

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462812

研究課題名(和文) 血管内皮増殖因子 VEGF 系を基軸とする、敗血症性多臓器不全の治療戦略の研究

研究課題名(英文) Exploration of mechanisms underlying organ-specific aberrant VEGF signaling in sepsis and development of innovative therapeutic approaches based on microcirculation

研究代表者

Jesmin Subrina (JESMIN, Subrina)

筑波大学・体育系・研究員

研究者番号：60374261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は血管内皮細胞増殖因子(VEGF)を敗血症における多臓器不全(MODS)の潜在的な因子であり、各臓器内で特異的な役割を担っていることを発見した。現在のプロジェクトにおいて、早期敗血症のMODSに対してエンドセリン拮抗薬、プロテアーゼ受容体2(PAR2)阻害剤、VEGF受容体拮抗薬、超短期βブロッカーを薬剂的介入として使用している。本報告書において、超短期βブロッカー「ランジオロール」の早期敗血症における心臓組織のVEGF下方制御の機序を報告する。事実、心筋機能不全は心筋VEGFの低下と共に敗血症に多く合併しており、βブロッカーは心筋VEGFの正常化に極めて重要な役割を担っている。

研究成果の概要(英文)：We found vascular endothelial growth factor (VEGF) is a potential factor for the development of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in sepsis. And VEGF has organ and tissue specific role and function in MODS in sepsis. In the current project, we used various pharmacological interventions for the treatment of MODS from early sepsis, some drugs like endothelin blockade, TNF-alpha blockade, protease activated receptor 2 (PAR2) blockade, VEGF receptor antagonist, ultra-short acting beta blocker as therapeutics for MODS in sepsis.

In this report, we are providing in details how downregulated VEGF in heart tissue in early sepsis can be reversed with the treatment of an ultra-short acting beta blocker, landiolol hydrochloride. Indeed, myocardial dysfunction is a common complication in sepsis which is associated with decreased myocardial level of VEGF. Beta blocker plays crucial role in normalizing the sepsis-mediated decreased cardiac VEGF levels.

研究分野：感染症

キーワード：敗血症 外科系臨床医学 救急医学 集中治療学

様式 C-19、F-19、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

敗血症は感染に対して全身で生じる炎症反応である。循環機能は生体機能維持に重要な役割を担っているため、敗血症によって引き起こされる循環機能不全は合併症、死亡率と関連が強い。血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) は内皮細胞に特異的な新生血管促進因子であり、生理学的にも病理学的にも重要な役割を担っている。しかしながら、心筋においては血管新生は多く発生せず、慢性的虚血は VEGF を活性化させ、それに引き続き血管新生及び側副血行路が生成される。VEGF におけるその他の機能は、冠動脈の内皮依存性弛緩及び、血管透過性の誘導が知られている。このように、敗血症によって引き起こされた心筋の VEGF 下方修正は敗血症による心筋機能不全の発生に重要な役割を担っている。

一方、半減期 4 分の心臓に特異的な超短期 ブロッカーである「ランジオロール」は近年術中の頻脈に対して有効であるとされ使用されている。本薬剤はすでに上室性頻拍の治療に対して日本で承認を得ている。突起すべきことに、近年においてランジオロールは敗血症の心臓、肺、腎臓といった臓器において保護の効果を及ぼすことがわかってきた。しかしながら、ブロッカーが敗血症によって引き起こされた心臓機能障害に対してどのようなメカニズムで効果を発揮しているのかについては未だ説明されていない。

2. 研究の目的

上記のような理由から、本研究の目的及び調査項目は、1) 早期敗血症における心筋細胞の VEGF の発現のパターンとシグナル分子 2) 血行動態、3) ランジオロールの早期敗血症における心筋細胞の VEGF の発現のパターンとシグナル分子への効果、とする。

