

令和 4 年 4 月 30 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16544

研究課題名(和文) NF- κ B経路の抑制に着目した敗血症性筋萎縮の新規薬物治療

研究課題名(英文) Nuclear Factor-kappa B Signaling Inhibition for Sepsis-induced Skeletal Muscle Atrophy

研究代表者

大野 雄康 (Ono, Yuko)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00745333

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：エンドトキシン(LPS)によって惹起される全身性炎症反応は、重度の骨格筋萎縮を誘発する。しかし治療薬はなかった。我々はToll-like receptor (TLR) 4の特異的阻害剤、TAK-242に着目した。LPSを投与するとC2C12筋管細胞、マウス生体の両方で炎症が惹起され、その結果複数のタンパク異化シグナルが活性化し、筋萎縮が誘導された。TAK-242を投与すると、*in vitro*および*in vivo*モデルの両方で、タンパク異化シグナルが減弱し、骨格筋萎縮が改善した。本研究により、TLR4シグナルが、LPS誘発性骨格筋の新規治療戦略である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在世界では年間約4,890万人の敗血症患者が発生している(Rudd et al. Lancet. 2020)。骨格筋萎縮は敗血症患者の生命予後、機能予後の両方を悪化させる。本研究により、LPS誘発性筋萎縮が、TLR4の薬理的制御によって修正しうることが示された：本研究をとおして、多くの患者群に対し、これまでの理学療法や栄養療法とは異なる、新たな治療戦略の基盤となるデータが示された。

研究成果の概要(英文)：Systemic inflammatory responses induced by LPS induce involuntary loss of skeletal muscle, termed muscle wasting. Currently, no drugs are available for the treatment of LPS-induced skeletal muscle wasting. We tested the effects of TAK-242, a Toll-like receptor 4 (TLR4)-specific signalling inhibitor, on myotube atrophy *in vitro* and muscle wasting *in vivo* induced by LPS. LPS treatment of murine C2C12 myotubes induced an inflammatory response and activated the proteolytic pathways, resulting in myotube atrophy. In mice, LPS injection increased the same inflammatory and proteolytic pathways in skeletal muscle and induced atrophy. Notably, pretreatment of cells or mice with TAK-242 reduced or reversed all the detrimental effects of LPS *in vitro* and *in vivo*. Collectively, our results indicate that pharmacological inhibition of TLR4 signalling may be a novel therapeutic intervention for endotoxemia-induced muscle wasting.

研究分野：骨格筋萎縮

キーワード：敗血症 エンドトキシン血症 Toll like receptor 4 TAK-242

1. 研究開始当初の背景

Lipopolysaccharide (LPS) はグラム陰性桿菌細胞壁の主要な構成成分であり、敗血症の主要な原因である。さらに血中 LPS 濃度は敗血症のみならず、心不全、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、糖尿病などの種々の内因性疾患でも上昇している (metabolic endotoxemia として知られる)。骨格筋萎縮は、敗血症やこれらの内因性疾患に共通して認められ、LPS が骨格筋萎縮を仲介している可能性が示唆されている。骨格筋萎縮は機能予後のみならず生命予後の悪化と関連することが知られており、解決すべき喫緊の課題である。

近年の研究により、LPS は骨格筋の核内転写因子 NF- κ B の活性上昇を介してユビキチン/プロテアソーム経路、オートファジー経路、アポトーシス誘導経路等の複数の筋タンパク分解シグナルを活性化し、骨格筋融解を引き起こす事が明らかになった。

骨格筋萎縮の予防や治療には、栄養療法やリハビリテーション等が知られているが効果は限定的である。薬物治療などの新規の治療介入が期待されているが、現在に至るまで LPS 誘発性骨格筋萎縮の有効な治療薬は知られていない。

上記の LPS 誘発性骨格筋融解メカニズムに加え、私たちは LPS が骨格筋前駆細胞の筋形成プロセスを阻害して骨格筋萎縮を誘導する現象と、その分子機序を見出した (Ono Y, Sakamoto K. *PLoS One*. 2017)。更に Toll like receptor (TLR) 4 シグナル特異的阻害剤 TAK-242 が NF- κ B の活性を抑制し、LPS による骨格筋再生能障害を有意に回復させることを明らかにした。これらの一連の研究結果から、TLR4/NF- κ B 経路の薬理的な制御が、筋タンパク分解シグナル活性化を修正することで、LPS 誘発性骨格筋萎縮の新規治療戦略になりうると考えた。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、「TLR4/NF- κ B 経路の薬理的制御が、LPS 誘発性筋萎縮の新規治療戦略になるか?」という学術的問いに答える事である。そのため、LPS 誘発性筋萎縮のマウス in vivo モデル、および C2C12 筋管細胞を用いた in vitro モデルの両方を確立した。さらに TLR4/NF- κ B 阻害剤が LPS による (1) 筋タンパク分解シグナル亢進を抑制しうるか (2) 骨格筋萎縮を組織学的に修正するか (3) 生体レベルにおいて筋収縮機能異常を改善するか、検討を行った。

