

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10134

研究課題名(和文) アクアポリン動態解析による深部静脈血栓陳旧度判定の新規指標の確立

研究課題名(英文) Intrathrombotic appearances of AQP-1 and AQP-3 in relation to thrombus age in murine deep vein thrombosis model

研究代表者

野坂 みずほ (Nosaka, Mizuho)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：00244731

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)：実験用マウスの下大静脈を結紮し、深部静脈血栓症モデルを作成し、急性期・亜急性期・慢性期のそれぞれの深部静脈血栓を得た。これらの血栓について、アクアポリン1、アクアポリン3の動態解析とそれによる新たな血栓陳旧度判定指標の確立、アクアポリン1陽性領域の分布とその血栓器質化進行程度の評価への適用、等に重点を置いて研究を推進した。その結果、アクアポリン1及び3陽性細胞数の変化や、血栓断面におけるアクアポリン1陽性領域の分布と血栓断面積に占める割合は、血栓陳旧度判定のための新たな指標としての有用性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血栓断面におけるアクアポリン1、3の分布を明確にとらえた研究は他に例を見ない。両者は今後、血栓陳旧度判定のための指標となると同時に、深部静脈血栓形成・溶解のメカニズム解明に有用であると考えられる。特に後者においては、アクアポリンが深部静脈血栓症の治療薬の開発にも貢献できる可能性があり、本症患者数が増加傾向にある現在において、重要な意義をもつ分子であると言える。またアクアポリン1は赤血球に分布することから、血栓の器質化領域の検出にも有用であり、種々の組織標本においても応用できると考えられ、より効率的な病理検査手段への足掛かりとなるものである。

研究成果の概要(英文)：Using the experimental murine model of deep vein thrombosis induced by ligation of the inferior vena cava, we performed immunohistochemical studies focusing on (1) the establishment of the new indices for determining thrombus age using Aquaporin 1 and Aquaporin 3, and (2) the application of the area of Aquaporin 1-positive regions to the evaluation of the degree of thrombus organogenesis. The results suggest that changes in the number of Aquaporin 1- and Aquaporin 3-positive cells and the distribution and area of Aquaporin 1-positive areas in thrombus cross-sections may be useful as a new index for determining thrombus aging.

研究分野：法医学

キーワード：深部静脈血栓症 アクアポリン1 アクアポリン3 免疫組織化学的染色 マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

肺動脈血栓塞栓症は欧米，特に米国では日本の約 8 倍と発症頻度が高く，致命的な結果を招きうる重大な疾患として多くの研究がなされてきた一方で，わが国においても例外ではなく 1996 年からの 10 年間に 2.25 倍にも増加しており，人口 100 万人あたりに換算すると 62 人と推定されている (Kumasaka N. *Jpn Circ J.* 1999; 63:439-41; Sakuma M. *Circ J* 2009; 73: 305-9). 背景としては，食生活の欧米化による肥満・糖尿病などの増加や高齢者の増加，各種診断技術の進歩と同時に，地震被災地で長期車内生活が要因となった肺動脈血栓塞栓症死亡例などが取り上げられ (Suzuki K. *J Jpn Respirat Soc.* 2007; 45: 324-28; Ueda S. *Ann Vasc Dis.* 2014; 7(4):365-368)，社会的にも関心が高まってきていることも事実である。

また剖検による発生頻度の調査では，固定肺の連続切片を用いた詳細な検討が行われおり，米国の Freiman らは 61 例について 64% に (Freiman DG. *N Engl J Med.* 1995; 272: 1278-80)，英国の Morrell らは 263 例について 51.7% に肺血栓塞栓症を認めたと報告している (Morrell MT. *Br J Surg* 1968; 55: 347-52)。

肺動脈血栓塞栓症の 95% 以上が，下肢の深部静脈もしくは骨盤内の静脈からの血栓に由来し，その原因として上述の他に手術，長期臥床，悪性腫瘍，外傷，骨折，中心静脈カテーテル留置，うっ血性心不全，慢性肺疾患，脳血管障害，抗リン脂質抗体症候群，薬剤などが挙げられる。さらにその発症時の誘因の明らかな症例のうち，57% が起立や歩行，22% が排便あるいは排尿に伴って発症していたのである (Nakamura M. *Clin Cardiol* 2001; 24: 132-8)。

そこで申請者は，深部静脈血栓を分子病理学的に検索し，血栓陳旧度判定に有用な指標の確立してきた。そのためにまず実験用マウスを用いた DVT モデルを確立し，その血栓内における様々な分子の動態について明らかにしてきた。本研究で対象としたアクアポリンは哺乳類の水の動きに欠かせない分子であることから，法医学分野では溺死，脳浮腫，肺水腫，高体温・低体温とアクアポリンとの関連について研究されている。

