

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17888

研究課題名（和文）膵炎における膵毛細血管内皮障害とその修復機構の解明

研究課題名（英文）Pancreatic Endothelial Disorder in Acute Pancreatitis

研究代表者

安田 立（Yasuda, Ryu）

岐阜大学・大学院医学系研究科・招へい教員

研究者番号：70869354

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、組織動態を調べることで、膵炎における好中球の役割を明らかにすることを目的とした。12週齢の雄性G-CSFノックアウトマウスと野生型同腹対照マウスに、セルレインを80 µg/kgの用量で毎時間腹腔内投与し、6日間連続でセルレイン誘発膵炎のモデルを作成し組織学的に検討した。セルレイン投与1週間後の生存率は、コントロールマウス100%に対しG-CSF-KOマウスでは10%と有意に低かった。組織学的検査ではG-CSF-KOマウスで著しい出血と炎症細胞の移動が認められ、炎症の長期化が示唆された。炎症の急性期における好中球による組織浄化は慢性期を通じた治癒に影響を与える可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性膵炎は、病的に活性化した膵酵素と好中球などの炎症細胞が二次的に産生する炎症メディエーターによって引き起こされる無菌性の炎症であり、最も治療が難しい疾患の一つであるため、本研究によりその機序が解明されることは社会的意義が大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to investigate the role of neutrophils in pancreatitis by examining tissue dynamics. We created a model of cerulein-induced pancreatitis in 12-week-old male neutrophil colony-stimulating factor knockout mice (G-CSF-KO) and wild-type littermate control mice by intraperitoneal administration of cerulein at a dose of 80 µg/kg every hour for six consecutive days. Mice were sacrificed 3, 6, 12, 24, 36, 48, 72, and 168 h after cerulein administration and examined histologically. The survival rate after one week of cerulein administration was 100% in the control mice, whereas it was significantly lower (10%) in the G-CSF-KO mice. Histological examination revealed significant hemorrhage and inflammatory cell migration in the G-CSF-KO mice, indicating prolonged inflammation. Prolonged inflammation was observed in the G-CSF-KO mice. Tissue cleanup by neutrophils during the acute phase of inflammation may influence healing through the chronic phase.

研究分野：救急・集中治療

キーワード：急性膵炎 好中球 好中球コロニー刺激因子

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

好中球は、自然免疫を司る主要な貪食性顆粒球である。顆粒球の中で最も多く存在し、ヒトの全白血球の 60%を占めており、自然免疫系の重要な部分を形成している。好中球は、病原体や損傷に関連した分子パターン (PAMPs または DAMPs) に反応して病原体を貪食する。さらに、好中球は顆粒を放出し、サイトカインを産生し、他の免疫細胞の感染部位への動員を仲介することで、免疫応答を促進する。

しかし、免疫反応が過剰になると、好中球は宿主に大きなダメージを与え、細胞死、壊死、血管漏出、血栓形成、抗体を介した自己免疫反応などを引き起こすことがある。実際、好中球は急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の悪化に極めて重要な役割を果たすと考えられており、好中球の活性化と遊走はこの疾患の進行における特徴的な事象である。[また、好中球が産生する好中球エラスターゼ (NE) は、急性肺障害/ARDS の病態に極めて重要な役割を果たすことが以前に報告されており、NE レベルの上昇は肺障害の重症度と相関している。逆に、好中球減少症はマウスの内毒素血症に対する保護効果をもたらすことが示されており、好中球が分泌するメディエーターの量は内皮障害を引き起こすには不十分であったという既報がある。一方、好中球は、特に細菌感染による炎症の急性期において、炎症部位に向かって最初に移動する炎症細胞の一つであるため、環境暴露や適度な炎症が組織修復に必要であることも知られている。

急性膵炎は、病的に活性化した膵酵素によって引き起こされる無菌性の炎症であり、膵臓の浮腫、出血、壊死などの病理的変化を特徴とする。膵臓で活性化した膵酵素と好中球などの炎症細胞が二次的に産生する炎症メディエーターによるカスケード反応は、重症膵炎では増幅されて膵外腔にあふれ出し、炎症反応が膵臓の外にまで拡大する。軽症から中等症では致死率は数%であるが、重症の急性膵炎では致死率 20%と報告されている。同様に、急性膵炎は慢性膵炎に移行することが多い。