3. 研究の方法

(1) LPS 誘発性筋萎縮の in vitro および in vivo モデル

a. In vitro model

確立したモデル細胞株である、マウス筋芽細胞 C2C12 cell line を使用した。これを 5% ウシ胎児血清含有ダルベッコ改変イーグル培地 (成長培地) でコンフルエントまで増殖後、2% ウマ血清含有ダルベッコ改変イーグル培地 (分化誘導培地) で 4 日間培養した。形成された C2C12 筋管細胞を LPS (1 μ g/mL)、Toll like receptor (TLR) 4 signal の特異的阻害剤である TAK-242 (1 μ M) 存在下/非存在下でさらに 1-2 日間培養した。

b. In vivo model

8-12 週のオスの C57BL/6 マウスに、LPS (1mg/kg) もしくは生理食塩水を腹腔内投与 (i.p) し全身性の炎症反応を惹起させた。マウスは LPS 処置の 1 時間前に、マウスは TAK-242 (3mg/kg) もしくは vehicle (DEMSO 0.9%) の ip を受けた。これらの処置後いくつかのタイムコースで、全身麻酔下に採血し安楽死させた後、前脛骨筋 (Tibialis anterior: TA) を採取した。

上記の in vitro および in vivo モデルを用い、Control 群、LPS 投与群、LPS+ TAK-242 投与群の 3 群で以下 (2)-(4) の項目を検討した:

(2) TAK-242 は LPS による炎症反応、および筋タンパク分解シグナル亢進を修正しうるか?

炎症反応は臓器障害の発生と深く関わっている。TAK-242 が骨格筋の炎症反応を減弱するかどうか確かめるために、上記 (1) に記載した 3 群で骨格筋 NF- κ B の活性、および TNF α 、IL6 などの炎症性サイトカイン発現量を比較した。NF- κ B の活性は ELISA で定量化し、TNF α および IL6 発現量は ELISA および real time RT PCR を用いて比較した。

筋タンパク分解シグナルにはユビキチンプロテアソーム経路、オートファジー経路が知られている。上記 (1) の 3 群間におけるユビキチンプロテアソーム経路の活性は、誘導因子である MuRF1 および atrogin1 の mRNA 発現量を real time RT PCR で検出し、タンパク発現量をウエスタンブロット法を用いて比較した。オートファジー経路活性は、マーカータンパク LC3-I、および LC3-II の発現量をウエスタンブロット法で検出して比較した。

(3) TAK-242 は LPS による筋萎縮を形態学的に修正するか?

In vitro モデルでは、上記 (1) に記載した 3 つの条件で培養した筋管細胞をミオシン重鎖 (Myosin heavy chain: MyHC) 抗体および DAPI で蛍光免疫染色し、蛍光顕微鏡観察下に直径および myogenic index (筋管細胞中の核数/全体の核数*100) を比較した。In vivo モデルでは上記 (1) に記載した処置前後の体重減少率、摂餌量を処置 3 日後まで記録した。また摘出した筋組織の骨格筋

重量を調べたのち HE 染色し、光学顕微鏡下に筋の断面積を比較した。観察結果をさらに補強するため、in vitro および in vivo model で採取した筋管細胞、筋組織における MyHC の発現量をウエスタンブロット法で比較検討した。

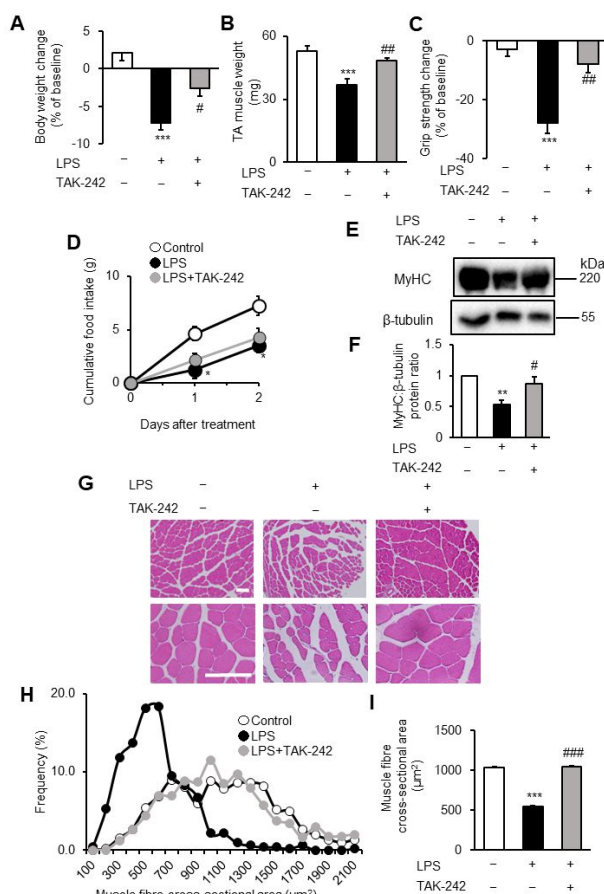
(4) TLR4/NF- κ B signal 抑制は LPS による骨格筋機能異常を改善するか？