アクアポリン 1 は中枢神経系を除く，赤血球，近位尿管，肺，分泌腺，骨格筋，腹膜など様々な臓器・組織・細胞に広く分布している。また血小板の凝固機能に寄与しており，アクアポリン阻害剤が抗凝固作用をもたらす可能性が示唆されている。またアクアポリン 3 はケラチノサイト，気道，尿路上皮細胞に発現しており，組織修復に重要な役割を果たしていることを示唆する結果が報告されている。特にケラチノサイトの移動を促進し，アクアポリン 3 欠損マウスでは皮膚の創傷治癒に障害を示し，また重篤な大腸炎を引き起こすことがわかっている。

そこでアクアポリン 1 及び 3 の動態を明らかにすることは，血栓形成・溶解過程を解明する上で非常に重要であると推測された。法医学領域において，血栓の形成時期の判定は，外傷や疾患，生活状況，肺動脈血栓症との因果関係等，死亡に至るまでの過程や原死因の判定を左右することも重要な因子のひとつである。申請者らは血栓内におけるアクアポリン陽性細胞の分布や陽性細胞数の変化も重要な指標となり得ると考えた。

2. 研究の目的

深部静脈血栓の発症機序については，いまだ解明されていない点が多いのが現状である。そこで申請者らは，細胞膜に存在し水分子のみを選択的に通過させることができる細孔 (pore) を持ったタンパク質，アクアポリン (Aquaporin, AQP) について，その血栓形成・溶解との関連性に着目した。水は生命にとって不可欠であり，その反映としてアクアポリンは細菌から植物，動物まで普遍的に存在しており，哺乳類では現在までに 13 種類のアクアポリンが，また水を求めて移動できない植物では 30 種類以上のアクアポリンが見つかった。人体にも多くのアクアポリンが存在し，水輸送が豊富な臓器には多数の，そしてひとつの細胞にも複数種のアクアポリンが存在することが認められており，アクアポリンは互いに協調しながら働き，水の分泌，吸収，再吸収のみならず，血管新生や腫瘍の転移などにおける細胞移動，創傷・治癒への関与や細胞増殖，細胞接着など多様な機能を持つ。中でも赤血球に多く存在するアクアポリン 1 の動態を明らかにすることは，血栓形成・溶解過程を解明する上で非常に重要であると考えられる。血栓の形成時期の判定は，外傷や疾患，生活状況，肺動脈血栓症との因果関係等，死亡に至るまでの過程や原死因の判定を左右することも重要な因子のひとつであり，申請者らは血栓内におけるアクアポリン陽性細胞の分布や数の変化もまたその判定を決定する重要な指標となり得ると考えた。

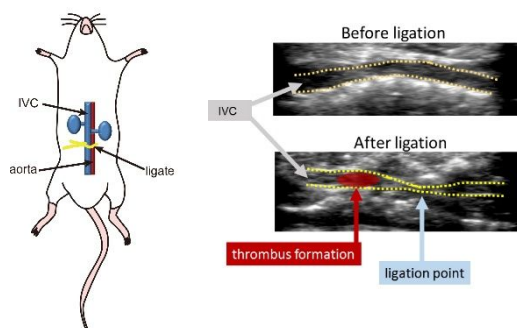


図 1 DVT モデルの作成方法

3. 研究の方法

アクアポリンについての免疫組織化学的検索や、タンパク質や遺伝子発現の解析結果から、これらの血栓内における病態生理学的役割とメカニズムを明らかにし、さらには法医学分野への応用を目指している。最終的には、アクアポリンに関わる分子の動態を指標とした血栓の発症時期を推定する方法の開発と、その法医実務への応用の可能性を検討するものである。したがって、下大静脈結紮による深部静脈血栓塞栓症モデル(マウス)を用いた基礎的データの収集および陳旧度に伴う血栓内のアクアポリンの病態生理学的役割とメカニズムの解析と、それに基づいた剖検例への応用の可能性についての検討から成る。

(1)基礎的研究

DVT モデルの確立と陳旧度別血栓の作成

深部静脈血栓症モデルは申請者らの報告に基づいて図1のごとく(*J Clin Invest.* 2011; 121: 2911-20), マウスを麻酔下で開腹し、下大静脈を 3-0 絹縫合糸にて結紮して作製する。結紮後 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21 日目に安楽死させ、血栓を含む下大静脈部を採取する。これらの下大静脈は 10%ホルマリンにより固定し、パラフィン包埋切片を作成する。一方、下大静脈結紮 1, 5, 10, 14 日後に各 5 匹を安楽死させ、下大静脈から血栓を採取し、-80℃にて保存した後、total RNA 並びにタンパク質を抽出する。

実験モデルにおける血栓内の分子機構の解明

血栓形成および溶解過程において、抗アクアポリン 1 抗体と抗アクアポリン 3 抗体を用いた免疫組織化学的染色を行った。またアクアポリン 3 の産生細胞を明らかにするために、抗 F4/80 抗体を用いて、マクロファージとの蛍光二重染色を行った。抗アクアポリン 1 抗体による免疫組織化学的染色像については、画像解析により、血栓断面積に占める器質化面積を求め、陳旧度別に定量的評価を行った。

