

# 外傷研究部門



## 部門の概要

戦傷学の重要なテーマである爆傷および化学熱傷、災害時に多発する外傷、熱傷、感染症、放射線障害等に対する診断・治療の開発に関する基礎的研究、さらには最新ナノテクノロジーを駆使した新規バイオマテリアルの開発・治療技術研究を進めています。



頭部外傷研究



細胞解析装置



病理サンプル作成



X線照射装置

## 令和4年度 研究報告課題

- 1 軽症頭部爆傷の病態解明に関する研究
- 2 頭部外傷の病態解明と治療に関する研究
- 3 頭部外傷後の高気圧水素治療に関する研究
- 4 水素プレコンディショニングによる頭部外傷後高次脳機能障害抑制効果の検証
- 5 レーザー誘起衝撃波の脳幹部曝露による致死性マウス爆傷研究
- 6 プラストチューブを用いた爆傷予防と救命治療に関する研究
- 7 軽症頭部爆傷後の脳細胞代謝変容に関する研究
- 8 重症熱傷による易感染性機序解明とその対策に関する研究
- 9 感染抵抗性に優れた皮膚代替物による新しい植皮術の開発研究
- 10 人工血液による出血性ショック対処
  - (1) 羊水塞栓症からの産科危機的出血を救命する
  - (2) 人工血小板 H12(ADP) リポソームによる DIC 制御
- 11 頭部外傷による凝固障害モデルの確立と新規治療法の確立
- 12 体幹部出血を長時間制御するための新規 REVOA 研究
- 13 オキナワキョウチクトウ中毒に関する研究

## 令和4年度研究報告書

### ○ 研究の目的

外傷研究部門では、防衛省の正式な任務となった国際貢献や有事・災害時に数多く発症する外傷患者の救命を目的に、新たな診断・治療の開発、あるいは救命救急医療の飛躍的な発展のために研究している。特に、外傷、爆傷、熱傷、敗血症等による生体侵襲時の臓器障害の病態解明と治療に関する研究がメインテーマである。主な研究の概要を下記に示す。

### ○ 研究報告の概要

#### 1 研究課題：「軽症頭部爆傷の病態解明に関する研究」

(統一研究テーマ：有事・災害時のための研究)



爆傷

#### 研究担当者

戸村 哲、島田美奈子（協力研究員）、須藤有希（協力研究員）、佐藤俊一（生体情報・治療システム研究部門）、齋藤大蔵

#### 概 要

爆発による衝撃波によって、外見には異常がないにもかかわらず、後に高次脳機能障害やPTSDを発症することが知られており、頭部爆傷（bTBI）として問題視されている。特に頭部外傷の8割近くが軽症であることから、軽症頭部爆傷モデルを用いた基礎研究は非常に重要な課題である。本研究では、レーザー誘起衝撃波（LISW）を用いて作成した軽症頭部爆傷モデルを用いて、その病態を解析することを目的とする。

昨年度に引き続き、LISWを用いて作成した軽症頭部爆傷モデルマウスに対する爆傷受傷後のストレス負荷が、慢性期のうつ傾向に与える影響について検討をおこなった。今年度は衝撃波の強度を極限まで弱め（先行研究で慢性期にうつ傾向が出現することを確認している強度）、ストレス負荷の持続時間を長くして検討した。すなわち、8週齢の雄性C57BL/6マウスを用いて、全身麻酔下に1.1 J/cm<sup>2</sup>の強度のLISWを左頭頂部に単回照射して頭部爆傷モデルマウスを作成し、翌日から4日連続で1日あたり4時間の拘束ストレス負荷を与えたのち、受傷28日目にうつ傾向を評価した。この結果を非外傷群（LISW照射なし+4日間の拘束ストレス負荷）と比較したところ、両群とも慢性期にうつ傾向を認めたものの、あきらかな有意差を認めなかった。外傷強度が弱すぎたために拘束ストレスの影響のみが強く表れていると思われる、外傷強度を変えて再検討をおこなう予定である。

## 2 研究課題：「頭部外傷の病態解明と治療に関する研究」

(統一研究テーマ：有事・災害時のための研究)