2. 研究の目的

本研究の目的は、顆粒球コロニー刺激因子ノックアウトマウスを用い、炎症が 3 週間で終息する中等度膵炎モデルマウスにおいて、好中球の機能を明らかにすることである。

3. 研究の方法

In vivo 動物実験

本研究は、岐阜大学動物研究委員会 (2022-053) の承認を得た。雄の顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 欠損マウス (B6; 129P2-Csf3tm1Ard/J) を Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME, USA) から購入した。G-CSF は、顆粒球のみを含むコロニーの出現を誘導するため、G-CSF ノックアウト (G-CSF-KO) マウスは、慢性好中球減少症、顆粒球およびマクロファージ前駆細胞の欠乏、および好中球動員の障害を示す。野生型同腹仔マウスをコントロールとして使用した。セルレイン (Sigma, Louis, MO, USA) を 80 μ g/kg 体重の腹腔内注射を 1 時間間隔で 6 回、2 日間投与することにより、*in vivo* で急性膵炎を誘発した。生存率は、セルレイン投与 1 週間後に判定した。灌流固定および眼動脈からの採血を行い臓器の標本を採取した。

末梢好中球のフローサイトメトリー分析

G-CSF-KO マウスをプロファイルするために、末梢好中球数を分析し、上顎動脈から血液試料を採取した。細胞を以下の抗体 (BioLegend, San Diego, CA) で室温で 5 分間染色した: 抗マウス CD45-ペリジニククロフィル蛋白複合体 (クローン: 30-F11)、抗マウス CD11b-フィコエリスリン (クローン: M1/70)、抗マウス Ly6G-フルオロセインイソチオシアナート (クローン: 1A8)、抗マウス F4/80-アレクサフルオロ 647 (クローン: BM8)。好中球は CD45+CD11b+Ly6G+F4/80-白血球と定義した。フローサイトメトリーは BD FACSCalibur 装置 (Becton and Dickinson Company, Franklin Lakes, NJ) で行い、データは FlowJo ソフトウェアバージョン 10.5.3 (TreeStar LLC, Ashland, OR) で解析した。

病理組織学的検査

セルレイン投与後 0、3、24、36、72、168 時間のマウス 6 個体の膵臓および肺右葉全体を、10%ホルマリンを含む PBS で固定し、パラフィンに包埋した。パラフィン切片 (4 μ m) を脱パラフィンし、再水和した。最後に、スライドを HE で対比染色し、カバースリップした膵臓切片を、以下のように膵臓浮腫についてスコア化した: 0=存在しない; 0.5=小葉間隔壁の焦点性拡大; 1=小葉間隔壁の拡散性拡大; 1.5=1+小葉間隔壁の焦点性拡大と同じ; 2=小葉間隔壁の拡散性拡大; 2.5=2+小葉間隔壁の焦点性拡大; 3=2+小葉間隔壁の拡散性拡大; 3.5=3+細胞間隔壁の焦点性拡大; または 4=3+細胞間隔壁の拡散性拡大と同じである。アシナル壊死は以下のように採点した: 0=存在しない; 0.5=1-4 個の壊死細胞の局所的発生/高倍率視野 (HPF); 1=1-4 個の壊死細胞の拡散的発生/HPF; 1.5=1+5-10 個の壊死細胞の局所的発生/HPF; 2=5-10 個の壊死細胞の拡散的発生/HPF; 2.5=2と同じ+11~16 個の壊死細胞/HPF の発生; 3=11~16 個の壊死細胞/HPF の拡散発生 (合流した壊死の病巣); 3.5=3と同じ+16 個以上の壊死細胞/HPF の発生; または 4=16 個以上の壊死細胞/HPF (広範囲な壊死)。出血と脂肪壊死は以下のようにスコア化した: 0=ない、0.5=1 個、1=2 個、1.5=3 個、2=4 個、2.5=5 個、3=6 個、3.5=7 個、または 4=8 個以上の個数。炎症と血管周囲浸潤は以下のようにスコア化した: 0=0-1 個の葉内または血管周囲の白血球/HPF、0.5=2-5 個の葉内または血管周囲の白血球/HPF、1=6-10 個の葉内または血管周囲の白血球/HPF、1.5=11-15 個の葉内または血管周囲の

白血球/HPF、2=16-20個の葉内または血管周囲の白血球/HPF、2. 5=21~25個の小葉内または血管周囲白血球/HPF；3=26~30個の小葉内または血管周囲白血球/HPF；3.5=30個以上の白血球/HPFまたは局所的微細凹凸；または4=35個以上の白血球/HPFまたはコンフルエンス微細凹凸。[11] スコアリングは、焦点面において1サンプルあたり10HPF（1サンプルあたりn=6）として実施した。

肺水腫については、カバースリップした肺切片を以下のように採点した：1：存在しない；2：1~数個の肺胞に検出可能な血清タンパク質性液体；または3：肺に多巣~合体パターンで血清タンパク質性液体に満たされた肺胞。好中球の浸潤は次のように評価した：1、存在しないか稀な孤立性好中球、2、1つまたは少数の気道および/または肺胞に小さな緩い細胞凝集体として観察される検出可能な血管外好中球、3、肺構造物を多少浸出させた複数から合体の気道および/または肺胞に緩~小型の細胞凝集体として観察される検出可能な血管外好中球、4、隣接肺構造のほとんどを浸出して小型細胞凝集体として観察される検出可能な血管外好中球。これらの評価は、盲検法で実施された。