(2)肺血栓塞栓症ヒト剖検試料との関連性 - 実務への応用の可能性についての検討

基礎的実験を引き続き、ヒト剖検例への応用の可能性を考察した。基礎的実験方法と同様の方法がヒト剖検試料についても応用可能かどうかを検討し、死後経過時間や死因との関連性を明らかにした。

4. 研究成果

本研究課題においては麻酔下で野生型マウスを開腹して下大静脈を結紮することにより、深部静脈血栓症(DVT)モデルを確立した。この手法により結紮から 1, 3 日後の急性期, 5, 7, 10 日後の亜急性期, 14, 21 日後の慢性期まで、7 段階の各状態の血栓を得た。これらの血栓パラフィン包埋切片について、アクアポリン 1 及びアクアポリン 3 について、自動免疫染色装置(Ventana Discovery® XT, Roche Diagnostics K.K.)にて免疫組織化学的染色を行った。そして両者の局在や動態と血栓陳旧度との関連性を明らかにし、血栓陳旧度判定のための新たな指標の確立を試みた。

(1)血栓内アクアポリン 1 陽性領域の分布とコラーゲン陽性領域の関係

血栓断面積にアクアポリン 1 陽性領域は結紮後 5 日目までは 70%以上を占め、7, 10 日目は 40%前後に減少し、さらに 14 日以降では 20%以下に至った(図 2, 3)。以上の結果と、マッソン・トリクローム染色によって得られた、コラーゲン領域との関連により、これまで難しかった、急性期の血栓陳旧度判定の指標が可能となることが示唆された。

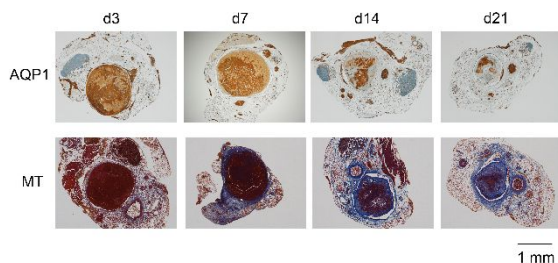


図2 血栓断面のアクアポリン1の免疫組織化学的染色像とマッソン・トリクローム染色像

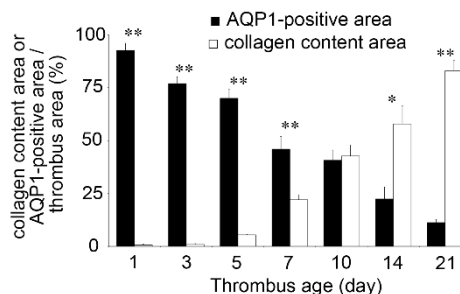


図3 アクアポリン1陽性領域とコラーゲン陽性領域との関係

(2)血栓内新生血管内皮へのアクアポリン 1 の発現

アクアポリン 1 は線維化を示す領域には認められなかったが(図 2), 結紮から 10 日以降では血栓内の新生血管内皮細胞に明瞭に認められた(図 4)。さらにアクアポリン 1 と CD31 の局在は、血管内皮細胞上でほぼ一致しているという結果も、蛍光二重染色で明らかになった。

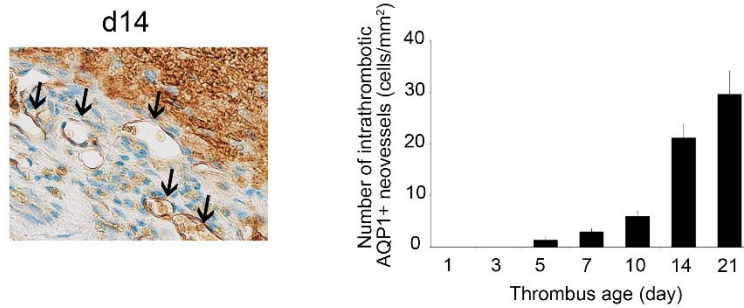


図4 血栓内新生血管内皮へのアクアポリン1発現(左)とアクアポリン1陽性血栓内新生血管数(右)

(3) 血栓内アクアポリン3陽性細胞とマクロファージ

血栓中のアクアポリン3陽性細胞は、結紮から1日目の急性期にはほとんど陽性細胞は認められなかったが、5日目以降には、血栓辺縁部に陽性細胞が認められた。陽性細胞数は10日目で最も多く認められ、その後減少する傾向を示した(図5, 6)。また蛍光二重染色の結果、血栓内アクアポリン3の主な産生細胞はF4/80陽性マクロファージと考えられ、両者の数は10, 14日目にほぼ同数となった(図6)。