### 研究担当者

戸村 哲、島田美奈子（協力研究員）、須藤有希（協力研究員）、和田孝次郎（脳神経外科学）、齋藤大蔵

### 概 要

頭部外傷後の慢性期に高次脳機能障害をきたすことがあり、社会的にも重要な問題として認識され始めたところである。この分野における病態研究には未知の部分が多く、今後のさらなる発展が望まれている。本研究では、実験的頭部外傷モデルを用いて、頭部外傷後の高次脳機能障害の発生メカニズムを解析し、予防法、治療法を検討していくことを目的とする。

昨年度はControlled Cortical Impact（CCI）装置を用いて作成した中等症の鈍的頭部外傷モデルに対して、受傷後に、水素水製造装置（ミズ社）で作成した水素含有生理食塩水0.3mlを静脈投与したところ、急性期の脳浮腫を抑制し、慢性期に脳内の炎症反応を抑制し、高次脳機能障害が改善される結果を得た。今年度はレーザー誘起衝撃波（LISW）を用いて作成した頭部爆傷モデルに対して同様に水素水を静脈投与し、その効果について検討した。

頭部爆傷モデルでは、受傷24時間後の脳浮腫に関して、水素水投与の有意な効果は認めなかったが、受傷4週間後の強制水泳試験において、水素水投与群では水素水非投与群と比較してうつ傾向が抑制される傾向を認めた。病理学的所見では、受傷4週間後の受傷側大脳皮質で、水素水非投与群では有意にアストロサイトやミクログリアが増加していたが、水素水投与群ではそれが抑制されていた。頭部爆傷においても、受傷後早期に水素水を静脈投与することで脳保護効果を得られる可能性が示唆された。

## 3 研究課題：「頭部外傷後の高気圧水素治療に関する研究」

(統一研究テーマ：有事・災害時のための研究)



### 研究担当者

大塚陽平（脳神経外科学医学研究科）、戸村 哲、島田美奈子（協力研究員）、須藤有希（協力研究員）、藤田真敬（特殊環境衛生研究部門）、和田孝次郎（脳神経外科学）、齋藤大蔵

### 概 要

頭部外傷後の病態を悪化させる因子として、フリーラジカルの存在が重要であると考えられている。水素は強力なフリーラジカル除去作用による臓器保護効果が期待されているが、これまでのところ臨床的にその有用性が確認されたという報告はほとんど見当たらない。水素ガスの有効濃度に関しての過去の報告では2%以上とするものが多い一方で、市販されている水素ガスボンベは安全性の観点から1.3パーセントが上限とされており、生体内で十分な作用を発揮できるだけの有効濃度の水素を供給するには不十分な可能性が考えられる。そこで、水素ガスを高気圧条件下に投与することによってより効率よく生体組織に作用させ、本来水素が保有している強力な

抗酸化作用による臓器保護効果がより顕著にあらわれるという仮説を検証するために、頭部外傷モデルにおいて高気圧水素が二次性脳損傷に与える効果について検討した。

確立された実験的頭部外傷モデルである Controlled Cortical Impact (CCI) 装置を用いてマウスの中等症頭部外傷モデルを作成した。受傷30分後に動物実験用高圧タンク内で2気圧水素ガスに90分間暴露した。受傷24時間後に脳を摘出し、乾燥重量法にて脳浮腫の程度を評価したところ、非治療群と比較して有意に脳浮腫の軽減効果が認められた。続いて病理学的検討として、受傷7日後、28日後にNissl染色、受傷1,3,7,14,28日後に免疫蛍光染色(GFAP/Iba-1)を行った。受傷側海馬CA3領域にROIを設定し、Nissl染色では神経細胞数を、免疫蛍光染色では陽性細胞の面積率を検討した。Nissl染色ではday7で錐体細胞数減少抑制傾向が見られたが非治療群との有意差はなく、day28では有意に錐体細胞数減少抑制が認められた。しかし免疫蛍光染色ではいずれのタイミングにおいても非治療群に対して、統計学的有意差は認められなかった。一方、大気圧水素治療群では非治療群と比較してday7,28両タイミングで有意に神経細胞数減少抑制効果が確認された。高次脳機能障害評価目的の行動実験ではオープンフィールドテスト、Y迷路試験で非治療群と比較し、改善傾向は認められたが、統計学的有意差が得られたのは14日目の多動抑制のみであった。