血清アミラーゼ濃度の測定

血清アミラーゼ濃度は、オリエンタルイースト株式会社 に依頼し、セルレイン投与後 0、3、6、12、18、24、36、48、72、168 時間目に測定した。

免疫組織化学

脱パラフィン後、切片を切り出し、マクロファージマーカーである F4/80 (700765; Cell Signaling, Danvers, MA, USA)、リンパ球マーカーである CD8 (EPR21769; Abcam, Cambridge, UK) に対する一次抗体とインキュベートした。ターゲットタンパク質は、VECTASTAIN Elite ABC システム (Vector Laboratories) を用いて可視化した。

データおよび統計解析

データは、平均値±SEM で示した。Student の両側 t-test を使用して 2 つのグループを比較し、生存データをログランク試験で分析した；P < 0.05 を有意とみなした。すべての計算は、GraphPad Prism (ver. 7.02; La Jolla, CA) を用いた。

4. 研究成果

肺炎を発症した G-CSF-KO マウスの生存率は低下していた

ELISA により、G-CSF-KO マウスの血清 G-CSF 低下が示された (野生型：146.7 ± 21.2 pg/mL vs. G-CSF-KO：9.7 ± 5.4 pg/mL, P < 0.01) (図 1A)。また、フローサイトメトリーを用いて得られた末梢好中球数は、セルレイン注射前の G-CSF-KO マウスでは野生型マウスに比べて有意に低かった (野生型：452 ± 29 個/μL vs. G-CSF-KO：69 ± 15 個/μL, P < 0.01) (図 1B)。セルレイン投与 7 日後の生存率は、G-CSF-KO マウス (30 匹中 3 匹；10%) では野生型マウス (10 匹中 10 匹；100%) より有意に低かった (p < 0.05) (図 1C)。野生型マウスでは、血清アミラーゼ値はセルレイン投与 3 時間後にピークを迎え、その後急速に低下し、12 時間後にはセルレイン投与前の値に戻った。血清アミラーゼ値のピークは G-CSF-KO マウスと野生型マウスの間で有意差はなかった (図 1D)。

肺炎の病理組織学的評価

肺炎の組織学的評価を経時的に行った。(図 2A)。野生型マウスでは、セルレイン投与終了 3 時間後に肺臓浮腫スコアが上昇し、その後、セルレイン注入 1 週間後まで徐々に低下した (Fig.2B)。逆に、G-CSF-KO マウスでは、セルレイン投与 72 時間後および 1 週間後までに肺臓浮腫が遷延していることがわかった。野生型は G-CSF-KO マウスに比べてセルレイン投与 36 時間後まで炎症と血管周囲浸潤が増加したが、G-CSF-KO マウスは野生型に