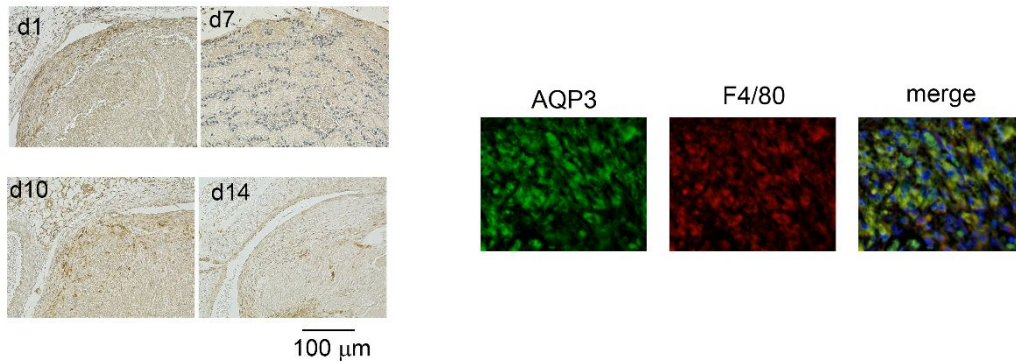


図5 アクアポリン3の免疫組織化学的染色像(左)と蛍光二重染色像(右)

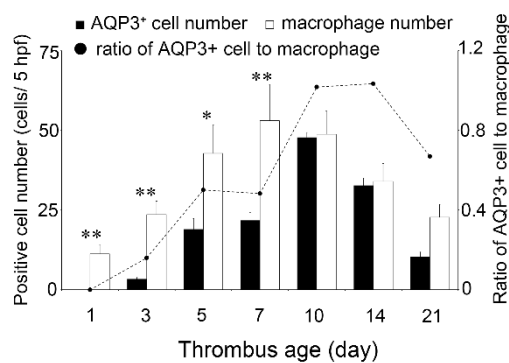


図6 アクアポリン3陽性細胞数とマクロファージ数との関連

(4) アクアポリンによる血栓陳旧度判定のための指標の確立

本研究では、アクアポリン1とアクアポリン3の免疫組織化学的に血栓内発現を確認することができ、両者が血栓の形成と解消に関与していることが示唆された。さらに、血栓陳旧度に伴う両者の動態がこれまでに血栓陳旧度判定の指標として確立してきた、線維化を示す領域の変化や、マクロファージ数の変化と密接に関連していることから、アクアポリン1, アクアポリン3ともに血栓陳旧度判定のための新たな指標となり得ることが分かった。またヒト剖検例に発見された深部静脈血栓においても、この指標が有効である可能性が高いことが、免疫組織化学的染色の結果から明らかになった。

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 1件/うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Nosaka M, Ishida Y, Kuninaka Y, Taruya A, Kimura A, Shimada E, Yamamoto H, Michiue T, Furukawa F, Kondo T.	4. 巻 134
2. 論文標題 The application of autophagy to thrombus age estimation in murine deep vein thrombosis model.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Legal Med	6. 最初と最後の頁 1061-1066
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00414-019-02168-0	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 Y, Kuninaka Y, Nosaka M, Kimura A, Taruya A, Furuta M, Mukaida N, Kondo T	4. 巻 25
2. 論文標題 Prevention of CaCl ₂ -induced aortic inflammation and subsequent aneurysm formation by the CCL3-CCR5 axis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 5994
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-020-19763-0	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 Ishigami A, Hata S, Ishida Y, Nosaka M, Kuninaka Y, Yamamoto H, Shimada E, Hashizume Y, Takayasu T, Kimura A, Furukawa F, Kondo T	4. 巻 135
2. 論文標題 Complete decapitation by a self-constructed guillotine in a burned body ? complex suicide or postmortem burning?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Legal Med	6. 最初と最後の頁 301-305
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00414-020-02323-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 Nosaka M, Ishida Y, Kuninaka Y, Ishigami A, Taruya A, Shimada E, Hashizume Y, Yamamoto H, Kimura A, Furukawa F, Kondo T	4. 巻 135
2. 論文標題 Intrathrombotic appearances of AQP-1 and AQP-3 in relation to thrombus age in murine deep vein thrombosis model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Legal Med	6. 最初と最後の頁 547-553
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00414-020-02482-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 Nosaka M, Ishida Y, Kuninaka Y, Taruya A, Kimura A, Shimada E, Yamamoto H, Michiue T, Furukawa F, Kondo T	4. 巻 134
2. 論文標題 The application of autophagy to thrombus age estimation in murine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Legal Med	6. 最初と最後の頁 1061-1066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00414-019-02168-0.	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 Yamamoto H, Takayasu T, Ishida Y, Nosaka M, Hata S, Kuninaka Y, Shimada E, Hashizume Y, Ishigami A, Ozaki M, Kawaguchi M, Kimura A, Furukawa F, Kondo T	4. 巻 134
2. 論文標題 A case of complex suicide due to acute nicotine intoxication caused by cigarette ingestion.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Legal Med	6. 最初と最後の頁 997-1002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00414-019-02228-5	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 Y, Kuninaka Y, Nosaka M, Furuta M, Kimura A, Taruya A, Yamamoto H, Shimada E, Akiyama M, Mukaida N, Kondo T	4. 巻 139
2. 論文標題 CCL2-Mediated Reversal of Impaired Skin Wound Healing in Diabetic Mice by Normalization of Neovascularization and Collagen Accumulation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 2517-2527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2019.05.022	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 Takayasu T, Yamamoto H, Ishida Y, Nosaka M, Kuninaka Y, Shimada E, Kawaguchi M, Kimura A, Kondo T	4. 巻 300
2. 論文標題 Postmortem distribution of acephate and its metabolite methamidophos in body fluids and organ tissues of an intoxication case.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Forensic Sci Int	6. 最初と最後の頁 38-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.forsciint.2019.02.015	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 Yahata T, Mizoguchi M, Kimura A, Orimo T, Toujima S, Kuninaka Y, Nosaka M, Ishida Y, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Hemmi H, Iwahashi N, Noguchi T, Kaisho T, Kondo T, Ino K	4. 巻 110
2. 論文標題 Programmed cell death ligand 1 disruption by clustered regularly interspaced short palindromic repeats/Cas9-genome editing promotes antitumor immunity and suppresses ovarian cancer progression.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1279-1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13958	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 Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, Kuninaka Y, Taruya A, Ozaki M, Tanaka A, Mukaida N, Kondo T	4. 巻 -
2. 論文標題 Crucial Involvement of IL-6 in Thrombus Resolution in Mice via Macrophage Recruitment and the Induction of Proteolytic Enzymes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Immunol	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) 10.3389/fimmu.2019.03150	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 Kuninaka Y, Ishida Y, Nosaka M, Shimada E, Kimura A, Ozaki M, Hata S, Michiue T, Yamamoto H, Furukawa F, Eisenmenger W, Kondo T	4. 巻 134
2. 論文標題 Forensic pathological study on temporal appearance of dendritic cells in skin wounds.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Legal Med	6. 最初と最後の頁 597-601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00414-019-02185-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 該当する

