

令和 6 年 9 月 18 日現在

機関番号：22101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09282

研究課題名（和文）敗血症臓器障害におけるVEGFとアンジオポエチンの研究：短期型 プロロッカーの作用

研究課題名（英文）VEGF and angiopoietins in septic organ damage: action of short-term beta blockers

研究代表者

河野 了 (Kawano, Saotoru)

茨城県立医療大学・付属病院・教授

研究者番号：90323295

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、敗血症による多臓器不全に対するランジオロールの効果を調査した。8週齢の雄ウイスターラットに生理食塩水またはLPSを3時間投与し、一部にはさらにランジオロールを3時間投与して実験を6時間および10時間に延長した。また、TNF- α 、IL-6、アンジオポエチン-2のレベル変動とVEGFシグナル伝達の変化を観察した。結果、3時間のランジオロール投与で臓器損傷の進行が抑制され、血液パラメーターとVEGFレベルが正常化した。本研究では、ランジオロールがアンジオポエチン-2とVEGFシグナル伝達の調節を通じて臓器損傷を軽減することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の社会的意義は、敗血症による多臓器不全（MODS）の新たな治療法を示した点にある。特に、ランジオロールがアンジオポエチン-2とVEGFシグナルを調節し、臓器損傷を軽減する効果を明らかにした。これにより、敗血症に伴う臓器不全の進行を遅らせ、患者の生存率向上に寄与する可能性がある。現在の臨床治療では十分でない部分に新たな治療オプションを提供し、特異的選択性のある1プロロッカーが臨床現場で使用可能な有効な治療法となることを示唆している。

研究成果の概要（英文）：In this research, we investigated the effects of landiolol on sepsis-induced multiple organ dysfunctions. Landiolol hydrochloride, an ultra-short-acting β -blocker, significantly reduces heart, lung, kidney, and liver injuries caused by lipopolysaccharide (LPS). We used 8-week-old male Wistar rats, administering either saline or LPS for three hours. Some LPS-administered rats were then treated with landiolol for an additional three hours, extending the experiments to six and ten hours. We observed changes in TNF- α , IL-6, angiopoietin-2 levels, and VEGF signaling. Starting landiolol treatment three hours after LPS administration significantly halted organ damage progression and normalized angiopoietin-2, blood gas parameters, and VEGF levels. Our findings suggest that landiolol is crucial for reducing organ damage in LPS-administered rats by modulating angiopoietin-2 and reversing VEGF signaling, offering a promising approach for sepsis-induced organ dysfunction.

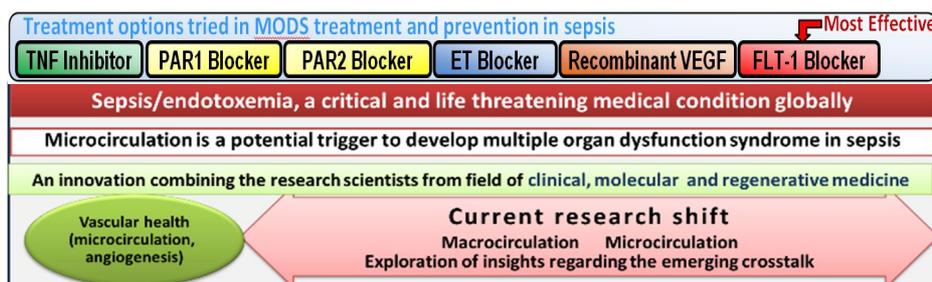
研究分野：循環器内科学

キーワード：VEGF アンジオポエチン ランジオロール

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、血管内皮増殖因子(以下 VEGF)とその血管新生カスケードは敗血症時の多臓器不全(以下 MODS)のメカニズムにおいて重要な役割を果たしており、臓器特異性の VEGF の変化があることがわかった。我々の近年の研究においても、この知見を拡大するように播種性血管内凝固症候群(以下 DIC)と VEGF, 可溶性 VEGF 受容体(以下 sVEGFR1)また、脈管系生のシステムの一部であるアンジオポエチン(以下 Ang) 1と Ang2 の比率、特に Ang2 自体は敗血症時の MODS に深く関連があることを明らかにした。しかしながら、これらの研究は基礎実験において盛んに行われているが、臨床現場に適応可能とはいえない現状がある。これまでの我々の研究実績から、臨床現場でも使用されている特異的選択性のある β 1 プロセキターが上述の病態を正常化させることを確信している。本研究においては“特異的選択性のある β 1 プロセキターは血管新生物質に作用することで早期敗血症時の多臓器不全を予防する”という新たな概念の問いを立証することを本研究の目的とする。