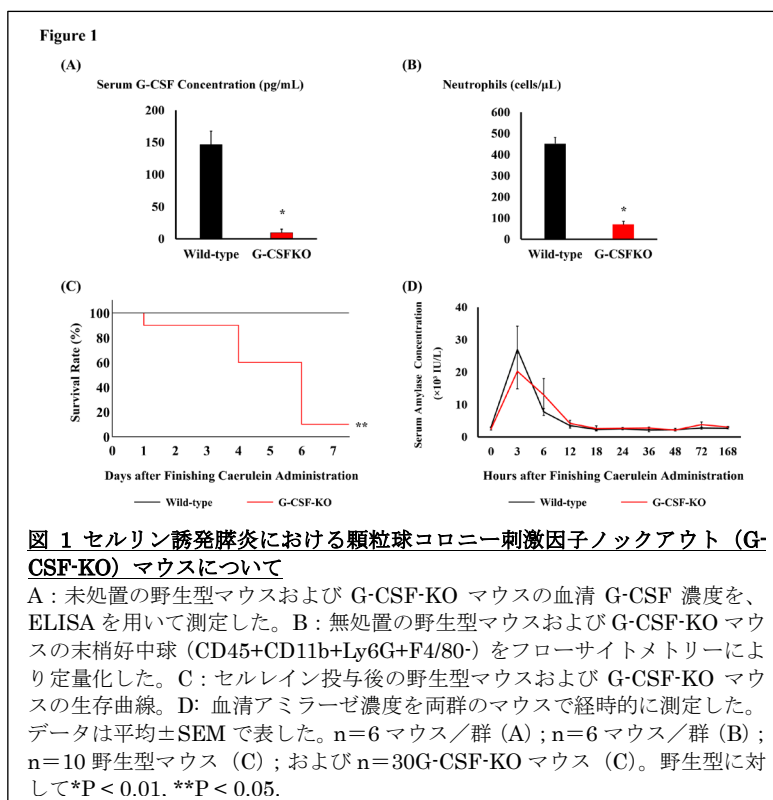


図 1 セルレイン誘発肺炎における顆粒球コロニー刺激因子ノックアウト (G-CSF-KO) マウスについて

A: 未処置の野生型マウスおよび G-CSF-KO マウスの血清 G-CSF 濃度を、ELISA を用いて測定した。B: 無処置の野生型マウスおよび G-CSF-KO マウスの末梢好中球 (CD45+CD11b+Ly6G+F4/80-) をフローサイトメトリーにより定量化した。C: セルレイン投与後の野生型マウスおよび G-CSF-KO マウスの生存曲線。D: 血清アミラーゼ濃度を両群のマウスで経時的に測定した。データは平均±SEM で表した。n=6 マウス/群 (A)；n=6 マウス/群 (B)；n=10 野生型マウス (C)；および n=30 G-CSF-KO マウス (C)。野生型に対して *P < 0.01, **P < 0.05。

FIGURE 2

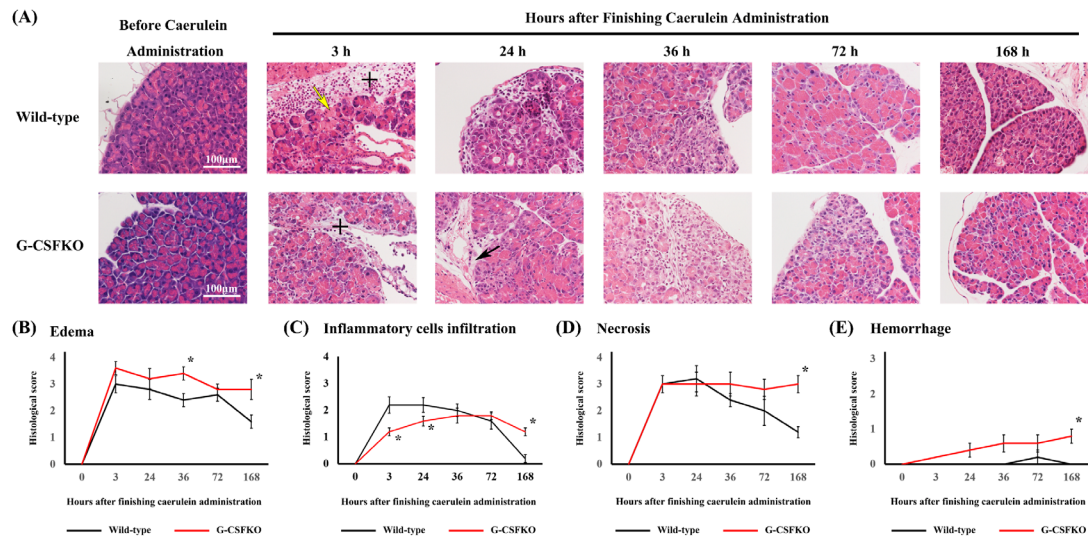


図 2: セルレイン誘発膵炎の組織学的スコア

A: セルレイン投与後の経時的な HE 染色膵臓組織の代表画像。+ は浮腫。黄色矢印は壊死。黒い矢印の頭は出血。グラフは、浮腫、炎症細胞浸潤、壊死、および出血に関連する膵臓損傷の組織学的スコアリング。B-E: 浮腫 (B)、炎症細胞浸潤 (C)、壊死 (D)、出血 (E) に関連するスコアリングのグラフ。* P < 0.05 対 野生型。

比べてセルレイン投与 72 時間後および 1 週間後に炎症と血管周囲浸潤が大きくなった (図 2C)。

野生型マウスでは、セルレイン投与 3 時間後から尖圭壊死スコアが上昇し、セルレイン投与 36 時間後から徐々に減少した。G-CSF-KO マウスでは、セルレイン投与 1 週間後の針状体壊死は野生型マウスより大きかった (図 2D)。出血スコア

は、セルレイン投与後 3 時間から徐々に増加したが、野生型マウスではセルレイン投与後低値であった (Fig. 2E)。

G-CSF-KO マウスでは、顆粒球がないにもかかわらず、浸潤する炎症細胞数が多かった

炎症細胞のプロファイルをさらに確認するために、組織学的解析を行った (図 3A, B)。G-CSF-KO マウスでは、好中球数ほどの時間範囲でも増加しなかった。また、好中球は腺組織が残存している部位に移動したが、壊死が進行して腺組織が残存していない部位にはほとんど見られなかった。