1. 著者名 Ishida Y, Kuninaka Y, Yamamoto Y, Nosaka M, Kimura A, Furukawa F, Mukaida N, Kondo T	4. 巻 -
2. 論文標題 Pivotal Involvement of the CX3CL1-CX3CR1 Axis for the Recruitment of M2 Tumor-Associated Macrophages in Skin Carcinogenesis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	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) 10.1016/j.jid.2020.02.023	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 Murakami K, Kawaguchi T, Hashizume Y, Kitamura K, Okada M, Okumoto K, Sakamoto S, Ishida Y, Nosaka M, Kimura A, Takatsu A, Kondo T	4. 巻 133
2. 論文標題 Suicide by plastic bag suffocation combined with the mixture of citric acid and baking soda in an adolescent	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Legal Med	6. 最初と最後の頁 177-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00414-018-1856-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 Ishida Y, Kuninaka Y, Nosaka M, Shimada, Hata S, Yamamoto H, Hashizume Y, Kimura A, Furukawa F, Kondo T	4. 巻 132
2. 論文標題 Forensic application of epidermal AQP3 expression to determination of wound vitality in human compressed neck skin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Legal Med	6. 最初と最後の頁 1375-1380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00414-018-1780-1	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 Mizoguchi M, Ishida Y, Nosaka M, Kimura A, Kuninaka Y, Yahata T, Nanjo S, Toujima S, Minami S, Ino K, Mukaida N, Kondo T	4. 巻 13
2. 論文標題 Prevention of lipopolysaccharide-induced preterm labor by the lack of CX3CL1-CX3CR1 interaction in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0207085.t002	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 Yahata T, Mizoguchi M, Kimura A, Orimo T, Toujima S, Kuninaka Y, Nosaka M, Ishida Y, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Hemmi H, Iwahashi N, Noguchi T, Kaisho T, Kondo T, Ino K	4. 巻 -
2. 論文標題 Programmed cell death ligand 1 disruption by clustered regularly interspaced short palindromic repeats/Cas9-genome editing promotes antitumor immunity and suppresses ovarian cancer progression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	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/cas.13958.	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 Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, Kuninaka Y, Taruya A, Furuta M, Mukaida N, Kondo T	4. 巻 38
2. 論文標題 Contribution of the TNF- (Tumor Necrosis Factor-)-TNF-Rp55 (Tumor Necrosis Factor Receptor p55) Axis in the Resolution of Venous Thrombus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol.	6. 最初と最後の頁 2638-2650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.118.311194.	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47件(うち招待講演 1件/うち国際学会 9件)

