

**研究助成 2023 – 感染症領域 –**
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>現 所 属</b>	岐阜大学大学院医学系研究科 感染症寄附講座
<b>氏 名</b>	鈴木 浩大
<b>研究テーマ</b>	血管内皮障害部位特異的ホーミングペプチドを用いた新規敗血症治療の検討

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。  
(図表、写真等の貼付を含む)

【背景】敗血症は感染を契機として重症化し、ARDS、循環不全、腎障害など臓器障害を起こした病態である。敗血症時には過剰炎症によって全身の諸臓器で血管内皮グリコカリックスが傷害され、機能的な血管内皮障害を呈する。全身で起こる血管内皮障害は 1、血管透過性亢進による組織中抗菌薬濃度の減少、2、炎症波及による多臓器不全惹起の点で有害である。しかし過去に抗炎症目的にステロイドや新規抗炎症薬などの抗炎症療法が試されたが、有益な効果がなかったばかりか免疫抑制により二次感染が増加したため成功しなかった。申請者は

ドラッグデリバリーシステム (DDS) により少量の抗炎症薬を血管内皮障害部位にだけ送達できれば、その部位にのみ抗炎症効果作用を発揮し、全身に免疫抑制を生じることなく、感染の重症化を防ぐことができるのではないかと考えた。

【目的】本研究の目的は、**敗血症に対して DDS を有する機能性ペプチドを用いて抗炎症薬を血管内皮傷害部位にのみ特異的、局所的、効果的に送達し、有害事象を減らして治療効果を上げる**ことである。

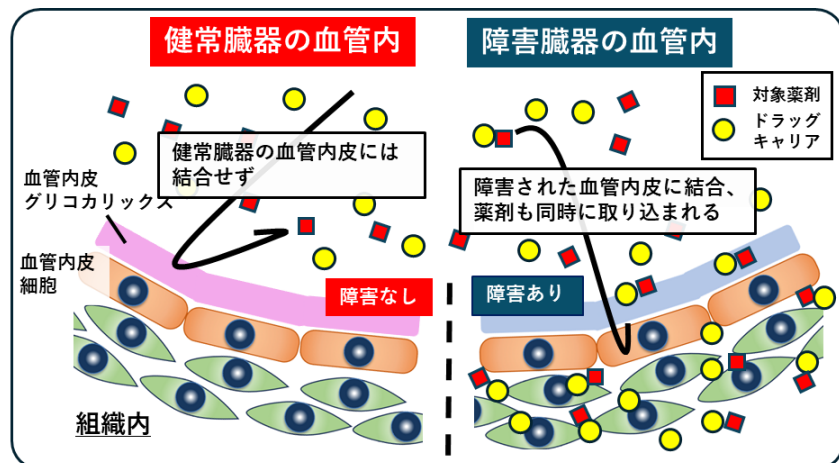


図1 障害臓器の血管内皮への集積  
障害血管にのみ薬剤を送達することで、最小量で最大効果となる新しい治療法の創出

【方法】血管新生中の血管内皮に集積する可能性を示唆されていた 9 つのアミノ酸からなる環状ペプチド CARSKNKDC (以下 CAR) を用いた。CAR は肺高血圧の肺動脈にのみ集積し、CAR に薬剤を結合させている状態であればもちろん、共投与でも薬剤が特異的に標的細胞に取り込まれるという報告がある。

蛍光色素 FAM を標識した CAR を健常マウスと LPS を腹腔内投与して作成した血管炎マウスに投与し、肺、腎臓への結合を評価した。血管炎マウスに対する CAR の薬剤運搬能力を蛍光薬剤との共投与を行うことで評価した。CAR を用いた抗炎症効果を確認するため、血管炎マウスに対して生食群、低用量ヒドロコルチゾン (HC) 群、CAR 群、HC と CAR の共投与 (HC+CAR) 群で評価した。さらに、CAR の受容体候補を探索した。

【結果】CAR は肺、腎臓において、健常マウスでは集積を認めなかったが、血管炎マウスにおいて肺血管、腎臓の糸球体血管に集積を認めた。血管炎マウスの肺組織に対して、単独投与で組織への集積を認めなかった蛍光薬剤は、CAR との共投与で、蛍光薬剤と CAR 双方の肺血管への集積を認めた。血管炎マウスの生存率は、PBS 群、HC 群、CAR 群において、治療効果を認めなかった。だが低用量であっても HC を CAR と共投与することで、生存率は有意に改善した。また CAR が結合している可能性が示唆される膜たんぱくが、血管炎マウスに発現することを示した。以上より、全身性炎症疾患に対する CAR を用いた HC との抗炎症療法は、炎症部位でのみ抗炎症効果を発揮することで有用な治療となる可能性が示唆された。