3. 研究の方法

全ての実験において雄ウインスターラット (200-250g, 8 週齢) を使用した。敗血症は大腸菌 055:B5 由来の LPS を生理食塩に溶かし腹腔内投与 (15mg/kg) することによって引き起こした。この投与量は全身性炎症反応症候群 (SIRS) を引き起こすのに十分な量である [13, 15, 17-20]。コントロール群 (n=15) は同等量の溶媒のみ (生理食塩水; 2ml) を投与した。LPS によって引き起こされた敗血症による SIRS における VEGF の特異的な役割を明らかにするため、ランジオロールを LPS 投与ラットに投与した (n=15)。LPS 投与群ラット、コントロール群ラットに関しては投与後 3 時間で安楽死させたが、LPS+ランジオロール投与群においては、ランジオロールを 15 分間静脈投与後に LPS を腹腔内投与し、LPS 投与後 3 時間後の安楽死までランジオロールは静脈投与を続けた (100 µg/kg/min)。一部のラットは生存時間の解析を行った。LPS 投与群 (n=10)、LPS+ランジオロール投与群 (n=10) を 10 時間観察し、カプランマイヤー曲線を用いて生存解析を行った。血液サンプルは頸動脈にカテーテルを挿入し採取した。心筋細胞に関しては丁寧に剥離し、即座に液体窒素内に浸し、その後 -80 °C で保存管理した。また、血行動態、左心室エコー、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA)、ウエスタンブロット、一酸化窒素測定アッセイ、リアルタイム PCR を行った。

全ての実験動物の管理は施設のガイドラインに従って行い、本研究のプロトコールは筑波大学動物実験委員会の承認を得て行った。また、以下の測定、実験も同時に行った。

4. 研究成果

血液ガス分析、生存解析及び血行動態評価を表 1 に示した。動脈 PaO₂ は LPS 投与群において有意に低下し、LPS+ランジオロール投与群において有意に上昇し正常化した。また、血中乳酸値に関しては LPS 投与群において上昇したが、LPS+ランジオロール群において有意に低下し正常化された。エコー評価項目 (IVST, LVDd, PWT, cardiac output) に関しては全ての群において変化はなかった。LPS 投与群において ±dp/dt は低下したが、LPS+ランジオロール群においては有意に上昇し、正常化された。

表 1 3 群間における 3 時間後の血液ガス分析及びエコー評価

Parameters	Control	LPS	LPS + landiolol
pH	7.40 ± 0.01	7.42 ± 0.02*	7.42 ± 0.02*
PaCO ₂ (torr)	38.3 ± 1.5	34.5 ± 3.4†	33.3 ± 2.8*
PaO ₂ (torr)	105.3 ± 2.3	85.0 ± 5.9†	99.9 ± 5.4†
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	25.8 ± 0.5	21.7 ± 0.6*	21.3 ± 1.5*
Base Excess (mmol/l)	1.1 ± 0.4	-2.0 ± 0.7*	-3.4 ± 1.6*
Lactate (mmol/l)	1.24 ± 0.15	2.60 ± 0.46*	1.78 ± 0.17†
IVST (mm)	1.12 ± 0.03	1.14 ± 0.04	1.12 ± 0.04
LVDd (mm)	5.94 ± 0.20	5.80 ± 0.25	6.00 ± 0.18
PWT (mm)	1.13 ± 0.03	1.12 ± 0.05	1.13 ± 0.05
Cardiac Output (ml/min)	63.8 ± 6.2	66.1 ± 4.3	58.2 ± 4.0

平均値 ± SE.

LPS; リボ多糖、BP; 血圧、IVST; 心室中壁厚、; PWT, 左室後壁厚. *P<0.05 vs. control; †P<0.05 vs. LPS.

図 1 は LPS 投与群と LPS+ランジオロール投与群の生命曲線を示している。LPS+ランジオロール投与群において生存率は劇的に上昇している。LPS 投与 10 時間後において LPS 投与群の生存率は 30% に対し LPS+ランジオロール投与群においては 80% であった。 (p=0.0027)

図 1 2 群における 10 時間の生存曲線

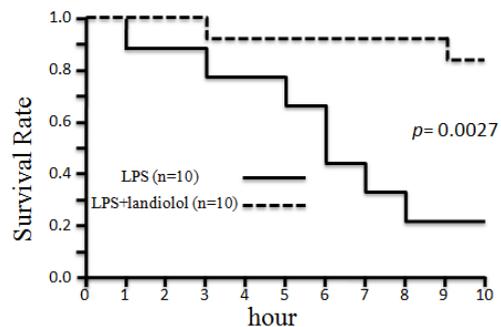
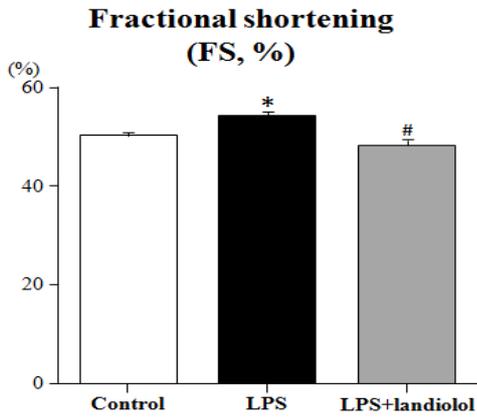


図 2 に心エコーにおける %左室内径短縮率 (%FS) を示した。%FS は LPS 投与群において 3 時間後ではコントロール群と比較してより高い収縮率であった。 (p<0.05) しかしながら LPS+ランジオロール群においてこの高い収縮率は正常化されていた (p<0.05 vs LPS)。

図2 3群間における3時間後の%左室内径短縮率



*P<0.05 vs. control; #P<0.05 vs. LPS.