1. 発表者名 野坂 みずほ, 石田 裕子, 國中 由美, 石上 安希子, 山本 寛記, 橋爪 佑示子, 島田 栄美, 川口 真理子, 木村 章彦, 近藤 稔和
2. 発表標題 血栓陳旧度判定に有用だったIL-6は血栓の予防・治療のための新たな標的分子となり得るか
3. 学会等名 第104次日本法医学会学術全国集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石田裕子, 國中由美, 野坂みずほ, 石上安希子, 島田栄美, 山本寛記, 川口真理子, 近藤稔和
2. 発表標題 マウス拘束モデルにおける胸腺萎縮へのCX3CR1の関与
3. 学会等名 第104次日本法医学会学術全国集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石上安希子, 石田裕子, 野坂みずほ, 國中由美, 山本寛記, 島田栄美, 高安達典, 木村章彦, 近藤稔和
2. 発表標題 頸部が離断された高度焼損死体の一部検例
3. 学会等名 第104次日本法医学会学術全国集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野坂みずほ, 石田裕子, 石上安希子, 國中由美, 山本寛記, 橋爪佑示子, 木村章彦, 向田直史, 近藤稔和
2. 発表標題 マウス血栓溶解におけるIL-6の役割 マクロファージとタンパク分解酵素発現の誘導
3. 学会等名 第41回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石田裕子, 國中由美, 野坂みずほ, 木村章彦, 樽谷 玲, 古田眞智, 向田直史, 川口真理子, 近藤稔和
2. 発表標題 Prevention of CaCL2-induced aortic inflammation and subsequent aneurysm formation by CCL3
3. 学会等名 第41回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ishida Y, Kuninaka Y, Nosaka M, Akiyama M, Mukaida N, Kawaguchi M, Kondo T
2. 発表標題 CCL2-mediated reversal of impaired skin wound healing diabetic mice by normalization of neovascularization
3. 学会等名 8th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nosaka M, Ishida Y, Kuninaka Y, Ishigami A, Yamamoto H, Kimura A, Mukaida N, Kondo T
2. 発表標題 Absence of CCL5/CCR5 axis exggerates thrombus formation through reduced uPA, tPA and VEGF expression in murine DVT model
3. 学会等名 8th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石田 裕子, 國中 由美, 野坂みずほ, 木村 章彦, 樽谷 玲, 向田 直史, 近藤 稔和
2. 発表標題 Prevention of CaCl ₂ -induced aortic inflammation and subsequent aneurysm formation by CCL3
3. 学会等名 第50回日本創傷治癒学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野坂みずほ, 石田 裕子, 石上安希子, 國中 由美, 山本 寛記, 橋爪佑示子, 木村 章彦, 向田 直史, 近藤 稔和
2. 発表標題 マウス深部静脈血栓の溶解におけるIL-6 の役割 マクロファージとタンパク分解酵素発現の誘導
3. 学会等名 第50回日本創傷治癒学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松木順平, 石上安希子, 田中基就, 石田裕子, 野坂みずほ, 山本寛記, 國中由美, 島田栄美, 川口真理子, 木村章彦, 古川福実, 近藤稔和
2. 発表標題 関節内ヒアルロン酸注射による壊死性筋膜炎の一例検例
3. 学会等名 第67回日本法医学会学術近畿地方集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中基就, 橋爪佑示子, 石上安希子, 松木順平, 石田裕子, 野坂みずほ, 山本寛記, 國中由美, 島田栄美, 川口真理子, 木村章彦, 古川福実, 近藤稔和
2. 発表標題 複合自殺例の法医学的検討
3. 学会等名 第67回日本法医学会学術近畿地方集会
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Ishida Y, Kuninaka Y, Yamamoto Y, Nosaka M, Kimura A, Furukawa F, Mukaida N, Kondo T
2 . 発表標題 Pivotal roles of the CX3CL1-CX3CR1 axis in skin carcinogenesis
3 . 学会等名 The 26th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Nosaka M, Ishida Y, Kimuda A, Michiue T, Kuninaka Y, Yamamoto H, Mukaida N, Kondo T
2 . 発表標題 Intrathrombotic CX3CR1-fractalkine axis during thrombus formation and resolution through acceleration MMP2, uPA, tPA and VEGF expression on murine deep vein thrombosis model
3 . 学会等名 The 26th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Michiue T, Ishida Y, Nosaka M, Kimuda A, Kuninaka Y, Mukaida N, Kondo T
2 . 発表標題 Pathophysiological roles of C-C chemokine receptor-5 positive macrophages in cerulein-induced acute pancreatitis
3 . 学会等名 The 26th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ishida Y, Kuninaka Y, Nosaka M, Akiyama M, Mukaida N, Kondo T
2 . 発表標題 CCL2-mediated reversal of impaired skin wound healing in diabetic mice by normalization of neovascularization
3 . 学会等名 The 26th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 道上知美, 石田裕子, 野坂みずほ, 木村章彦, 島田栄美, 國中由美, 山本寛記, 川口真理子, 近藤稔和
2. 発表標題 セルレイン誘発急性膵炎モデルマウスを用いたケモカイン受容体CCR5の病態生理学的役割の解明