LPS は骨格筋収縮能を障害する事が先行研究で示されている (Comtois et al. Am J Respir Crit Care Med. 1999)。上記 (1) に記載した 3 群の In vivo モデルを用い、前・後肢の筋力を経時的に握力測定装置で測定し比較した。

4. 研究成果

まず、マウス生体を使って、LPS 誘発性骨格筋萎縮に対する TAK-242 の効果を確認した。図 1 にしめすように、TAK-242 はマウスにおいて、LPS による体重の減少 (図 1A)、TA 重量の低下 (図 1B)、握力の低下 (図 1C) を修正した。さらに LPS 投与による MyHC の発現低下 (図 1E, F)、および TA の横断面積の低下を改善した (図 1G-I)。

図 1. TAK-242 はマウスにおいて、LPS によって誘導される骨格筋萎縮と筋力低下を改善する



(A, B, および C) TAK-242 はマウスにおいて、LPS 投与による骨格筋萎縮と筋力低下を修正する。骨格筋萎縮は処置後 48H の体重 (A) および TA 重量 (B) の変化率で評価し、筋力低下は握力の変化率 (C) で計測。n = 4-5.

(D) TAK-242 はマウスにおいて摂食量を改善する。n=4-5.

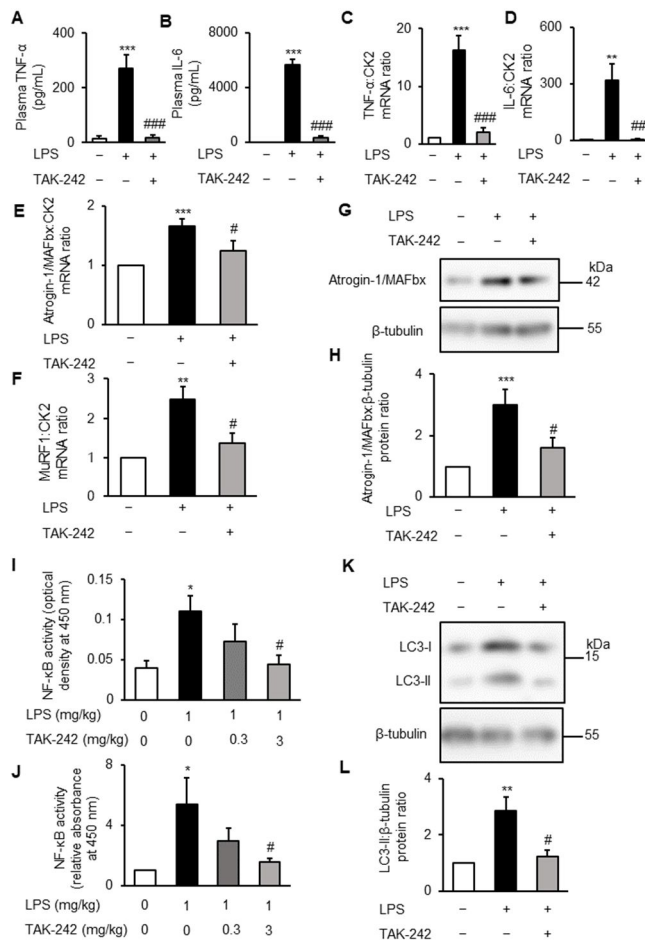
(E および F) TAK-242 はマウスにおいて、LPS 投与による MyHC の消失を修正する。処置後 48H における、MyHC の代表的なウエスタンブロット像 (E) とその定量化 (F)。 β -tubulin：内部標準。n = 7-8.

(G) TA の代表的な HE 染色像。Scale bar = 100 μ m. TA 筋繊維の横断面積のヒストグラム (H) および各群の横断面積の平均値 (I)。***p < 0.001 vs. vehicle control; ###p < 0.001, ##p < 0.01, #p < 0.05 vs. LPS 1 mg/kg. データは mean \pm SEM で表した。

これらの結果は、TAK-242 は LPS による筋萎縮を形態学的に修正し、骨格筋機能低下を改善させることを示唆している。

LPS による筋萎縮が TLR4 による炎症反応と、その下流にあるタンパク異化シグナルを介しているかどうか確かめるために、血中および TA のサイトカインの発現量、およびユビキチンプロテアソーム経路の活性を調べた。TAK-242 は LPS による血漿中および TA の IL-6, TNF の発現量を低下させ (図 2A-D)、mRNA レベルおよびタンパクレベルの両方で、MuRF1 および atrogen1/MAFbx の発現量を低下させた (図 2E-H)。同様に、LPS 投与による NF- κ B の活性上昇も、TAK-242 投与により有意に低下した (図 2I,J)。ユビキチンプロテアソーム経路に加え、オートファジー経路の活性上昇も、骨格筋萎縮に重要な役割を果たしている。LPS によりオートファジーマーカーである LC3-II の発現量は上昇したが、TAK-242 により減少した (図 2K, L)。

