Asia-Australia Vascular Biology Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田欣晃
2. 発表標題 血管を標的とする重症感染症・炎症性疾患治療薬の開発
3. 学会等名 第20回 鈴鹿病態薬学研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高山結衣、田中雅人、高山和雄、藤尾慈、岡田欣晃
2. 発表標題 Robo4 が感染症病態の悪化を抑制する新規メカニズムの探索
3. 学会等名 第73回日本薬学会関西支部 総会・大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田欣晃、高山和雄、吉岡靖雄、近藤昌夫、藤尾慈
2. 発表標題 血管透過性を標的とする重症感染症治療薬の開発
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田欣晃
2. 発表標題 血管透過性を標的とする疾患治療薬の可能性
3. 学会等名 第14回スクリーニング学研究会 プレカンファレンス
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田欣晃
2. 発表標題 重症感染症における血管内皮バリアの破綻と制御
3. 学会等名 CVMW2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森田真綾、米田安希、徳納渚沙、正木辰実、橋本里菜、高山和雄、吉岡靖雄、藤尾慈、岡田欣晃
2. 発表標題 血管透過性抑制分子Robo4の発現を促進する重症感染症治療薬の開発
3. 学会等名 第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田欣晃
2. 発表標題 血管内皮バリアを標的とする重症感染症治療薬の開発
3. 学会等名 日本薬学会第144年会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 早川玲菜、高橋潤也、橋本里菜、渡邊幸夫、高山和雄、藤尾慈、岡田欣晃
2. 発表標題 SARS-CoV-2が血管内皮バリア破綻を誘導する分子メカニズムの解析
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 血管内皮バリア破綻の阻害剤及びその使用	発明者 高山和雄、岡田欣晃、他	権利者 国立大学法人 大阪大学、京都大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2023/014182	出願年 2023年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>大阪大学薬学研究科HP https://www.phs.osaka-u.ac.jp/research/researcherDetail.php?id=34 大阪大学大学院薬学研究科 臨床薬効解析学分野 血管チーム https://okadabos.wixsite.com/website 大阪大学大学院薬学研究科 臨床薬効解析学分野 https://yakkoseminar2021.wixsite.com/website</p>

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	青枝 大貴 (Aoshi Taiki) (10324344)	大阪大学・微生物病研究所・寄附研究部門准教授 (14401)	
研究分担者	櫻井 文教 (Sakurai Fuminori) (70370939)	大阪大学・薬学研究科・准教授 (14401)	

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
---------	---------