図3 (A, B) は収縮期、拡張期血圧を示している。LPS投与群において投与後3時間後の収縮期、拡張期血圧はコントロール群と比較して低下しており、LPS+ランジオロール群においても変化はなかった。心拍数 (C) においては、LPS投与群はコントロール群と比較して有意に上昇し、LPS+ランジオロール群においてはLPS投与群と比較して有意に低下した。

図3 3群間における3時間後の血圧値

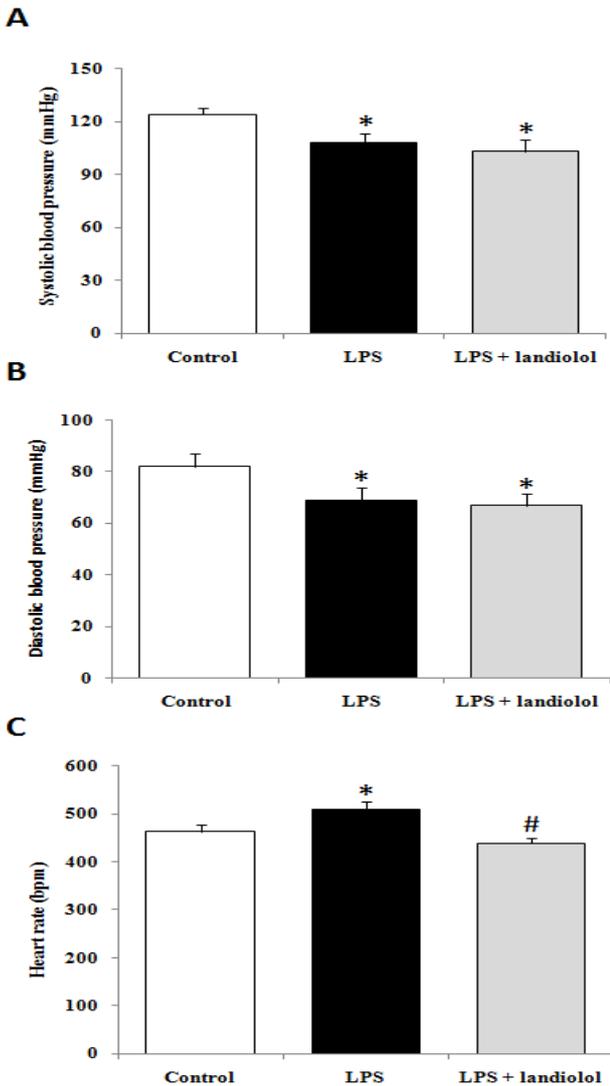


図3 コントロール群、LPS投与群、LPS+ランジオロール投与群より得られた (A) 収縮期血圧 (B) 拡張期血圧 (C) 心拍数

各群 n=15 平均値 ± SE で表記

*P<0.05 vs. control; #P<0.05 vs. LPS.

炎症誘発性物質の発現に関して図4に示した。

血清レベルでの腫瘍壊死因子 (TNF- α)、インターロイキン-6 (IL-6)、誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) といった ELISA によって得た炎症性サイトカイン、血清 VEGF は LPS 投与の3時間後において有意に発現が上昇した。しかしながら、ランジオロール投与によって正常化されることはなかった。(図4)