当研究から考察されるのは、①1.3%水素ガスの急性期投与は頭部外傷後亜急性期～慢性期においても効果を発揮する。②水素ガスの治療効果は投与する水素ガスの濃度以上に、投与開始タイミングの早さが重要である、という点である。頭部外傷の超急性期に治療を開始できる症例は限られており、水素治療の臨床応用へのハードルとなる。頭部外傷に対する急性期水素治療の有効性自体は強く期待されるため、今後は投与手段を変更した場合の治療効果の検討を行っていく。

#### 4 研究課題：「水素プレコンディショニングによる 頭部外傷後高次脳機能障害抑制効果の検証」

(統一研究テーマ：有事・災害時のための研究)



頭部外傷

##### 研究担当者

中川政弥(脳神経外科学医学研究科)、戸村 哲、島田美奈子(協力研究員)、須藤有希(協力研究員)、藤田真敬(特殊環境衛生研究部門)、和田孝次郎(脳神経外科学)、齋藤大蔵

##### 概 要

自衛隊員は、訓練や任務等で、常に頭部外傷のリスクを背負っている。頭部外傷の問題点として、脳損傷の重症度による運動麻痺等の神経症状だけではなく、重症度に関係なく後遺症として認められる高次脳機能障害も考えておく必要について、アフガニスタン・イラク戦争後指摘されている。注意障害や行動障害等の高次脳機能障害は、社会生活の適合を困難にし、職場や任務への復帰の妨げとなる。高次脳機能障害の原因は明らかにはされていないが、脳挫傷後の神経炎症が関与しているとの報告があり、受傷早期の治療により症状が軽減する事が示唆されている。しかし、訓練や戦地では後送等の処置が必要となる為、早期の治療開始は難しい。そこで、受傷前に頭部外傷に対する耐性を高めておくことが出来れば、症状の軽減に繋がるのではないかと考えた。

発症前に、その病態に対する耐性を獲得させることを、プレコンディショニングと呼び、頭部

外傷モデルでの報告は少ない。水素は強い抗酸化作用を有し、頭部外傷後の病態の主要増悪因子とされるフリーラジカルの強力なスカベンジャーとして働く。生体内ではエネルギー代謝の為に常にフリーラジカルが発生しており、特に運動時にはフリーラジカルが増加していると考えられる。ここに頭部外傷が加わると、安静時と比べより強く脳が障害される可能性がある。運動後すぐに水素を吸入することにより、その後の外傷による障害が軽減されるのではないかと仮説を立て、水素のプレコンディショニング効果について検証を行う。

動物はC57BL/6 マウス（25-30g 雄）を使用。今年度は事前検討として、運動後に頭部外傷を与えた場合の、偽手術群及び頭部外傷単独群との比較を行った。運動プロトコールはトレッドミルの速度を10m/minから18m/minまで段階的に調整し、疲労により走らなくなる（電気ショックの間隔が5秒以内になる）まで継続することとした。頭部外傷は、確立された実験的頭部外傷モデルであるControlled Cortical Impact（CCI）装置を用いて中等症頭部外傷モデルを作成。MDA（脂質酸化ストレス評価）、SOD（抗酸化力評価）、24時間後のBrain Water Content（脳浮腫）、48時間後のEvans Blue漏出量（脳血液関門透過性）を評価した。

結果、有意差には至らなかったものの、運動+頭部外傷群において、MDA上昇、SOD低下、2次性脳損傷増悪の傾向を認めた。今後、運動+頭部外傷群に水素プレコンディショニングを加え、組織学的検討及び行動実験解析も含めた評価を行っていく方針である。

## 5 研究課題：「レーザー誘起衝撃波の脳幹部曝露による致死的小鼠爆傷研究」

（統一研究テーマ：有事・災害時のための研究）



爆傷

### 研究担当者

山村浩史（歯科口腔外科医学研究科）、霧生信明、戸村 哲、川内聡子（生体情報・治療システム研究部門）、佐藤俊一（生体情報・治療システム研究部門）、村上 馨（歯科口腔外科学講座）、横江秀隆（歯科口腔外科学講座）、齋藤大蔵