FIGURE 3

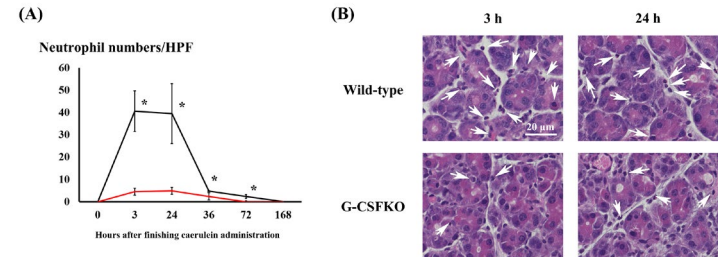


図 3: 膵炎における好中球数の経時変化

A: 野生型マウスおよび G-CSF-KO マウスの膵臓における好中球数の経時変化を示すグラフ。B: 両群のセルレイン投与 3 時間後および 24 時間後の HE 染色した膵臓組織の代表画像。矢印は好中球。*P < 0.01 対 野生型。

FIGURE 4

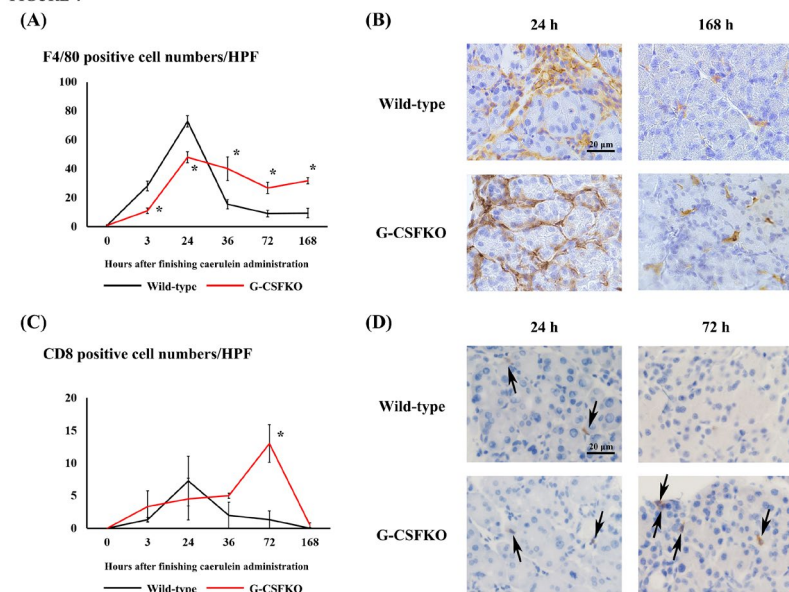


図 4: 膵炎における F4/80 陽性細胞数および CD8 陽性細胞数の経時変化

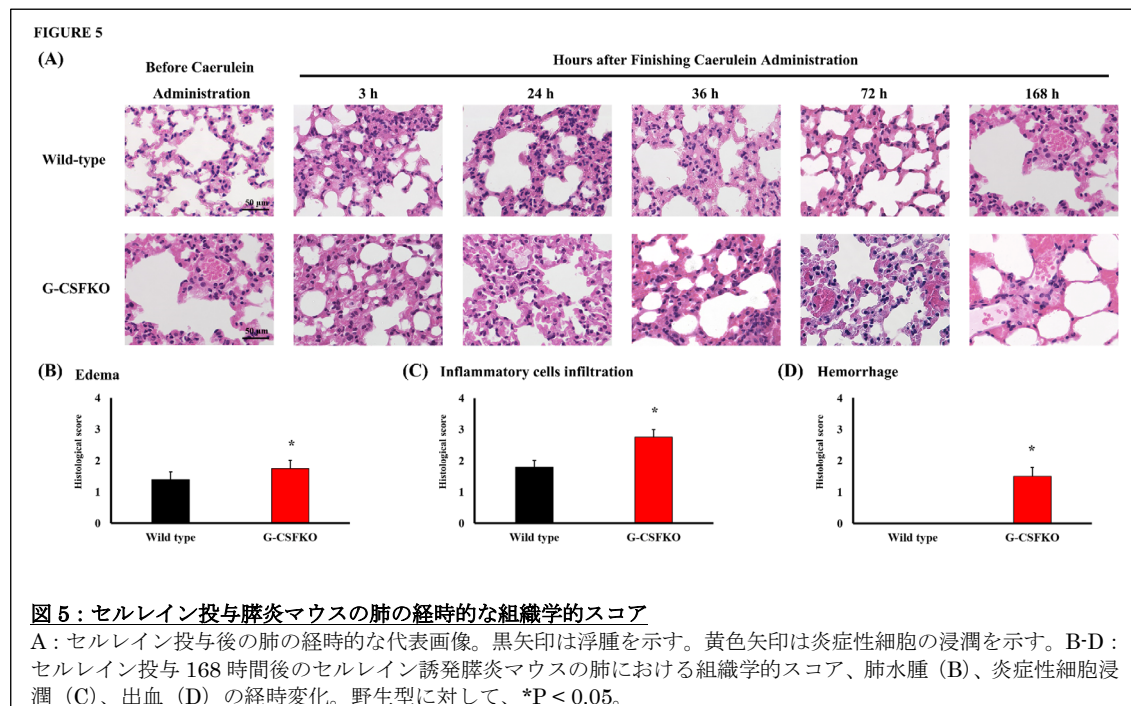
A: 野生型マウスおよび G-CSF-KO マウスの膵臓における F4/80 陽性細胞数の経時変化。B: セルレイン投与 24 時間後および 168 時間後の F4/80 免疫染色された膵臓組織。矢印は F4/80 陽性細胞。C: 野生型マウスおよび G-CSF-KO マウスの膵臓における CD8 陽性細胞数の経時変化。D: セルレイン投与 24 時間後および 168 時間後の CD8 免疫染色された膵臓組織の代表画像。矢印は CD8 陽性細胞を示す。野生型に対して、*P < 0.05。