**研究助成 2023 – 感染症領域 –**
**研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>**

<b>現 所 属</b>	岐阜大学大学院医学系研究科 感染症寄附講座
<b>氏 名</b>	鈴木 浩大
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。</li> </ul>	
1	Soichiro Kano, Takahito Miyake, Hirotaka Asano, Yugo Wakayama, Erika Takada, Yoshinori Kakino, <u>Kodai Suzuki</u> , Tetsuya Fukuta, Shozo Yoshida, Hideshi Okada, Experience of carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen therapy and steroid pulse therapy: a case report, Int J Emerg Med, 18:153, 2025, 査読有
2	Keiko Suzuki, Akio Suzuki, Kazuyuki Sumi, <u>Kodai Suzuki</u> , Tomoaki Yoshimura, Shozo Yoshida, Nobuyuki Tetsuka, Hideshi Okada, Reevaluating anticoagulation therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation based on endothelial glycocalyx shedding quantification: a single-center, retrospective, observational pilot study, Front Med, 16:12, 2025, 査読有
3	Tomotaka Miura, Naokazu Chiba, <u>Kodai Suzuki</u> , Hideshi Okada, Man With Blunt Neck Trauma, Ann Emerg Med, 84(5)587-588, 2024, 査読有
4	Keishi Kohyama, Hisakazu Kato, Hideshi Okada, Takuma Ishihara, Yuji Yasue, Ryo Kamidani, <u>Kodai Suzuki</u> , Takahito Miyake, Hiroshi Okuda, Hirofumi Shibata, Hiroyuki Tomita, Takenori Ogawa, Concomitant heparin use promotes skin graft donor site healing by basic fibroblast growth factor: A pilot prospective randomized controlled study, Contemp Clin Trials Commun, 24:42, 1-8, 2024, 査読有
5	Nobuyuki Tetsuka, Keiko Suzuki, <u>Kodai Suzuki</u> , Takuma Ishihara, Takao Miwa, Satoko Tajirika, Miho Adachi, Ryo Horita, Taku Fukao, Mayumi Yamamoto, Adverse events of COVID-19 vaccination during 2021-2022 suppressed by breakfast consumption and favorable sleeping habit among Japanese university students, Vaccine X, 22:19:100516, 1-9, 2024, 査読有
6	Yuto Tamaoki, Ryo Kamidani, Hideshi Okada, Takahito Miyake, Kodai Suzuki, Takahiro Yoshida, Keisuke Kumada, Shozo Yoshida, Shinji Ogura, Right subclavian artery injury during catheter insertion into the right internal jugular vein treated with endovascular stent graft placement after balloon occlusion test: A case report, Radiol Case Rep, 19(7):2579-2584, 2024, 査読有

7	Yohei Fukuda, Hideshi Okada, Hiroyuki Tomita, <u>Kodai Suzuki</u> , Kosuke Mori, Chihiro Takada, Yuki Kawasaki, Hirotsugu Fukuda, Toru Minamiyama, Ayane Nishio, Takuto Shimada, Ayumi Kuroda, Akihiro Uchida, Keiko Suzuki, Ryo Kamidani, Yuichiro Kitagawa, Tetsuya Fukuta, Takahito Miyake, Takahiro Yoshida, Akio Suzuki, Nobuyuki Tetsuka, Shozo Yoshida, Shinji Ogura, Nafamostat mesylate decreases skin flap necrosis in a mouse model of type 2 diabetes by protecting the endothelial glycocalyx, <i>Biochem Biophys Res Commun</i> , 28:710:149843, 2024, 査読有
8	Ryu Yasuda, Keiko Suzuki, Hideshi Okada, Takuma Ishihara, Toru Minamiyama, Ryo Kamidani, Yuichiro Kitagawa, Tetsuya Fukuta, Kodai Suzuki, Takahito Miyake, Shozo Yoshida, Nobuyuki Tetsuka, Shinji Ogura, Urinary liver-type fatty acid-binding protein levels may be associated with the occurrence of acute kidney injury induced by trauma, <i>Front Med</i> , 23:11:1346183, 2024, 査読有
9	Jun Matsumoto-Miyazaki, Hideshi Okada, Tomotaka Miura, Keisuke Kumada, Genki Naruse, Nagisa Miyazaki, Kodai Suzuki, Shozo Yoshida, Shinji Ogura, Hiroyuki Okura, Adjunct Acupuncture Improved Respiratory Status and Weaning from Mechanical Ventilation After Severe COVID-19 Pneumonia, <i>Med Acupunct</i> , 1;36(1):45-52, 2024, 査読有
10	Tomotaka Miura, Tomoki Okuda, Kodai Suzuki, Hideshi Okada, Hiroyuki Tomita, Chihiro Takada, Kosuke Mori, Hirotsugu Fukuda, Soichiro Kano, Yugo Wakayama, Yohei Fukuda, Hirotsugu Fukuda, Ayane Nishio, Yuki Kawasaki, Ayumi Kuroda, Keiko Suzuki, Ryo Kamidani, Haruka Okamoto, Tetsuya Fukuta, Yuichiro Kitagawa, Takahito Miyake, Keita Nakane, Akio Suzuki, Takahiro Yoshida, Nobuyuki Tetsuka, Shozo Yoshida, Takuya Koie, Shinji Ogura, Recombinant antithrombin attenuates acute kidney injury associated with rhabdomyolysis: an in vivo animal study, 29;12(1):7, 2024, 査読有
11	

様式 4-3②

<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	<b>発表時期</b>	<b>発表学会名、発表者名、演題</b>
1	2025年3月14日	第52回日本集中治療医学会学術集会、パネルディスカッション 微小血管内皮障害に着目した組織酸素代謝異常の解明 鈴木浩大
2	2024年10月15日	第52回日本救急医学会総会・学術集会、シンポジウム “ちょうどよい”抗炎症療法を探り、多臓器不全の悪化を食い止める 鈴木浩大
3		
4		
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	<b>投稿/発表時期</b>	<b>雑誌名、学会名等</b>
1		
2		
3		
4		
5		
6		