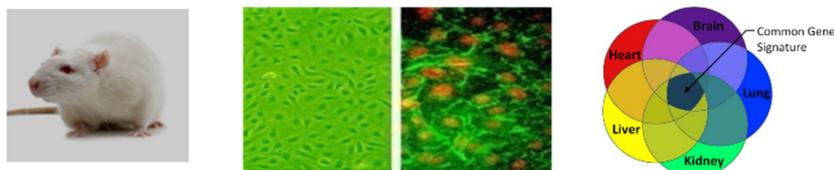
2. 研究の目的

近年、血管内皮増殖因子(以下 VEGF)とその血管新生カスケードは敗血症時の多臓器不全(以下 MODS)のメカニズムにおいて重要な役割を果たしており、臓器特異性の VEGF の変化があることがわかった。我々は播種性血管内凝固症候群(以下 DIC)と VEGF, 可溶性 VEGF 受容体(以下 sVEGFR1)また、脈管系生のシステムの一部であるアンジオポエチン(以下 Ang) 1と Ang2 の比率、特に Ang2 自体は敗血症時の MODS に深く関連があることを明らかにした。しかしこれらの研究は臨床現場に適応可能とはいえない。これまでの研究から、臨床現場でも使用されている特異的選択性のある β 1 プロセキターが上述の病態を正常化させることを確信している。本研究において“特異的選択性のある β 1 プロセキターは血管新生物質に作用することで早期敗血症時の多臓器不全を予防する”という新たな概念の問いを立証することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

1 年目

我々はまず、ラットの敗血症モデルを作成した。本研究では、超短時間作用型 β 遮断薬であるランジオロール塩酸塩が、VEGF(血管内皮成長因子)システムを変化させることにより、LPS(リポ多糖)誘発性急性肺障害(ALI)の軽減にどのような重要な役割を果たすかを調査した。本研究では、8週齢のオスのウィスターラットを用い、生理食塩水またはリポ多糖(LPS)を3時間投与し、一部のLPS投与ラットにはランジオロールを3時間連続投与した。



2 年目

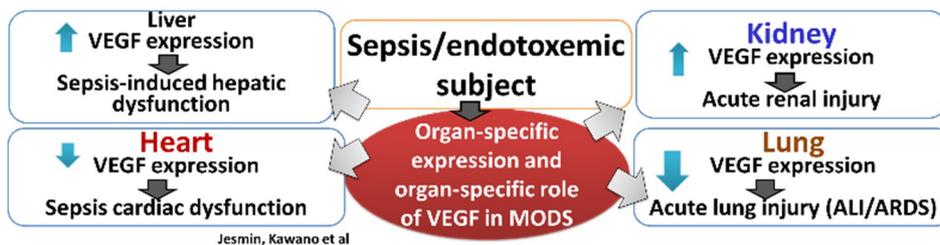
ランジオロール塩酸塩が血管内皮特異的成長因子であり、炎症刺激により血管内皮の不安定化と血管漏出を引き起こすアンジオポエチン-2を変化させることにより、LPS誘発性急性肺障害(ALI)の軽減にどのような役割を果たすかを調査した

3 年目

肺組織以外の敗血症動物のさまざまな臓器における VEGF およびアンジオポエチンシステムの調査を続けた。心臓、腎臓、肝臓、脳の調査が重要である。また、ランジオロール治療の効果も同時に検討した。

本研究はCOVID-19の間に開始されたが、計画された研究活動は予定通りに進化した。現在の研究は、タイムラインと研究活動の数の両方の観点からほぼ順調に進行しており、プロジェクトの予算および研究施設の管理も適切に行われ、技術的に困難はなかった。COVID-19があったにもかかわらず

ならず、実験期間中はすべての試薬が入手可能であり、実験データの再現性も確保されていた。すべての実験は時間経過および投与量依存の研究に基づいて行われたため、これらの年において実験設定の時間点と投与量は検証が行えた。