F4/80 陽性に染色されるマクロファージは、野生型マウスではセルレイン投与終了後 24 時間まで増加し、その後減少した (図 4A および B)。一方、G-CSF-KO マウスでは、セルレイン投与 24 時間後までは F4/80 陽性細胞は少なく、36 時間以降、野生型マウスと比較してその数は増加した。

次に、細胞傷害性リンパ球を評価するために、セルレイン投与後の経時的な免疫組織化学分析を行った。CD8+細胞として示される細胞傷害性 T 細胞の数を調べた (図 4C および D)。コントロールマウスでは、セルレイン投与終了後 24 時間で CD8 陽性細胞数がピークに達し、その後減少したが、G-CSF-KO マウスでは CD8 陽性細胞数がピークに達するまで 72 時間かかり、この時点で CD8 陽性細胞数が有意に多かった。

遠隔臓器への影響の検討

次に、膵臓の炎症が長期化した場合の遠隔臓器への影響を経時的に検討した (図 5A)。セルレイン投与後 168 時間で、野生型では膵臓の炎症は消失し、肺では浮腫、炎症細胞の浸潤、繁殖はわずかであった (図 5B-D)。しかし、G-CSF-KO マウスでは、セルレイン投与から 168 時間後に肺でスコアが悪化した。



考察

重篤な全身性炎症反応に見られる好中球の過剰浸潤は、本来の殺菌作用に加え、活性化によりプロテアーゼを細胞外マトリックスに過剰に放出することで組織破壊を引き起こすことが知られている。特に、NE の過剰発現によるコラーゲン、フィブロネクチン、ラミニンなどの細胞外マトリックスの過剰分解は、ARDS をはじめとする様々な炎症性疾患の発症に関与していると言われており、本研究で用いたような最終的に自然治癒に至る局所的な炎症モデルにおいては、自然免疫は好中球を介することが示されている。

急性期の好中球浸潤は慢性期の組織動態に影響する

本研究で用いた膵炎モデルにおいて、G-CSF-KO マウスと野生型マウスの両方で血清アミラーゼ値を経時的に測定したところ、どの時点でも差は認められなかった。これは、セルレインによる急性膵臓細胞障害に、G-CSF-KO マウスと野生型マウスの間で有意差がないことを示していると考えられる。

細胞傷害性リンパ球の遊走: 好中球とマクロファージとの違い

セルレイン投与終了 1 週間後の G-CSF-KO マウスでは、細胞傷害性 T 細胞が有意に多く存在していたことから、野生株と比較してマクロファージが代償的に存在しているにもかかわらず、G-CSF-KO マウスでは急性期組織の浄化が不十分であることが示唆された。