図 2. TAK-242 はマウスにおいて、LPS によって誘導される炎症反応および複数のタンパク異化シグナルを抑制する

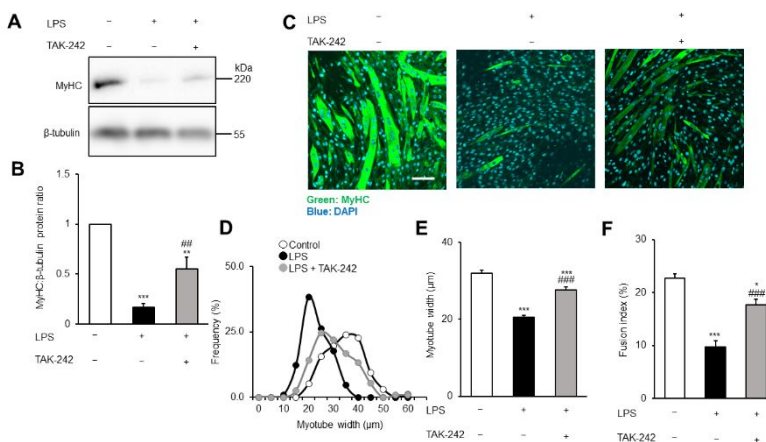


(A-D) TAK-242 は LPS 投与マウスにおいて、全身および局所の炎症性サイトカインを低下させる。処置 4H 後における血漿中の TNF-α (A) および IL-6 (B) の濃度 (ELISA で測定). n = 3-4. 処置後 4H のマウス TA における TNF-α (C) および IL-6 (D) mRNA の相対的発現量. CK2 : 内部標準. n = 5-6. (E-H) TAK-242 はマウスにおいて、ユビキチンプロテアソーム経路の活性を抑制する。LPS 処置後 4H のマウス TA における atrogenin1/MAFbx (E) および MuRF1 ((G, H) mRNA の相対的発現量. CK2 : 内部標準. n = 4-9. atrogenin1/MAFbx のウエスタンブロット (G, H). tubulin: 内部標準. (I, J) TAK-242 はマウスにおいて、NF-κB (p65) の活性を減弱させる。LPS 処置後 4H のマウス TA の NF-κB (p65) DNA binding activity を ELISA で測定. n = 6-9. (K および L) TAK-242 はマウスにおいて、オートファジーマーカー、LC3-II タンパクの発現を抑制する。LPS 処置後 4h のマウス TA をウエスタンブロットで解析. β-tubulin : 内部標準. n = 5-8. ***p < 0.001, **p < 0.01, *p < 0.05 vs. vehicle control; ###p < 0.001, ##p < 0.01, #p < 0.05 vs. LPS 1 mg/kg. All mean ± SEM

これらの結果は、生体内において TAK-242 による TLR4-NF B 経路の薬理的な制御が、全身性および局所の炎症反応を改善し、その結果複数のタンパク異化シグナルの活性が減弱し、骨格筋萎縮が修正されることを示唆している。

つぎに、C2C12 筋管細胞を使った in vitro study を行った。マウス生体で観察された結果に一致して、TAK-242 は LPS によって誘導される MyHC の発現量低下を修正し (図 3 A, B)、LPS による C2C12 筋管細胞の萎縮を改善した (図 3 C-F)。

図 3. TAK-242 は LPS によって誘導される、C2C12 筋管細胞萎縮を修正する



(A および B) TAK-242 は筋管細胞において、LPS によって誘導される MyHC 発現低下を修正する。β-tubulin : 内部標準. n = 5. (C-F) TAK-242 は LPS 誘発性の筋管細胞萎縮を治療する。処置後 48H における、MyHC の免疫蛍光染色像 (C). Scale bar = 100 μm. 計

測した筋管細胞径のヒストグラム (D) および各群の平均値 (E), Fusion index (F). n = 97-114.

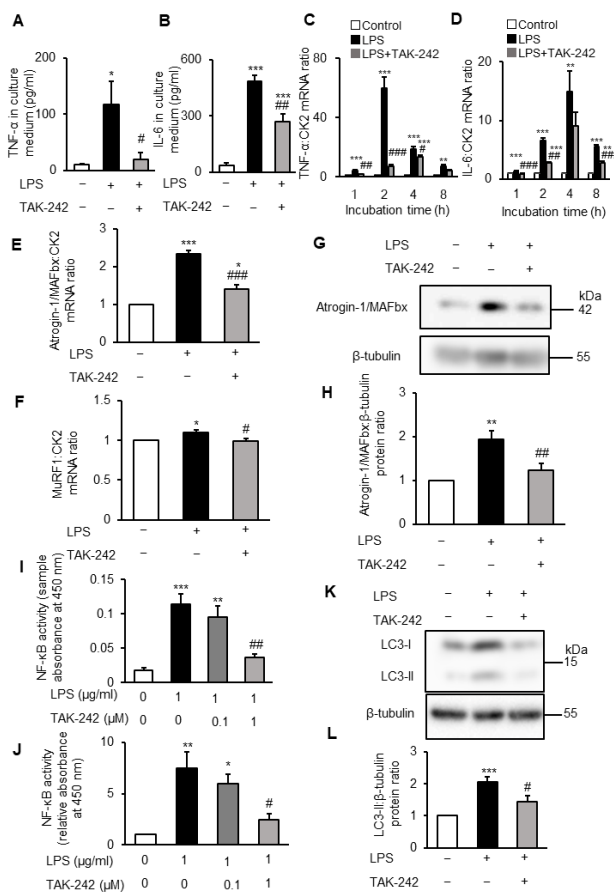
***p < 0.001 **p < 0.01, vs. vehicle control; ###p < 0.001, #p < 0.05 vs. LPS 1 μg/ml, by one-way