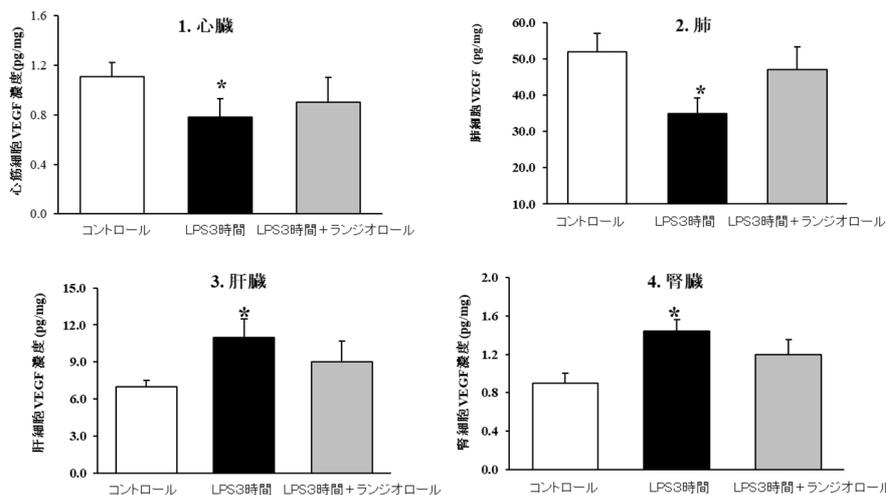
4. 研究成果

以前の研究では、LPS誘発性急性肺障害（ALI）が肺における形態学的変化と循環および肺のTNF- α およびIL-6の上昇を示すことが確認された。LPSは肺のVEGFレベルとPaO₂の有意な低下を引き起こした。本研究では、LPS投与ラットにランジオロールを3時間投与することで、ALIの進行を有意に停止させることができた。この治療は敗血症ラットの血液ガスパラメータの異常も著しく正常化した。ランジオロール治療により、低下していたVEGFはその下流シグナル伝達分子とともに回復した。本データは、LPS投与ラットにおけるランジオロール治療がVEGFシグナルの正常化を通じてALIを軽減する重要な役割を果たすことを示唆している。

さらに、LPS投与ラットに対するランジオロールの3時間治療がアンジオポエチン-2の著しい正常化とともにALIの進行を有意に停止させることが分かった。総じて、我々のデータは、LPS投与ラットにおけるランジオロール治療がアンジオポエチン-2の調節とVEGFシグナルの回復を伴ってALIを軽減する重要な役割を果たすことを示している。

我々は心臓、腎臓、肝臓における循環および組織のTNF- α およびIL-6の変化とアンジオポエチン-2レベルの変動を観察した。これらの変化は、心臓、腎臓、肝臓のVEGFレベルおよびPaO₂の著しい変動を伴った。ここで、LPS投与ラットに対するランジオロールの3時間治療が心機能障害、腎障害および肝障害の進行を有意に停止させ、アンジオポエチン-2の著しい正常化をもたらすことを発見した。この治療は血液ガスパラメータおよび組織VEGFレベルも著しく正常化した。総じて、我々のデータは、LPS投与ラットにおけるランジオロール治療がアンジオポエチン-2の調節とVEGFシグナルの回復を伴って心機能障害、腎障害および肝障害を軽減する重要な役割を果たすことを示した。

ここでの重要な発見は、バングラデシュの多くの感染が疑われる被験者においても進行中であり、感染の初期段階においても循環アンジオポエチン-2の有意な上昇が見られている。これは、アンジオポエチン-2の中和戦略が敗血症誘発多臓器不全（MODS）を防ぐための合理的な治療オプションとなり得ることを示唆している。