炎症の制御不能による遠隔臓器への炎症の拡大

通常、炎症が限定的あるいは短期間であれば、炎症反応は停止し、損傷した実質細胞は再生する。しかし、急性炎症時に傷害物質が持続すると慢性炎症となり、この過程で炎症が長期化するのが特徴である。G-CSF-KO マウスでは、炎症の急性期に好中球が機能しないため、膵臓は損傷を受けたままであった。しかし、局所的な炎症は収束せず持続し、炎症が多臓器に波及したことが、死亡率悪化の一因となったと考えられている。本研究で示されたように、炎症反応の調節は、高すぎても低すぎても生体にとって不都合であり、炎症をコントロールすることが重要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Suzuki Keiko, Okada Hideshi, Sumi Kazuyuki, Tomita Hiroyuki, Kobayashi Ryo, Ishihara Takuma, Kakino Yoshinori, Suzuki Kodai, Yoshiyama Naomasa, Yasuda Ryu et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Serum syndecan-1 reflects organ dysfunction in critically ill patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8864
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-88303-7	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 Okamoto Haruka, Muraki Isamu, Okada Hideshi.....Yasuda Ryu et al.	4. 巻 191
2. 論文標題 Recombinant Antithrombin Attenuates Acute Respiratory Distress Syndrome in Experimental Endotoxemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1526 ~ 1536
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajpath.2021.05.015	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 Kamidani Ryo, Miyake Takahito, Okada Hideshi, Yoshimura Genki, Kusuzawa Keigo, Miura Tomotaka, Shimaoka Ryuichi, Oiwa Hideaki, Yamaji Fuminori, Mizuno Yosuke, Yasuda Ryu et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Effect of cryoprecipitate transfusion therapy in patients with postpartum hemorrhage: a retrospective cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18458
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-97954-5	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 Kitagawa Yuichiro, Kawamura Itta, Suzuki Keiko, Okada Hideshi, Ishihara Takuma, Tomita Hiroyuki, Suzuki Kodai, Takada Chihiro, Sampei So, Kano Soichiro, Kondo Kohei, Asano Hirotaka, Wakayama Yugo, Kamidani Ryo, Kawasaki Yuki, Fukuda Hirotosugu, Nishio Ayane, Miyake Takahito, Fukuta Tetsuya, Yasuda Ryu et al.	4. 巻 16
2. 論文標題 Serum syndecan-1 concentration in hospitalized patients with heart failure may predict readmission-free survival	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0260350
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0260350	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 Kusuzawa Keigo, Suzuki Keiko, Okada Hideshi, Suzuki Kodai, Takada Chihiro, Nagaya Soichiro, Yasuda Ryu et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Measuring the Concentration of Serum Syndecan-1 to Assess Vascular Endothelial Glycocalyx Injury During Hemodialysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 791309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2021.791309	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, Miyake Takahito, Kitagawa Yuichiro, Fukuta Tetsuya, Yasuda Ryu, Matsuo Mikiko, Hatano Yuichiro, Tomita Hiroyuki, Yoshida Shozo, Ogura Shinji	4. 巻 7
2. 論文標題 Emphysematous cholecystitis during the treatment of heat stroke	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery	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) 10.1002/ams2.613	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 Hirohisa Yano, Ayumi Kuroda, Hideshi Okada, Hiroyuki Tomita, Kodai Suzuki, Chihiro Takada,.....Ryu Yasuda, Yuichiro Kitagawa, Tetsuya Fukuta, Takahito Miyake, Norihide Kanda, Nagisa Miyazaki, Tomoaki Doi, Takahiro Yoshida, Akio Suzuki, Shozo Yoshida, Shinji Ogura	4. 巻 13