ANOVA データは mean ± SEM で表した。

C2C12 筋管細胞は TLR4 を発現していることが知られている。すなわち LPS は直接的に筋細胞表面の TLR4 に結合し、筋の炎症を惹起しうる。この免疫細胞を介さない直接的な炎症と、それによるタンパク異化シグナル亢進を TAK-242 が修正しうるかどうか、最後に検証を行った。

TAK-242 は LPS を投与した C2C12 筋管細胞から培養液中にパラクリン分泌される炎症性サイトカイン (図 4 A,B)、および筋管細胞中の炎症性サイトカイン mRNA 発現量 (図 4C, D) を低下させ、LPS によって誘導されるユビキチンプロテアソーム経路の活性上昇を抑制した (図 4, E-H)。また、TAK-242 は LPS による核内転写因子 NF- κ B の活性上昇 (図 4 I, J) と、オートファジー経路の活性上昇を抑制した (図 4 K, L)。これらの反応は、生体内と相同であった。

図 4. TAK-242 は C2C12 筋管細胞において、LPS 誘導性の炎症反応およびタンパク異化シグナルを抑制する



(A-D) TAK-242 は筋管細胞において、LPS 誘導性の炎症性サイトカインの発現を抑制する。培養液上澄み中の TNF- α (A) および IL-6 (B) の濃度を ELISA で計測. n=4. TNF- α (C) および IL-6 (D) の mRNA 発現量を qRT-PCR で計測. CK2 : 内部標準. n = 4. (E-H) TAK-242 は、筋管細胞において、LPS 誘導性ユビキチンプロテアソーム経路活性を抑制する。処置後 4H の筋管細胞における、atrogin1/MAFbx (E) および MuRF1 (F) mRNA の相対的発現量 (qRT-PCR). CK2 : 内部標準. 処置後 4H の筋管細胞における、atrogin1/MAFbx のタンパク発現量 (G, H). β tubulin: 内部標準. n = 4-5. (I, J) TAK-242 は、筋管細胞において、LPS 誘導性の NF- κ B (p65)活性を減弱させる。処置後 4H における NF- κ B (p65) DNA binding activity (ELISA). n = 4. (K および L) TAK-242 は C2C12 筋管細胞において、オートファジー

マーカー、LC3-II タンパクの発現を抑制する.LPS 処置後 24h の LC3-II の代表的なウエスタンプロット像 (G) とその定量化 (H). β -tubulin : 内部標準. n = 14.データは mean \pm SEM で表した. ***p < 0.001, **p < 0.01, *p < 0.05 vs. vehicle control; ###p < 0.001, ##p < 0.01, #p < 0.05 vs. LPS 1 μ g/ml, by one-way ANOVA. データは mean \pm SEM で表した.