### 概要

爆傷による1時間以内の死因は、一般に空気塞栓症が多いとされている。また、迷走神経反射に起因すると思われる爆傷肺の呼吸停止および循環不全は即死する致命的傷害に関連するといわれるが、明らかな機序はわかっていない。そこで、爆発に伴う衝撃波による超急性期の致死の機序を明らかにするために、レーザー誘起衝撃波（LISW）を用いて研究を行った。LISW法は部位特異的な損傷を作るのに適しているため、マウスの前頭部、上後頸部・後頭部、胸背部にLISWを照射した。その結果、上後頸部・後頭部に照射されたマウスだけが、他の損傷群と比較して死亡率が著しく高いことが示された。なお、マウスの末梢酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）は、1分未満は有意に低下したが、生き残ったマウスは3分以内に改善した。結論として、上後頸部・後頭部へのLISW曝露は呼吸機能に影響を与え、最も致死的な要因と思われる。上後頸部を防御することで、衝撃波による延髄・脳幹部傷害に関連する超急性期の死亡を減らすことができるかもしれない。

## 6 研究課題：「ブラストチューブを用いた爆傷予防と救命治療に関する研究」

(統一研究テーマ：有事・災害時のための研究)



爆傷

### 研究担当者

齋藤大蔵、関根康雅、霧生信明、稗田太郎（救急部）藤田真敬（特殊環境衛生研究部門）、山村浩司（歯科口腔外科学医学研究科）、玉置 洋（研修管理室）、須藤有希（協力研究員）ほか

### 概要

動物舎で体重約40kgのブタに鎮静・鎮痛薬で麻酔をかけて気管挿管し、さらに大腿動脈にカニューレーションしてバイタルサインを測定したのち、ブタを防衛医学研究センター1階のブラストチューブ研究室内へ搬送した。呼吸は自発呼吸として酸素を投与せず、心電図モニターを装着して爆傷測定室内の台にブタを側臥位で固定し、爆風・衝撃波が前胸部にあたるように設置した。そして、駆動圧3.0MPaでアルミニウム隔膜を破膜して発生させた爆風・衝撃波を、ブタの前胸部正面から曝露させた。防御具は前胸部と後頸部のみを守った試作器第2号（鋼鉄製3kg）を用いて、防御具なしのコントロール群と比較し、その防御効果を検討した。ブタは死亡した時点もしくは受傷3時間後に犠死させて損傷臓器を探索したが、2群間に生存率を含めて損傷状態に大きな相違はなかった。より高性能な防御具と最適なモデルが研究を進める上で必要と考えられた。

なお、本年は防衛装備庁第5開発室と陸上自衛隊装備研究所との共同研究を行い、自衛隊が用いている鉄帽が守る人形の頭部各部位に圧波形を計測するトランスデューサーを装着させて脳を守るための基礎データをとった。ハンモックを米国製のパッドに変えた鉄帽で計測し、さらに形状がやや異なる米国製の鉄棒についても衝撃波の静圧を計測したところ、頭部（特に後頭部の）トランスデューサーで計測されたピーク圧力は米国製の鉄帽が最も低かった。今後も、防衛装備庁と協力して、自衛隊員を護る次世代のヘルメットやチョッキを開発するために、衝撃波および爆風から重要臓器を守る防御具開発を提唱できるように研究を続ける。

## 7 研究課題：「軽症頭部爆傷後の脳細胞代謝変容に関する研究」

(統一研究テーマ：有事・災害時のための研究)



爆傷

### 研究担当者

宮崎裕美（医療工学研究部門）、山村浩史（歯科口腔外科医学研究科）、佐伯孝美（協力研究員）、佐藤泰司（生化学講座）、齋藤大蔵

### 概要

爆風による損傷に対し、軽症例における急性期の見落としにより慢性期に治療困難な高次脳機能障害をきたすことが問題視されている。軽度の衝撃波であっても受傷直後には拡張性脱分極の発生や血液脳関門の透過性亢進が報告されており、活性酸素種による細胞障害が示唆されている。令和4年度は、軽症頭部爆傷による病態機序の根底には、受傷後早期からミトコンドリア機能とグリア細胞の活性変化が関与しているという仮説を立て、受傷後のミトコンドリア動態とグリア細胞の変化について検討した。