図4 血清における炎症誘発性物質の発現量

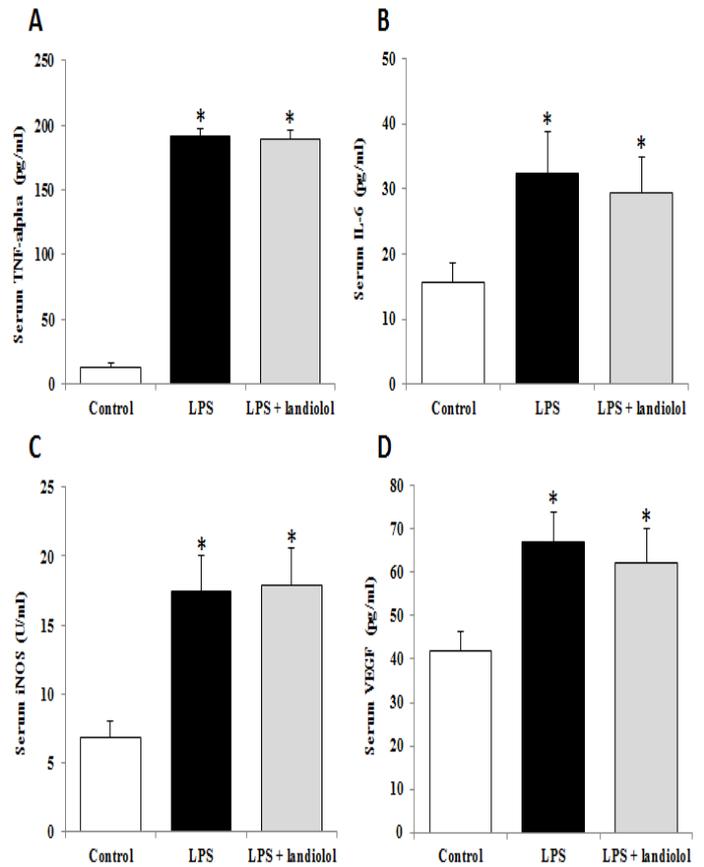


図4 コントロール群、LPS投与群、LPS+ランジオロール投与群より得られた (A) 血清 TNF- α (B) 血清 IL-6 (C) 血清 iNOS (D) 血清 VEGF

各群 n=15 平均値 ± SE で表記

*P<0.05 vs. control; #P<0.05 vs. LPS.

図5に心筋細胞の炎症誘発性物質 (TNF- α , IL-6) の発現を示した。心筋細胞内においてもランジオロール投与によってこれらの炎症誘発性物質の発現が変化することはなかった。

図5 心筋細胞における炎症誘発性物質の発現量

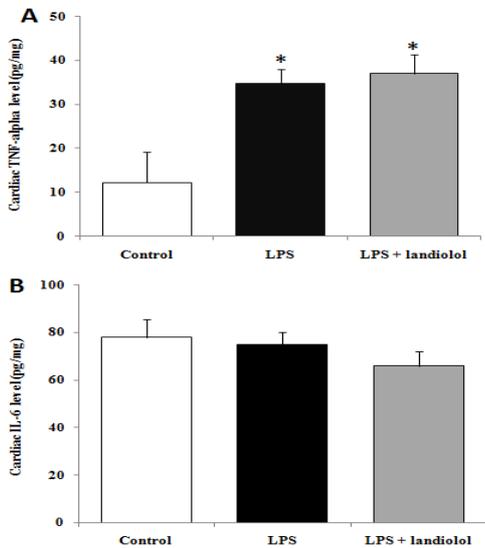


図5 コントロール群、LPS 投与群、LPS+ランジオロール投与群より ELISA によって得られた(A)心筋 TNF- (B) 心筋 IL-6 各群 n=15 平均値 \pm SE で表記

VEGF の発現と下方制御分子

ELISA とウェスタンブロットによって VEGF の発現量がコントロール群と比較して 25~30% LPS 投与ラットで低下していた。(図6)

この VEGF の発現量の低下はランジオロール投与によって有意に正常化された。また、mRNA においても同様の効果が認められた。(図6)