総括すると、本研究の結果は LPS が全身性および骨格筋局所の炎症反応を惹起し、ユビキチンプロテアソーム経路やオートファジー経路などの、複数のタンパク異化シグナルを活性化することで、骨格筋萎縮が誘導される事を示唆している。TAK-242 は、LPS による炎症、および異化シグナル亢進を減弱し、骨格筋萎縮を形態学および機能的に改善した。本研究により TLR4-NF- κ B の薬理的な制御が、LPS 誘発性骨格筋萎縮の新規の治療ターゲットになる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Ono Yuko, Ono Nozomi, Kakamu Takeyasu, Ishida Tokiya, Inoue Shigeaki, Kotani Joji, Shinohara Kazuaki	4. 巻 100
2. 論文標題 Impact of closure of the in-house psychiatric care unit on prehospital and emergency ward length of stay and disposition locations in patients who attempted suicide	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e26252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000026252	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 Ono Yuko, Iwasaki Yudai, Hirano Takaki, Hashimoto Katsuhiko, Kakamu Takeyasu, Inoue Shigeaki, Kotani Joji, Shinohara Kazuaki	4. 巻 16
2. 論文標題 Impact of emergency physician-staffed ambulances on preoperative time course and survival among injured patients requiring emergency surgery or transarterial embolization: A retrospective cohort study at a community emergency department in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0259733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0259733	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 Misaka Shingen, Ono Yuko, Uchida Atsushi, Ono Tomoyuki, Abe Osamu, Ogata Hiroshi, Sato Hideyuki, Suzuki Masahiko, Onoue Satomi, Shikama Yayoi, Shimomura Kenju	4. 巻 14
2. 論文標題 Impact of Green Tea Catechin Ingestion on the Pharmacokinetics of Lisinopril in Healthy Volunteers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Science	6. 最初と最後の頁 476 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cts.12905	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 Iseki Yuzo, Ono Yuko, Hibi Chihiro, Tanaka Shoko, Takeshita Shunya, Maejima Yuko, Kurokawa Junko, Murakawa Masahiro, Shimomura Kenju, Sakamoto Kazuho	4. 巻 376
2. 論文標題 Opening of Intermediate Conductance Ca ²⁺ -Activated K ⁺ Channels in C2C12 Skeletal Muscle Cells Increases the Myotube Diameter via the Akt/Mammalian Target of Rapamycin Pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 454 ~ 462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.120.000290	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 Ono Yuko, Saito Masafumi, Shinohara Chiaki, Shinohara Kazuaki, Inoue Shigeaki, Kotani Joji	4. 巻 17
2. 論文標題 Factors associated with successful publication of research abstracts presented at the Japanese Society of Anesthesiologists annual meetings 2015-2017: a bibliometric analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Signa Vitae	6. 最初と最後の頁 85 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.22514/sv.2021.036	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 Saito Masafumi, Fujinami Yoshihisa, Ono Yuko, Ohyama Shohei, Fujioka Kazumichi, Yamashita Kimihiro, Inoue Shigeaki, Kotani Joji	4. 巻 92
2. 論文標題 Infiltrated regulatory T cells and Th2 cells in the brain contribute to attenuation of sepsis-associated encephalopathy and alleviation of mental impairments in mice with polymicrobial sepsis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity	6. 最初と最後の頁 25 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2020.11.010	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 Horita Shoichiro, Ono Tomoyuki, Gonzalez-Resines Saul, Ono Yuko, Yamachi Megumi, Zhao Songji, Domene Carmen, Maejima Yuko, Shimomura Kenju	4. 巻 11
2. 論文標題 Structure based analysis of KATP channel with a DEND syndrome mutation in murine skeletal muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86121-5	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 Fujinami Yoshihisa, Inoue Shigeaki, Ono Yuko, Miyazaki Yusuke, Fujioka Kazumichi, Yamashita Kimihiro, Kotani Joji	4. 巻 10
2. 論文標題 Sepsis Induces Physical and Mental Impairments in a Mouse Model of Post-Intensive Care Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1593 ~ 1593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10081593	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 Fujinami Yoshihisa, Hifumi Toru, Ono Yuko, Saito Masafumi, Okazaki Tomoya, Shinohara Natsuyo, Akiyama Kyoko, Kunikata Misa, Inoue Shigeaki, Kotani Joji, Kuroda Yasuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Malocclusion of Molar Teeth Is Associated with Activities of Daily Living Loss and Delirium in Elderly Critically Ill Older Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10102157	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 Nakanishi Nobuto, Inoue Shigeaki, Tsutsumi Rie, Akimoto Yusuke, Ono Yuko, Kotani Joji, Sakaue Hiroshi, Oto Jun	4. 巻 10
2. 論文標題 Rectus Femoris Mimicking Ultrasound Phantom for Muscle Mass Assessment: Design, Research, and Training Application	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10122721	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 Kotani Joji, Nakao Hiroyuki, Yamada Isamu, Miyawaki Atsushi, Mambo Naomi, Ono Yuko	4. 巻 8
2. 論文標題 A Novel Method for Measuring the Pupil Diameter and Pupillary Light Reflex of Healthy Volunteers and Patients With Intracranial Lesions Using a Newly Developed Pupilometer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 598791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2021.598791	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 Arai Yuta, Nakanishi Nobuto, Ono Yuko, Inoue Shigeaki, Kotani Joji, Harada Masafumi, Oto Jun	4. 巻 45
2. 論文標題 Ultrasound assessment of muscle mass has potential to identify patients with low muscularity at intensive care unit admission: A retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Nutrition ESPEN	6. 最初と最後の頁 177 ~ 183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clnesp.2021.08.032	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 Ono Yuko, Maejima Yuko, Saito Masafumi, Sakamoto Kazuho, Horita Shoichiro, Shimomura Kenju, Inoue Shigeaki, Kotani Joji	4. 巻 10
2. 論文標題 TAK-242, a specific inhibitor of Toll-like receptor 4 signalling, prevents endotoxemia-induced skeletal muscle wasting in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-57714-3	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 Ono Yuko, Goto Aya, Maejima Yuko, Maruyama Ikuko, Suzuki Tomoko, Shikama Yayoi, Yoshida-Komiya Hiromi	4. 巻 66
2. 論文標題 Work-life conflict, gender-based discrimination, and their associations among professionals in a medical university and affiliated hospitals in Japan: A cross-sectional study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FUKUSHIMA JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE	6. 最初と最後の頁 25 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5387/fms.2020-03	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 Misaka Shingen, Abe Osamu, Ono Tomoyuki, Ono Yuko, Ogata Hiroshi, Miura Itaru, Shikama Yayoi, Fromm Martin F., Yabe Hirooki, Shimomura Kenju	4. 巻 86
