

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	富田 弘之
研究機関名	岐阜大学
所属部署名	大学院 医学系研究科 腫瘍病理
役職名	准教授
研究課題名	血管内皮とグリコカリックスの「見える化」から創る新毛細血管学
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

血管の内側を覆う細胞(血管内皮細胞)とその表面を覆う糖タンパク質の層(グリコカリックス)に着目し、その構造や性質、遺伝子の働きの違いを検索した。マウスやヒトの様々な臓器の血管内皮とグリコカリックスを、電子顕微鏡やレクチン染色法を使って解析した。脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、腸などの臓器では解析がほぼ終了しているが、脾臓では現在も実験条件を検討中。

グリコカリックスを作る主要な 4 種類の酵素の遺伝子を欠損させたマウスを作製し、特にヘパラン硫酸という成分を減らしたマウスを使って、大腸がんモデルで血管内皮の役割を調べた。その結果、炎症を引き起こす物質が増えていることがわかり、ヒトの大腸がん組織でも同じことが起きているかを調べている。

抗がん剤による血管内皮グリコカリックスの障害による副作用を調べ、その予防薬候補としてナファモstattメシル酸塩が有望であることを、末梢神経障害のマウスモデルを使って明らかにした。この成果は 2 つの論文として発表された。1) 抗がん剤のビンクリスチンによる末梢神経障害に対して、ナファモstattメシル酸塩がグリコカリックスを保護することで、神経障害と毛細血管の透過性亢進を抑制できることを示した。2) 別の抗がん剤のオキサリプラチンによる末梢神経障害でも、グリコカリックスの損傷が関与しており、ナファモstattメシル酸塩がその障害を防ぐことを明らかにした。これらの研究成果は、血管内皮とグリコカリックスの重要性を示すとともに、その障害を防ぐ新しい予防法の開発につながると期待される。

1. Ohmura K, Kinoshita T, Tomita H(責任著者), et al. Prevention of vincristine-induced peripheral neuropathy by protecting the endothelial glycocalyx shedding. *Biochem Biophys Res Commun.* 2024 Jan 8;691:149286. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.149286.
2. Kuroda T, (18 名) Tomita H(責任著者). Endothelial glycocalyx in the peripheral capillaries is injured under oxaliplatin-induced neuropathy. *J Pain.* 2024 Jan 9:S1526-5900(24)00013-0. doi: 10.1016/j.jpain.2024.01.005.