図6 心筋細胞における VEGF 発現量

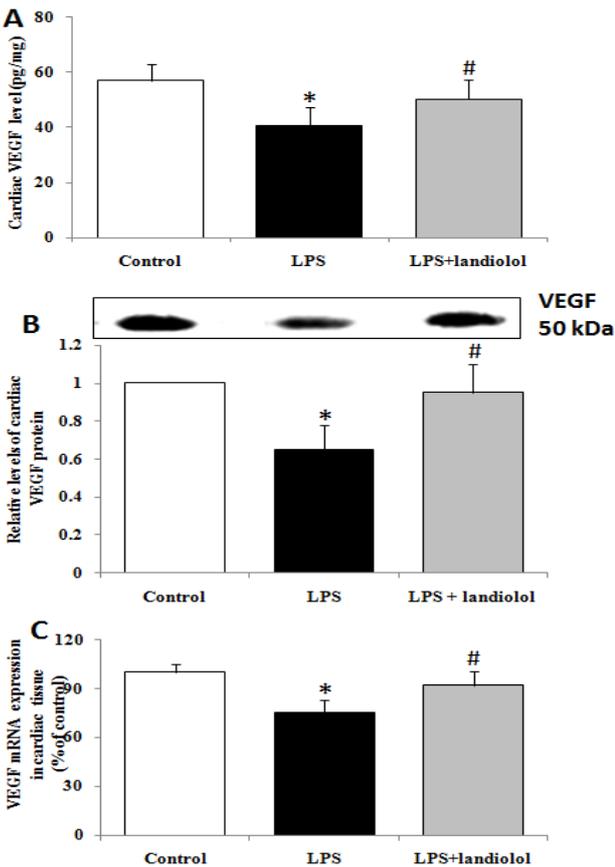


図6 コントロール群、LPS 投与群、LPS+ランジオロール投与群より心筋細胞における VEGF (A)は ELISA (B) はウェスタンブロット (C)リアルタイム定量 PCR によって得た。全ての実験においてコントロール群を 100% として図に示した。リアルタイム定量 PCR においては GAPDH を内部統制因子として使用した。

図7 に心筋細胞におけるリン酸化 AKT(pAKT)、リン酸化一酸化窒素合成酵素 (peNOS)、一酸化窒素 (NO) を示した。これらの物質は心筋細胞の VEGF を下方制御する役割を担っているが、LPS 投与により発現量が低下し、ランジオロール投与によって正常化されていた。(図7)

図7 心筋細胞におけるリン酸化 AKT(pAKT)、リン酸化一酸化窒素合成酵素 (peNOS)、一酸化窒素 (NO)

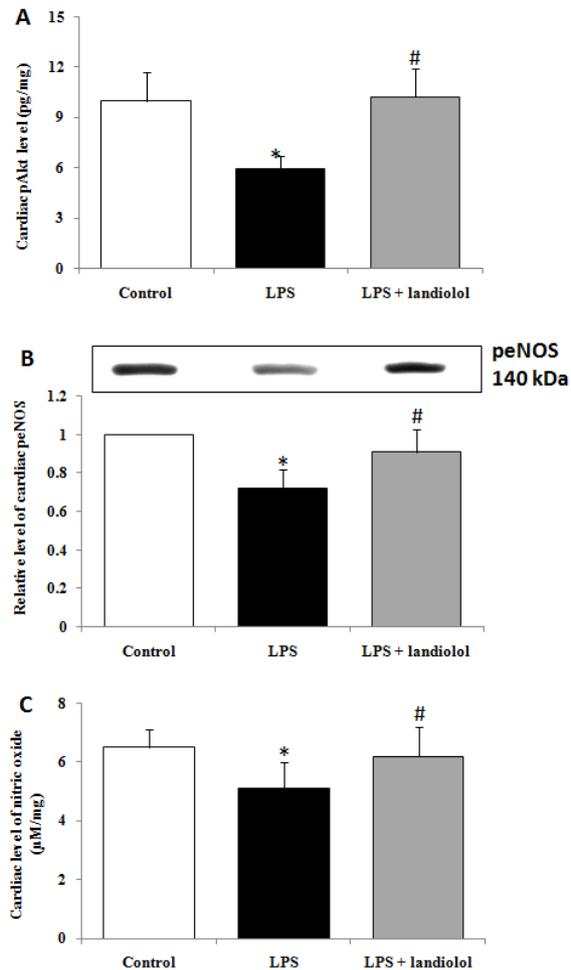


図7 コントロール群、LPS 投与群、LPS+ランジオロール投与群より心筋細胞におけるタンパクの発現量 (A)pAkt (B)peNOS (C)NO (A)は ELISA (B) はウェスタンブロット (C)は比色分析法によって得た。また、全ての実験においてコントロール群を 100%として図に示した。各群 n=15 平均値 \pm SE で表記 *P<0.05 vs. control; # P<0.05 vs. LPS.

結論：上記の結果よりランジオロールは敗血症において心筋細胞に保護的効果がある可能性がある。この効果は、TNF- α のような炎症誘発性物質の血中濃度を下げることではなく、心筋細胞の VEGF を低下させるという機序によるものと考えられる。そして、この発見はランジオロールが敗血症による MODS への効果を示す新たな可能性を示唆するものである。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 17 件)