3. 学会等名 第103次日本法医学会学術全国集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野坂みずほ, 石田裕子, 國中由美, 山本寛記, 道上知美, 島田栄美, 川口真理子, 木村章彦, 近藤稔和
2. 発表標題 深部静脈血栓におけるCX3CR1-fractalkineの動態と法医診断学的応用に関する研究
3. 学会等名 第103次日本法医学会学術全国集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本寛記, 石田裕子, 野坂みずほ, 國中由美, 島田栄美, 道上知美, 近藤稔和
2. 発表標題 アセトアミノフェン中毒の病態形成における概日リズムの影響
3. 学会等名 第103次日本法医学会学術全国集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田裕子, 國中由美, 山本有紀, 野坂みずほ, 木村章彦, 古川福実, 向田直史, 近藤稔和
2. 発表標題 Pivotal roles of the CX3CL1-CX3CR1 axis in skin carcinogenesis
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野坂みずほ, 石田裕子, 木村章彦, 道上知美, 山本寛記, 國中由美, 向田直史, 近藤稔和
2. 発表標題 深部静脈血栓塞栓症モデルにおけるCCR5システムの病態生理学的役割の解明
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 道上知美, 石田裕子, 野坂みずほ, 木村章彦, 國中由美, 島田栄美, 山本寛記, 近藤稔和
2. 発表標題 セルレイン誘発急性膵炎モデルを用いたケモカイン受容体CCR5の病態生理学役割の解明
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野坂みずほ, 石田裕子, 木村章彦, 山本寛記, 國中由美, 島田栄美, 中須賀諒平, 川口真理子, 近藤稔和
2. 発表標題 アクアポリン動態解析による深部静脈血栓陳旧度判定の新規指標の確立
3. 学会等名 第2回日本法医病理学会・学術全国集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤稔和, 石田裕子, 野坂みずほ, 國中由美, 島田栄美, 中須賀諒平, 川口真理子
2. 発表標題 樹状細胞検出による受傷後経過時間判定
3. 学会等名 第2回日本法医病理学会・学術全国集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishida Y, Kuninaka Y, Yamamoto Y, Nosaka M, Furukawa F, Mukaida N, Kondo T
2. 発表標題 Pivotal roles of the CX3CL1-CX3CR1 axis in skin carcinogenesis
3. 学会等名 Cytokiens 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nosaka M, Ishida Y, Kimuda A, Kuninaka Y, Michiue T, Yamamoto H, Mukaida N, Kondo T
2. 発表標題 Role of intrathrombotic CX3CR1-fractalkine axis during resolution on stasis-induced murine deep vein thrombosis model?
3. 学会等名 Cytokiens 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋爪佑示子, 石田裕子, 野坂みずほ, 山本寛記, 木村章彦, 國中由美, 島田栄美, 川口真理子, 近藤稔和
2. 発表標題 法医解剖例における認知症関連事例の検討
3. 学会等名 第66回日本法医学会学術近畿地方集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石上安希子, 秦 聡, 石田裕子, 野坂みずほ, 國中由美, 山本寛記, 島田栄美, 高安達典, 木村章彦, 高津光洋, 近藤稔和
2. 発表標題 頸部が離断された高度焼損死体の一部検例
3. 学会等名 第66回日本法医学会学術近畿地方集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中須賀諒平, 木村章彦, 石田裕子, 野坂みずほ, 山本寛記, 國中由美, 島田栄美, 川口真理子, 近藤稔和
2. 発表標題 陰毛の白毛発生による年齢推定
3. 学会等名 第66回日本法医学会学術近畿地方集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田裕子, 國中由美, 野坂みずほ, 島田栄美, 川口真理子, 秋山萬里子, 向田直史, 近藤稔和
2. 発表標題 糖尿病マウスにおける慢性創傷はCCL2投与により治癒が促進する
3. 学会等名 第49回日本創傷治癒学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nosaka M, Ishida Y, Kimuda A, Kuninaka Y, Mukaida N, Kondo T
2. 発表標題 Crucial involvement of IL-6 in thrombus resolution in DVT model mouse
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishida Y, Kuninaka Y, Yamamoto Y, Nosaka M, Kimura A, Furukawa F, Mukaida N, Kondo T
2. 発表標題 Pivotal roles of the CX3CL1-CX3XR1 axis in skin carcinogenesis
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishida Y, Kondo T, Kuninaka Y, Nosaka M, Kimura A, Yamamoto H, Shimada E, Kawaguchi M
2. 発表標題 The absence of CCL3 exaggerated CaCl ₂ -induced aortic aneurysm
3. 学会等名 24th Congress of the International Academy of Legal Medicine (IALM). The 102nd Congress of the Japanese Society of Legal Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, Yamamoto H, Kuninaka Y, Shimada E, Hashizume Y, Kondo T
2. 発表標題 Forensic pathophysiological study on intrathrombotic aquaporin 1 and 3 for age determination of intravenous thrombi
3. 学会等名 24th Congress of the International Academy of Legal Medicine (IALM). The 102nd Congress of the Japanese Society of Legal Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kuninaka Y, Ishida Y, Nosaka M, Yamamoto H, Shimada E, Kawaguchi M, Kimura A, Kondo T