結論：

本研究は4年間の調査を完了し、さらに1年間の重要なデータ分析を行った。我々は敗血症における多臓器不全に対するランジオロールの効果を体系的に調査した。形態学的には、超短時間作用型 β 遮断薬であるランジオロール塩酸塩が、LPS誘発性の心臓、肺、腎臓、および肝臓の損傷を軽減する重要な役割を果たすことが確認された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件/うち国際共著 17件/うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Maqbool, A.; Jesmin, S.; Shimojo, N.	4. 巻 6(4)
2. 論文標題 Omicron Transmissibility, Severity, Vaccines, and Future Perspectives.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiology & Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 1-6
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 該当する
1. 著者名 Jesmin, S.; Maqbool, A.; Rahman, M.A.; Sohael, F.; Matsuishi, Y.; Shima, T.; Shimojo, N.; Kawano, S.; Yamaguchi, N.; Moroi, M	4. 巻 2(2)
2. 論文標題 Community survey, knowledge and attitude of Bangladeshi people during the time of Omicron Variant emergence	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International J Biomed Res Prac	6. 最初と最後の頁 1-5
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 該当する
1. 著者名 Jesmin, S.; Matsuishi, Y.; Sohael, F.; Imtiaz, A.; Shimojo, N.; Shima, T.; Yamaguchi, N.; Rahman, A.; Maqbool, A.; Kawano, S., Moroi, M.	4. 巻 6(8)
2. 論文標題 A Brief Look at Omicron Condition in Bangladesh: Dealing with another variant.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medical - Clinical Research & Reviews	6. 最初と最後の頁 1-9
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 該当する
1. 著者名 Jesmin Subrina, Rahman Md. Arifur, Sohael Farzana, Shimojo Nobutake, Yamaguchi Naoto, Kawano Satoru, Moroi Masao	4. 巻 3
2. 論文標題 Monkeypox and an Interesting Look at Changes in Epidemiology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Research & Environmental Sciences	6. 最初と最後の頁 889 ~ 894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.37871/jbres1528	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 該当する

1. 著者名 Jesmin, S.; Maqbool, A.; Sohael, F.; Islam, M.M.; Matsuishi, Y.; Shima, T.; Shimojo, N.; Kawano, S.; Rahman, M.A.; Yamaguchi, N.; Moroi, M.	4. 巻 3(5)
2. 論文標題 Covid-19 Vaccination status in Bogura district in Bangladesh.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Research & Environmental Sciences	6. 最初と最後の頁 516-521
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 該当する

1. 著者名 Jesmin, S.; Maqbool, A.; Sohael, F.; Islam, M.M.; Matsuishi, Y.; Shima, T.; Shimojo, N.; Kawano, S.; Rahman, M.A.; Yamaguchi, N.; Moroi, M.	4. 巻 3(4)
2. 論文標題 COVID-19 Community Survey, Knowledge, Attitude and Practice by Bangladeshi Population.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Research & Environmental Sciences	6. 最初と最後の頁 367-372
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 該当する

1. 著者名 Mamun, M.A.; Maqbool, A.; Sohael, F.; Rahman, M.A.; Islam, M.M.; Shima, T.; Shimojo, N.; Kawano, S.; Yamaguchi, N.; Moroi, M.; Jesmin, S.	4. 巻 6(2)
2. 論文標題 Covid-19, Co-morbidities and its impact on prognosis in a tertiary care hospital of Bangladesh.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medical - Clinical Research & Reviews,	6. 最初と最後の頁 1-5
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 該当する

1. 著者名 Mamun, M.A.; Maqbool, A.; Sohael, F.; Rahman, M.A.; Islam, M.M.; Shima, T.; Shimojo, N.; Kawano, S.; Yamaguchi, N.; Moroi, M.; Jesmin, S.	4. 巻 6(1)
2. 論文標題 Prevalence of Diabetes Mellitus Among Tuberculosis patients in Bangladesh.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes and its Complications	6. 最初と最後の頁 1-8
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 該当する

1. 著者名 Jesmin, S.; Maqbool, A.; Sohael, F.; Islam, M.M.; Matsuishi, Y.; Shima, T.; Shimojo, N.; Kawano, S.; Rahman, M.A.; Yamaguchi, N.; Masao, M	4. 巻 -
2. 論文標題 Covid-19 Vaccination status in Bogura district in Bangladesh.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Research & Environmental Sciences	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) 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 該当する

1. 著者名 Jesmin, S.; Maqbool, A.; Sohael, F.; Islam, M.M.; Matsuishi, Y.; Shima, T.; Shimojo, N.; Kawano, S.; Rahman, M.A.; Yamaguchi, N.; Masao, M	4. 巻 3(4)
2. 論文標題 COVID-19 Community Survey, Knowledge, Attitude and Practice by Bangladeshi Population.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Research & Environmental Sciences	6. 最初と最後の頁 367-372
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 該当する