1. S. Jesmin, S. Gando, T. Wada, M. Hayakawa, A. Sawamura: Activated protein C does not increase in the early phase of trauma with disseminated intravascular coagulation: comparison with acute coagulopathy of trauma-shock. *Journal Intensive Care*, Jan 4;4:1. doi: 10.1186/s40560-015-0123-2. eCollection, 2016. 査読有
2. J. Kamiyama, S. Jesmin, H. Sakuramoto, N. Shimojo, M.M. Islam, K. Hagiya, M. Sugano, M. Oki, T. Unoki, S. Kawano, T. Mizutani: Hyperinflation deteriorates arterial oxygenation and lung injury in a rabbit model of ARDS with repeated open endotracheal suctioning. *BMC Anesthesiology*, 15, 73 (1-11), 2015. 査読有
3. A. Sonobe, S. Jesmin, N. Shimojo, C.N. Mowa, M.M. Islam, T. Khatun, M. Oki, S. Kawano, T. Mizutani: Concomitant Down-Regulation of Et1-Etb System and VEGF Angiogenic Signaling in the Frontal Cortex of Endotoxemic Mice: A Heightened Vulnerability to Cerebral Microcirculation in Sepsis. *Journal of Vascular Medicine and Surgery*, 3-4, 1-7, 2015. 査読有
4. H. Sakuramoto, S. Jesmin, T. Unoki, H. Komatsu, T. Mizutani: Severity of delirium in the ICU is associated with short term cognitive impairment: A prospective cohort study. *Intensive & Critical Care Nursing*, pii: S0964-3397(15)00002-6 [Epub ahead of print], 2015. 査読有
5. Y. Seki, S. Jesmin, M.M. Islam, Y. Ogura, M. Oki, N. Shimojo, T. Khatun, H. Sakuramoto, S. Kawano, T. Mizutani: Landiolol Hydrochloride Normalizes Diminished Levels of Cardiac Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling System Components in Lipopolysaccharide-Induced Sepsis Independent of Inflammatory Markers. *Journal of Vascular Medicine and Surgery*, 3:2, 1-9, 2015. 査読有
6. Y. Yoshino, S. Jesmin, M.M. Islam, N. Shimojo, H. Sakuramoto, M. Oki, T. Khatun, M. Suda, S. Kawano, T. Mizutani: Landiolol Hydrochloride Ameliorates Liver Injury in a Rat Sepsis Model by Down Regulating Hepatic TNF-A. *Journal of Vascular Medicine and Surgery*, 3:2, 1-5, 2015. 査読有
7. S. Jesmin, N. Shimojo, N. Yamaguchi, C.N. Mowa, M. Oki, S. Zaedi, S. N. Sultana, M.A. Rahman, M.M. Islam, A. Sawamura, S. Gando, S. Kawano, T. Miyauchi, T. Mizutani: Effects of protease activated receptor (PAR)2 blocking peptide on endothelin-1 levels in kidney tissues in endotoxemic rat mode. *Life Sciences*, 102(2), 127-33, 2014. 査読有
8. M. Oki, S. Jesmin, N. Shimojo, C.N. Mowa, M.M. Islam, T. Khatun, H. Sakuramoto, J. Kamiyama, S. Kawano, T. Miyauchi, T. Mizutani: Dual blockade of endothelin action exacerbates up-regulated VEGF angiogenic signalling in the heart of lipopolysaccharide-induced endotoxemic rat model. *Life Sciences*, 118(2), 364-69, 2014. 査読有
9. Y. Ogura, S. Jesmin, N. Yamaguchi, M. Oki, N. Shimojo, M.M. Islam, T. Khatun, J. Kamiyama, H. Sakuramoto, K. Hagiya, S. Kawano, T. Mizutani: Potential amelioration of upregulated renal HIF-1 α -Endothelin-1 system by landiolol hydrochloride in a rat model of endotoxemia. *Life Sciences*, 118(2), 347-56, 2014. 査読有