2. 論文標題 Effects of single green tea ingestion on pharmacokinetics of nadolol in healthy volunteers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 2314 ~ 2318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bcp.14315	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 Imai Ryota, Horita Shoichiro, Ono Yuko, Hagihara Keisuke, Shimizu Masaru, Maejima Yuko, Shimomura Kenju	4. 巻 9
2. 論文標題 Goshajinkigan, a Traditional Japanese Medicine, Suppresses Voltage-Gated Sodium Channel Nav1.4 Currents in C2C12 Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioResearch Open Access	6. 最初と最後の頁 116 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/biores.2019.0034	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 Ono Yuko, Shinohara Kazuaki, Shimada Jiro, Inoue Shigeaki, Kotani Joji	4. 巻 20
2. 論文標題 Lower maximum forces on oral structures when using gum-elastic bougie than when using endotracheal tube and stylet during both direct and indirect laryngoscopy by novices: a crossover study using a high-fidelity simulator	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Emergency Medicine	6. 最初と最後の頁 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12873-020-00328-9	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 Brzezinski P, Martini L, Di Martino OB, Sajjan V, Narita M, Ono Y, Parajuli R, Dey B, Krüger GM, Bourée P.	4. 巻 10
2. 論文標題 Dermatology Eponyms – sign –Lexicon (T). Part 2.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Our Dermatology Online	6. 最初と最後の頁 224 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7241/ourd.20192.35	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 Ono Y, Kakamu T, Ishida T, Sasaki T, Inoue S, Kotani J, Shinohara K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Impact of the academic calendar cycle on survival outcome of injured patients: a retrospective cohort study at a community emergency department in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Intensive Care	6. 最初と最後の頁 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40560-019-0395-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 Ono Yuko, Kakamu Takeyasu, Kikuchi Hiroaki, Mori Yusuke, Watanabe Yui, Shinohara Kazuaki	4. 巻 2018
2. 論文標題 Expert-Performed Endotracheal Intubation-Related Complications in Trauma Patients: Incidence, Possible Risk Factors, and Outcomes in the Prehospital Setting and Emergency Department	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Emergency Medicine International	6. 最初と最後の頁 5649476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/5649476	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 Ono Yuko, Tanigawa Koichi, Kakamu Takeyasu, Shinohara Kazuaki, Iseki Ken	4. 巻 8
2. 論文標題 Out-of-hospital endotracheal intubation experience, confidence and confidence-associated factors among Northern Japanese emergency life-saving technicians: a population-based cross-sectional study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e021858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2018-021858	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20件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 大野 雄康、斎藤 雅史、篠原 千亜紀、篠原 一彰、井上 茂亮、小谷 穰治。
2. 発表標題 日本麻酔科学会学術集会 (2015-2017) 発表抄録のpublication rateとその関連因子。
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会 (The 66th Annual Meeting of the Japanese Society of Anesthesiologists)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大野 雄康、岩崎 夢大、平野 貴規、橋本 克彦、各務 竹康、井上 茂亮、小谷 穰治、篠原 一彰。
2. 発表標題 ドクターカーが確定的止血術を要する外傷患者の術前経過時間および予後に与える影響。
3. 学会等名 第29回兵庫県救急・集中治療研究会。
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大野 雄康、斎藤 雅史、藤浪 好寿、宮崎 勇輔、中西 信人、森山 直紀、坂本 多穂、井上 茂亮、小谷 穰治。
2. 発表標題 熱傷はマウスにおいてSTAT3経路を通し骨格筋萎縮を誘導する。
3. 学会等名 第27回外科侵襲とサイトカイン研究会。
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuko Ono, Masafumi Saito, Nobuto Nakanishi, Yusuke Miyazaki, Naoki Moriyama, Yoshihisa Fujinami, Shigeaki Inoue, Joji Kotani.
2. 発表標題 Thermal burn injury increases STAT3 signaling pathway activation, following to induce skeletal muscle atrophy in mice.
3. 学会等名 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society & 26th Japanese Endotoxin and Innate Immunity Society. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大野 雄康,大野 望,井上 茂亮,小谷 穰治,篠原 一彰.
2. 発表標題 精神科医の一斉退職および精神科病棟閉鎖が、自殺企図者の病院前および救急病棟滞在期間に与える影響.
3. 学会等名 第49回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大野 雄康、 斎藤 雅史、坂本 多穂、藤浪 好寿、井上 茂亮、小谷 穰治.
2. 発表標題 Lipopolysaccharideはマウス骨格筋においてAktおよびS6Kのリン酸化を抑制する.
3. 学会等名 最優秀演題. 第24回エンドトキシン血症救命治療研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大野 雄康、篠原 一彰、島田 二郎、井上 茂亮、小谷 穰治
2. 発表標題 ガムエラストックブジーは気管挿管初心者において、喉頭展開時に口腔組織に加わる力を減弱させる.
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 大野 雄康、前島 裕子、堀田 彰一朗、下村 健寿、井上 茂亮、小谷 穰治.
2. 発表標題 Toll like receptor 4 signal 特異的阻害剤、TAK-242 はマウスにおいて敗血症誘発性骨格筋萎縮を改善する.
3. 学会等名 最優秀演題 救急・ICU. 日本麻酔科学会第66回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野 雄康、前島 裕子、堀田 彰一朗、下村 健寿、井上 茂亮、小谷 穰治.
2. 発表標題 敗血症誘発性骨格筋萎縮の薬物治療の探索.
3. 学会等名 学術委員会: 研究助成事業・ピッチコンテスト成果発表. 日本麻酔科学会第66回学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野雄康、井上茂亮、斉藤雅史、藤浪好寿、小谷穰治.
2. 発表標題 Toll like receptor 4 経路は骨格筋新生および骨格筋タンパク質融解の両方を仲介する.
3. 学会等名 シンポジウム. 日本外科代謝栄養学会第56回学術集会. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野 雄康、前島 裕子、堀田 彰一朗、下村 健寿、井上 茂亮、小谷 穰治.
2. 発表標題 Toll like receptor 4 シグナル阻害剤、TAK-242はエンドトキシン誘発性タンパク異化シグナルを抑制し、骨格筋萎縮を抑制する.
3. 学会等名 第34回日本Shock学会総会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野 雄康、各務 竹康、菊地 紘彰、渡部 祐衣、篠原 一彰、井上 茂亮、小谷 穰治.
2. 発表標題 外傷患者における気管挿管関連合併症の頻度、関連要因、ならびに予後との関連.
3. 学会等名 第34回日本救命医療学会総会・学術集会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野 雄康、石田 時也、佐々木 徹、井上 茂亮、小谷 穰治、篠原 一彰.
2. 発表標題 救命救急センタースタッフの入れ替わりは、外傷患者の予後に影響を与えるか?:単施設後ろ向きコホート研究.
3. 学会等名 第47回日本救急医学会総会・学術集会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野 雄康、 斎藤 雅史、坂本 多穂、藤浪 好寿、井上 茂亮、小谷 穰治.
2. 発表標題 Lipopolysaccharideはマウス骨格筋においてAktおよびS6Kのリン酸化を抑制する.
3. 学会等名 最優秀演題. 第24回エンドトキシン血症救命治療研究会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大野 雄康、各務 竹康、菊地 紘彰、森 佑介、渡部 祐衣、篠原 一彰
2. 発表標題 麻酔科医による病院外気管挿管が外傷患者の生存および気道関連合併症発生に与える影響
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大野 雄康、後藤 あや、前島 裕子、丸山 育子、鈴木 朋子、小宮 ひろみ
2. 発表標題 本学におけるwork-life conflictの実態とその関連因子：男女共同参画支援室アンケート調査より
3. 学会等名 福島県立医科大学 医学研究科大学院研究発表会・サマーポスターセッション
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大野 雄康、各務竹康、谷川攻一、篠原一彰、伊関憲
2. 発表標題 救急救命士の院外気管挿管の経験、自信、および自信の関連要因：北日本における横断調査
3. 学会等名 第2回気道管理学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野 雄康、後藤 あや、前島 裕子、丸山 育子、鈴木 朋子、色摩 弥生、小宮 ひろみ
2. 発表標題 公立医科大学におけるWork-life conflict、男女差別の認知とそれらの関連
3. 学会等名 第12回日本性差医学・医療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野雄康、前島裕子、下村健寿
2. 発表標題 敗血症誘発性骨格筋萎縮の新規薬物治療の可能性.
3. 学会等名 第46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 大野雄康、谷川攻一、篠原一彰、伊関 憲
2. 発表標題 北日本の救急救命士の院外気管挿管の経験，自信，および自信の関連要因
3. 学会等名 第46回日本救急医学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 研修医・ナースのための救急でマストの薬. 筋弛緩薬. In: 大野 雄康 小谷 穰治 監修.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 160
3. 書名 Emer-Log2021年5号	