1. 著者名 Mamun, M.A.; Maqbool, A.; Sohael, F.; Rahman, M.A.; Islam, M.M.; Shima, T.; Shimojo, N.; Kawano, S.; Yamaguchi, N.; Masao, M.; Jesmin, S	4. 巻 6(2)
2. 論文標題 Covid-19, Co-morbidities and its impact on prognosis in a tertiary care hospital of Bangladesh.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medical - Clinical Research & Reviews	6. 最初と最後の頁 1-5
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 該当する

1. 著者名 Mamun, M.A.; Maqbool, A.; Sohael, F.; Rahman, M.A.; Islam, M.M.; Shima, T.; Shimojo, N.; Kawano, S	4. 巻 6(1)
2. 論文標題 Prevalence of Diabetes Mellitus Among Tuberculosis patients in Bangladesh.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes and its Complications	6. 最初と最後の頁 1-8
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 該当する

1. 著者名 Jesmin, S.; Maqbool, A.; Sultana, S.N.; Sohael, F.; Islam, M.M.; Matsuishi, Y.; Shima, T.; Shimojo, N.; Kawano, S.; Rahman, M.A.; Yamaguchi, N.; and Moro, M	4. 巻 5(4)
2. 論文標題 Prevalence of Metabolic Syndrome Components among EarlyAge onset Acute Coronary Syndrome Patients in Bangladesh.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiology & Vascular Research	6. 最初と最後の頁 1-8
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 該当する

1. 著者名 Adil Maqbool, Subrina Jesmin, Chishimba N Mowa, Sayeeda Nusrat Sultana, Nobutake Shimojo, Yujiro Matsuishi, Takeru Shima, Naoto Yamaguchi, Takashi Miyauchi, Satoru Kawano, Takashi Miyauchi	4. 巻 5
2. 論文標題 Effects of Selective Endothelin Receptor Antagonist on Vegf Signaling System in Diabetic Penis: A Possible Clinical Implication for Diabetes Induced Erectile Dysfunction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiology & Vascular Research	6. 最初と最後の頁 1-7
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 該当する

1. 著者名 Jesmin Subrina, Shima Takeru, Yamaguchi Naoto, Sohael Farzana, Maqbool Adil, Rahman Arifur, Moroi Masao, Shimojo Nobutake, Kawano Saturo, Watanabe Koichi, Takeda Fumi, Soya Hideaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Daily walking habit reduces fasting blood sugar level in newly diagnosed diabetic participants in rural Bangladesh	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 85 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7600/jpfsm.10.85	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 該当する

1. 著者名 Yujiro Matsuishi, Bryan J. Mathis, Nobutake Shimojo, Jesmin Subrina, Nobuko Okubo, Yoshiaki Inoue	4. 巻 9(3)
2. 論文標題 Severe COVID-19 Infection Associated with Endothelial Dysfunction Induces Multiple Organ Dysfunction: A Review of Therapeutic Interventions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 279
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 該当する

1. 著者名 Jesmin S, Kawano S	4. 巻 0
2. 論文標題 Landiolol and Sepsis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Local journal of HDRCRP	6. 最初と最後の頁 1-3
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 該当する

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Jesmin S, Kawano S
2. 発表標題 Angiogenesis and sepsis: Therapeutic implication
3. 学会等名 A special online conference arranged by HDRCRP (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jesmin S, Kawano S
2. 発表標題 Can sepsis complications be reversed?
3. 学会等名 Invited by TMSS, Bogra, Bangladesh (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jesmin S, Kawano S
2. 発表標題 How do you deal with sepsis complications?
3. 学会等名 Arranged by Sonar Desh Clinic, Bogra, Bangladesh (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jesmin S, Kawano S
2. 発表標題 Role of angiogenesis in sepsis
3. 学会等名 Invited by Shuvo Diagnostic Center, Bogra, Bangladesh (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Jesmin S, Kawano S
2. 発表標題 Can sepsis complications be prevented from an early stage?
3. 学会等名 Bogra Medical College, Banglades (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jesmin S, Kawano S
2. 発表標題 VEGF in sepsis lung: Therapeutic implication
3. 学会等名 A special online conference arranged by HDRCRP (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jesmin S, Kawano S
2. 発表標題 Role of VEGF in sepsis
3. 学会等名 Critical Care Medicine Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jesmin S, Kawano S
2. 発表標題 Prevention of MODS in sepsis
3. 学会等名 Popular Diagnostic (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023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	下條 信威 (Shimojo Nobutake) (20462210)	筑波大学・医学医療系・講師 (12102)	

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