10. Y. Seki, S. Jesmin, N. Shimojo, M.M. Islam, M.A. Rahman, T. Khatun, H. Sakuramoto, M. Oki, A. Sonobe, J. Kamiyama, K. Hagiya, S. Kawano, T. Mizutani: Significant reversal of cardiac upregulated endothelin-1 system in a rat model of sepsis by landiolol hydrochloride. *Life Sciences*, 118(2), 357-63, 2014. 査読有
11. H. Sakuramoto, S. Jesmin, N. Shimojo, J. Kamiyama, K. Miya, M.M. Islam, T. Khatun, S. Kawano, T. Mizutani: Effects of Closed Vs. Open Repeated Endotracheal Suctioning During Mechanical Ventilation on the Pulmonary and Circulatory Levels of Endothelin-1 in Lavage-Induced Rabbit ARDS Model. *Journal of Vascular Medicine & Surgery*, 2(1), 2014. 査読有
12. J. Kamiyama, S. Jesmin, H. Sakuramoto, N. Shimojo, M.M. Islam, T. Khatun, M. Oki, S. Kawano, T. Mizutani: Assessment of circulatory and pulmonary endothelin-1 levels in a lavage-induced surfactant-depleted lung injury rabbit model with repeated open endotracheal suctioning and hyperinflation. *Life Sciences*, S0024-3205(14), 00401-9, 2014. 査読有
13. Sakuramoto, N. Shimojo, S. Jesmin, T. Unoki, J. Kamiyama, M. Oki, K. Miya, S. Kawano, T. Mizutani: Repeated open endotracheal suctioning causes gradual desaturation but does not exacerbate lung injury compared to closed endotracheal suctioning in a rabbit model of ARDS. *BMC Anesthesiology* 13(1), 47 (1-10), 2013. 査読有
14. T. Wada, S. Gando, A. Mizugaki, Y. Yanagida, S. Jesmin, H. Yokota, M. Ieko: Coagulofibrinolytic changes in patients with disseminated intravascular coagulation associated with post-cardiac arrest syndrome- Fibrinolytic shutdown and insufficient activation of fibrinolysis lead to organ dysfunction. *Thrombosis Research*, 132(1), e64-69, 2013. 査読有
15. Y. Yanagida, S. Gando, A. Sawamura, M. Hayakawa, S. Uegaki, N. Kubota, T. Homma, Y. Ono, Y. Honma, T. Wada, S. Jesmin: Normal prothrombinase activity, increased systemic thrombin activity, and lower antithrombin levels in patients with disseminated intravascular coagulation at an early phase of trauma: Comparison with acute coagulopathy of trauma-shock. *Surgery*, 154(1), 48-57, 2013. 査読有
16. S. Jesmin, T. Wada, S. Gando, S.N. Sultana, S. Zaedi: The dynamics of angiogenic factors and their soluble receptor in relation to organ dysfunction in disseminated intravascular coagulation associated with sepsis. *Inflammation*, 36(1), 186-96, 2013. 査読有
17. T. Wada, S. Jesmin, S. Gando, Y. Yanagida, A. Mizugaki, S.N. Sultana, S. Zaedi, H. Yokota: The role of angiogenic factors and their soluble receptors in acute lung injury (ALI)/ acute respiratory distress syndrome (ARDS) associated with critical illness. *Journal of Inflammation (Lond)*, 10(1), 6 (1-8), 2013. 査読有