1. 著者名 大野 雄康.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 196
3. 書名 ICU-AWとは何か? CIM, CIPとの関連は? In: 西田 修 小谷 穰治 監修, 井上 茂亮 編著. PICSのすべてQ&A40.	

1. 著者名 大野 雄康、斎藤 雅史、藤浪 好寿、井上 茂亮、小谷 穰治.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 296
3. 書名 ICU-acquired weaknessの病態生理-敗血症中心に-. ICUとCCU.	

1. 著者名 大野 雄康. In: 浅井 隆 上嶋 浩順編著	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 108
3. 書名 救急救命士のための気道管理ケースファイル	

1. 著者名 大野 雄康. In: 西田 修 小谷 穰治 監修, 井上 茂亮 編著.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 196
3. 書名 PICSのすべてQ&A40	

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap (Japanese) https://researchmap.jp/windmill/?lang=japanese researchmap (English) https://researchmap.jp/windmill/?lang=en Kobe university KUID https://kuid-rm-web.ofc.kobe-u.ac.jp/profile/en.edbd72e02c5642c6520e17560c007669.html?mode=pc Researchgate researchgate.net/profile/Yuko_Ono2 Publon publons.com/researcher/1310688/yuko-ono researchmap (English) https://researchmap.jp/windmill/?lang=en researchmap (Japanese) https://researchmap.jp/windmill/?lang=japanese ORCID http://orcid.org/0000-0002-5953-3042 Researchgate researchgate.net/profile/Yuko_Ono2 Publon publons.com/researcher/1310688/yuko-ono researchmap https://researchmap.jp/windmill/?lang=japanese https://www.kobe-u.ac.jp/researcher/yuko-ono/

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

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