2. 発表標題 The influence of circadian rhythm on thrombus formation, infection and intoxication
3. 学会等名 24th Congress of the International Academy of Legal Medicine (IALM). The 102nd Congress of the Japanese Society of Legal Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayasu T, Yamamoto H, Ishida Y, Nosaka M, Kuninaka Y, Shimada E, Kawaguchi M, Kimura A, Kondo T
2. 発表標題 Retrospective study on agricultural chemical-related forensic autopsy cases
3. 学会等名 24th Congress of the International Academy of Legal Medicine (IALM). The 102nd Congress of the Japanese Society of Legal Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田裕子, 國中由美, 野坂みずほ, 木村章彦, 向田直史, 近藤稔和
2. 発表標題 Prevention of CaCl ₂ -induced aortic inflammation and subsequent aneurysm formation by a typical inflammatory chemokine, CCL3
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村章彦, 石田裕子, 野坂みずほ, 佐々木泉, 樽谷 玲, 山本寛記, 國中由美, 加藤 喬, 福田有里, 改正恒康, 近藤稔和
2. 発表標題 圧負荷による心不全の病態形成におけるSpi-Bの役割解析 プロテオグリカンと炎症性サイトカインの発現制御
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野坂みずほ, 石田裕子, 木村章彦, 山本寛記, 國中由美, 向田直史, 近藤稔和
2. 発表標題 深部静脈血栓塞栓症モデルにおけるCX3CR1の病態生理学的役割の解明
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野坂みずほ, 石田裕子, 木村章彦, 道上知美, 山本寛記, 國中由美, 島田栄美, 中山翔平, 川口真理子, 近藤稔和
2. 発表標題 深部静脈血栓塞栓症モデルにおけるCCL5/CCR5の病態生理学的役割の解明
3. 学会等名 第1回日本法医病理学会・学術全国集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田裕子, 國中由美, 野坂みずほ, 道上知美, 島田栄美, 山本寛記, 中山翔平, 川口真理子, 木村章彦, 近藤稔和
2. 発表標題 CaCl ₂ 誘発大動脈瘤におけるケモカインCCL3の病態生理学的役割
3. 学会等名 第1回日本法医病理学会・学術全国集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山翔平, 村上圭秀, 秦 聡, 道上知美, 木村章彦, 石田裕子, 野坂みずほ, 山本寛記, 國中由美, 島田栄美, 川口真理子, 近藤稔和
2. 発表標題 頸部圧迫による窒息死事例の検討 舌骨・頸部諸軟骨の骨折等について
3. 学会等名 第65回日本法医学会学術近畿地方集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 道上知美, 石田裕子, 野坂みずほ, 木村章彦, 島田栄美, 國中由美, 山本寛記, 川口真理子, 近藤稔和
2. 発表標題 セルレイン誘発急性膵炎モデルマウスを用いたケモカイン受容体CCR5の病態生理学的役割の解明(第一報)
3. 学会等名 第65回日本法医学会学術近畿地方集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本寛記, 高安達典, 中山翔平, 村上圭秀, 秦 聡, 石田裕子, 野坂みずほ, 國中由美, 島田栄美, 道上知美, 川口真理子, 高津光洋, 近藤稔和
2. 発表標題 タバコを服用したことによる急性ニコチン中毒の一例
3. 学会等名 第65回日本法医学会学術近畿地方集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野坂みずほ, 石田裕子, 木村章彦, 山本寛記, 國中由美, 近藤稔和
2. 発表標題 深部静脈血栓症モデルにおけるCX3CR1-fractalkineの病態生理学的役割の解明
3. 学会等名 第48回日本創傷治癒学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, Kuninaka Y, Mukaida N, Kondo T
2. 発表標題 Roles of CX3CR1-fractalkine axis during thrombus formation and resolution on murine deep vein thrombosis model
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishida Y, Kuninaka Y, Nosaka M, Kimura A, Mukaida N, Kondo T
2. 発表標題 CCL2 enhance skin wound healing by promoting macrophage and endothelial progenitor cell accumulation in diabetic mice
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nosaka M
2. 発表標題 Fibrinolytic role of intrathrombotic CX3CR1 and its application to thrombus age estimation in murine deep vein thrombosis model
3. 学会等名 The 2st Wakayama Medical University International Symposium of Forensic Molecular Pathology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 近藤稔和, 石田裕子, 野坂みずほ, 國中由美	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学出版	5. 総ページ数 7
3. 書名 WOC Nursing 創傷治癒の最前線	

〔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	近藤 稔和 (Kondo Toshikazu) (70251923)	和歌山県立医科大学・医学部・教授 (24701)	
研究分担者	石田 裕子 (Ishida Yuko) (10364077)	和歌山県立医科大学・医学部・准教授 (24701)	

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