〔学会発表〕(計 15 件)

招待講演

1. Jesmin S., Organ specific differential effect of landiolol hydrochloride, an ultra-short-acting β -blocker, on endothelin system in an animal model of sepsis: A new horizon of exploring the therapeutic potential of target molecule based drug innovation in sepsis, Annual Research Meeting Sponsored by Ono Pharmaceuticals, オークラフロンティアホテルつくば 茨城県つくば市, July 26, 2013.

国際学会

1. Y Matsuishi, S. Jesmin, H Sakuramoto, N Shimojo, S Akhtar, S Zaedi, T Khatun, S Kawano, T Mizutani. Three hours treatment of landiolol hydrochloride, an ultra-short-acting β -blocker, is not effective to reverse altered pulmonary endothelin-1 system in acute lung injury in a rat model of

- early hours of endotoxemia. The Fourteenth International Conference on Endothelin, Savannah, (USA), September 2-5, 2015.
2. S Jesmin, S Zaedi, N Shimojo, S Akhtar, A Rahman, Y Matsuishi, N Yamaguchi, SN Sultana, S Gando, S Sakai, S Kawano, T Miyuchi. Amelioration of acute liver injury with the blockade of protease activated receptor-2 (PAR2) through the suppression of upregulated levels of Endothelin-1 and TNF- α in a rat model of endotoxemia. The Fourteenth International Conference on Endothelin, Savannah, (USA), September 2-5, 2015.
 3. Seki Y, Jesmin S, Shimojo N, Islam M, Khatun T, Sakuramoto H, Kamiyama J, Hagiya K, Kawano S, Mizutani T : Effects of landiolol hydrochloride, an ultra-short-acting β -blocker, on cardiac endothelin system in a rat model of endotoxemia: a possible relevance with cardiac functional compensatory events at the early phase of sepsis, 第13回国際エンドセリン学会, 筑波大学・東京キャンパス (東京都文京区) September 8-11, 2013.
 4. Oki M, Jesmin S, Shimojo N, Islam M, Khatun T, Kawano S, Mizutani T : Dual endothelin blockade exacerbates upregulated VEGF angiogenic signaling in the heart of lipopolysaccharide -induced endotoxemic rat model, 第13回国際エンドセリン学会, 筑波大学・東京キャンパス (東京都文京区), September 8-11, 2013.
 5. Shimojo N, Jesmin S, Seki Y, Sakuramoto H, Islam M, Khatun T, Kawano S, Mizutani T : Upregulated pulmonary endothelin-1 in acute lung injury is not normalized through landiolol hydrochloride treatment, an ultra-short-acting β -blocker, in a rat model of endotoxemia, 第13回国際エンドセリン学会, 筑波大学・東京キャンパス (東京都文京区) September 8-11, 2013.
 6. Sakuramoto H, Jesmin S, Shimojo N, Kamiyama J, Islam M, Khatun T, Kawano S, Mizutani T : Effects of repeated closed vs. open endotracheal suctioning during mechanical ventilation on the pulmonary and circulatory levels of endothelin-1 in a lavage induced surfactant depleted rabbit ARDS model, 第13回国際エンドセリン学会, 筑波大学・東京キャンパス (東京都文京区) September 8-11, 2013.
 7. Kamiyama J, Jesmin S, Sakuramoto H, Islam M, Khatun T, Shimojo N, Kawano S, Mizutani T : Blood pressure independent downregulation of plasma endothelin-1 levels in a lavage-induced surfactant depleted rabbit ARDS model: Effects of various respiratory maneuvers on endothelin-1 levels, 第13回国際エンドセリン学会, 筑波大学・東京キャンパス (東京都文京区), September 8-11, 2013.
 8. Ogura Y, Shimojo N, Jesmin S, Seki Y, Sakuramoto H, Hagiya K, Kawano S, Mizutani T : Potential amelioration of upregulated renal HIF1 α -Endothelin 1 system through landiolol hydrochloride in a rat model of endotoxemia: a possible linkage to the increased renal vascular resistance based on renal microcirculation alteration in sepsis, 第13回国際エンドセリン学会, 筑波大学・東京キャンパス (東京都文京区) September 8-11, 2013.
 9. Sonobe A, Jesmin S, Shimojo N, Islam M, Khatun T, Oki M, Kawano S, Mizutani T : Concomitant downregulation of ET-1-ETB system and VEGF angiogenic signaling in the frontal cortex of a murine model of endotoxemia: A double threat to cerebral microcirculation in sepsis, 第13回国際エンドセリン学会, 筑波大学・東京キャンパス (東京都文京区) September 8-11, 2013.
1. 山口直人, S Jesmin, 小倉吉保, 下條信威, 山木万里郎, 鹿野直人, 大瀬寛高, 水谷太郎. L P S S 誘発性敗血症性腎障害への β 1 遮断薬の影響—腎組織の炎症系と Endothelin 系からの考察—. 第56回茨城腎研究会, オークラフロンティアホテルつくば (茨城県つくば市) 2014年6月17日.
 2. S Jesmin, A Sonobe, T Wada, N Shimojo, S Gando, S Kawano, T Mizutani. LPS 誘発性敗血症ラットモデルに於ける臓器特異的 VEGF 発現. 第41回日本集中治療医学会, 国立京都国際会館 (京都府京都市), Feb 27-March1, 2014.
 3. A Sonobe, S Jesmin, N Shimojo, S Kawano, T Mizutani:敗血症マウス前頭葉における炎症性サイトカイン発現の経時的变化の解析.第41回日本集中治療医学会, 国立京都国際会館 (京都府京都市) Feb 27-March1, 2014.
 4. M Ooki, S Jesmin, N Shimojo, K Hagiya, Y Yamasaki, S Kawano, T Mizutani.エンドセリン両受容体遮断薬は敗血症モデルラットの活性化した VEGF 血管新生シグナルを増強する. 第41回日本集中治療医学会, 国立京都国際会館 (京都府京都市) Feb 27-March1, 2014.
 5. K Miya, N Shimojo, K Hagiya, H Sakuramoto, K Unoki, S Jesmin, S Kawano, T Mizutani. ショックの全身管理に伴う凝固薬の併用と使用基準の検討. 第41回日本集中治療医学会, 国立京都国際会館 (京都府京都市), Feb 27-March1, 2014.

6. 研究組織

(1)研究代表者

Jesmin Subrina (JESMIN, Subrina)
 筑波大学・体育系・研究員
 研究者番号：60374261