2. 論文標題 Ultrastructural alteration of pulmonary tissue underconditions of high oxygen concentration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The 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 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 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 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 土井智章、吉田省造、岡田英志、長屋聡一郎、北川雄一郎、安田立、鈴木浩大、小倉真治、土屋朋大、坪内俊之、渡邊崇量、石原丈士、吉田学郎、内藤順子、大野夢乃、野老山茂寛、山田徹
2. 発表標題 ピルシカイニド中毒に対する急性血液浄化療法を考察する
3. 学会等名 第66回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田省造、吉村絃希、安田立、土井智章、岡田英志、北川雄一郎、長屋聡一郎、小倉真治
2. 発表標題 維持透析患者新型コロナウイルス感染症発症時の治療課題
3. 学会等名 第66回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土井智章、吉田省造、楠澤佳悟、安田立、北川雄一郎、長屋聡一郎、岡田英志、小倉真治
2. 発表標題 当院における重症熱傷に対する急性血液浄化療法の検討
3. 学会等名 第32回日本急性血液浄化学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南山徹、上谷遼、吉田省造、福田洋丞、川崎雄輝、三浦智孝、大岩秀明、水野洋佑、北川雄一郎、安田立、三宅喬人、土井智章、岡田英志、吉田隆浩、小倉真治
2. 発表標題 外科的ドレナージが十分に出来ない左下肢壊死性軟部組織感染症による敗血症性ショックに対するHDF+PMX-DHPが奏功した1例
3. 学会等名 第32回日本急性血液浄化学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉村絃希、北川雄一郎、吉田省造、上谷遼、楠澤佳悟、柿野圭紀、三浦智孝、大岩秀明、安田立、岡本遥、長屋聡一郎、土井智章、岡田英志、柚原利至、小倉真治
2. 発表標題 自殺のため市販薬である無水カフェイン製剤を大量内服し急性血液浄化療法を実施した13歳女性の一例
3. 学会等名 第32回日本急性血液浄化学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大野貴靖、小倉真治、吉田省造、土井智章、北川雄一郎、安田立、柚原利至、小嶋寛正、大森章二、柿田英登、田中智也、川添將弘
2. 発表標題 当院でのCOVID-19重症肺炎患者に対する急性血液浄化療法と感染対策について
3. 学会等名 第32回日本急性血液浄化学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 名知祥、山田法顕、北川雄一郎、大岩秀明、山路文範、安田立、福田哲也、三宅喬人、館正仁、橋本孝治、土井智章、長屋聡一郎、吉田隆浩、熊田恵介、小倉真治
2. 発表標題 岐阜県ドクターヘリ10年の現状と課題
3. 学会等名 第28回日本航空医療学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北川雄一郎、名知祥、三浦智孝、山路文範、安田立、福田哲也、三宅喬人、館正仁、長屋聡一郎、土井智章、吉田隆浩、小倉真治
2. 発表標題 岐阜県の航空機搬送 ドクターヘリと防災ヘリ
3. 学会等名 第28回日本航空医療学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊田泉、土井智章、館正仁、安田立、熊田恵介、山田実貴人、山田法顕
2. 発表標題 CO中毒患者多数発生事案での情報共有
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 名知祥、吉田隆浩、北川雄一郎、安田立、福田哲也、三宅喬人、岡田英志、小倉真治
2. 発表標題 【Challenge to Change】救急医療における終末期医療 「岐阜県DNARプロトコルの現状と改定作業」
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 土井智章、吉田省造、大岩秀明、水野洋佑、北川雄一郎、安田立、三宅喬人、長屋聡一郎、熊田恵介、小倉真治
2. 発表標題 救急医が院内すべての重症患者管理を行うことのメリット・デメリット
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 上谷遼、安田立、水野洋佑、北川雄一郎、福田哲也、三宅喬人、神田倫秀、岡田英志、吉田隆浩、吉田省造、小倉真治
2. 発表標題 当院における雪上スポーツ重症外傷治療の検討
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 西尾紋首、岡田英志、楠澤佳悟、鈴木景子、石原拓磨、岡本遙、長屋聡一郎、安田立、鈴木昭夫、吉田省造、小倉真治
2. 発表標題 血液浄化療法により生じる血管内皮障害グリコカリックス障害の定量とその要因解析
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 川崎雄輝、山路文範、福田哲也、上谷遼、三浦智孝、安田立、名知祥、土井智章、吉田省造、小倉真治
2. 発表標題 正中筋膜切開が奏功した重症急性膵炎に伴う腹部コンパートメント症候群の一例
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 福田陽平、岡田英志、塚田真菜、上谷遼、三浦智孝、柿野圭紀、水野洋佑、安田立、北川雄一郎、三宅喬人、小倉真治
2. 発表標題 膵炎における好中球組織動態と役割についての考察
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 田中宏明、大村菜々、服部元寛、楠澤佳悟、安田立、福田哲也、土井智章、吉田隆浩、岡田英志、小倉真治
2. 発表標題 呼吸管理に難渋するもECMO導入を回避し呼吸器管理で良好な予後を得た重症胸部外傷の1例
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 玉置祐斗、上谷遼、福田哲也、安田立、楠澤佳悟、岡田英志、吉田隆浩、吉田省造、小倉真治
2. 発表標題 スポーツカーによる追突事故で受傷した鈍的喉頭気管損傷の一例
3. 学会等名 第24回日本救急医学会 中部地方会 総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土井智章、三宅喬人、北川雄一郎、安田立、大岩秀明、鈴木景子、野田智子、西村佳代子、吉田省造、小倉真治
2. 発表標題 早期栄養介入管理加算に対する当院ICUの取り組み
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大岩秀明、吉田省造、安田立、楠澤佳悟、北川雄一郎、福田哲也、三宅喬人、吉田隆浩、熊田恵介、小倉真治
2. 発表標題 後遺症なく退院した喘息重積発作による心停止の1例
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 楠澤 佳悟、上谷遼、市橋雅大、安田立、北川雄一郎、福田哲也、柴將人、熊田恵介、土井智章、小倉真治
2. 発表標題 デブリードマンの判断に苦慮した高温蒸気に伴った広範囲化学熱傷の1例
3. 学会等名 第46回日本熱傷学会総会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田法顕、吉田隆浩、名知祥、福田哲也、安田立、北川雄一郎、柿野圭紀、三宅喬人、大岩秀明、館正仁、小倉真治
2. 発表標題 消防本部常駐型ドクターカーの有効性に関する検討
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>血清シンデカン-1が重症患者の臓器障害を反映 https://medical.jiji.com/topics/2149</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

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