小動物用衝撃波管装置を用いて、麻酔下のマウスに1.2MPaで加圧した爆風を曝露し、受傷1、3、7日後に脳組織を採取しミトコンドリア機能制御因子のタンパク質の発現解析を行った。また、グリア細胞の挙動を評価するために、免疫組織染色を行った。対照として爆風の曝露は行わず麻酔処置のみを施した群を作製した。受傷3、7日後にはミトコンドリア電子伝達系複合体とミトコンドリア分裂因子の発現量が低下していた。また、受傷7日後にはミトコンドリア特異的オートファジーが抑制されていた。さらに、時間経過とともに血管周囲には反応性アストロサイトが出現し、それに続き活性型ミクログリアの増加が観察された。以上のことから、反応性アストロサイトや活性型ミクログリアの出現にはミトコンドリアの機能や動態異常が関与している可能性が示唆された。

## 8 研究課題：「重症熱傷による易感染性機序解明とその対策に関する研究」

(統一研究テーマ：有事・災害時のための研究)



重症熱傷

### 研究担当者

宮崎裕美（医療工学研究部門）、木下 学（免疫・微生物学講座）、佐伯孝美（協力研究員）、齋藤大蔵

### 概 要

重症熱傷患者は全身の免疫機能が著しく損なわれ易感染病態となる。医療技術が進歩した近年においても感染の合併率は高く容易に重症化するため、敗血症が原因で死に至る患者が減少しない。これまでに我々は、糖尿病治療薬として臨床で使用されているPPAR $\gamma$ 活性化剤（ピオグリタゾン：PGZ）をマウス重症熱傷モデルに投与すると、過剰な炎症を軽減するとともに、貪食殺菌作用を亢進させ、臓器障害の軽減、さらには受傷後感染による予後を改善することを見出した。今年度は、PGZの投与が熱傷後の感染合併による敗血症を回避する機序について、肝臓のマクロファージに着目し詳細に検討した。肝臓のF4/80highあるいはF4/80lowのマクロファージをそれぞれセルソーターにて分取し、定量的遺伝子発現解析を行ったところ、未治療群と比較してPGZ群では、M2型マクロファージのマーカー（マンノースレセプター、補体レセプター、Ym-1）の遺伝子発現が有意に上昇していた。これらの変化はF4/80highマクロファージにおいてより顕著であった。以上の結果から、PGZは熱傷後の肝臓マクロファージをM2型マクロファージへ分化させ、細菌除去能力に優れ、かつ、炎症を抑制する機能を獲得することによって受傷後の細菌感染による予後を改善する可能性が示唆された。（International Journal of Molecular Sciences, 2022）

## 9 研究課題：「感染抵抗性に優れた皮膚代替物による新しい植皮術の開発研究」

(統一研究テーマ：有事・災害時のための研究)



重症熱傷

### 研究担当者

宮崎裕美（医療工学研究部門）、佐伯孝美（協力研究員）、角井泰之（生体情報・治療システム研究部門）、佐藤俊一（生体情報・治療システム研究部門）、中村伸吾（医療工学研究部門）、齋藤大蔵

### 概要

重症熱傷の受傷後早期は循環動態がきわめて不安定な時期ではあるが、細菌感染の温床となる熱傷壊死組織を徹底的に切除し植皮術を施行することは重要な治療戦略である。早期の手術と同種皮膚移植の組み合わせは合併症の減少や入院期間の短縮などの効果が多数報告されている。一方で、本邦の同種皮膚は欧米に比べ在庫量が希少であり、移植には制限が大きいという事情もある。そこで我々は大阪大学の明石らが開発した短期間で細胞を積層し三次元的な組織体を構築する技術をもとに、ヒト皮膚由来細胞（線維芽細胞、微小血管内皮細胞および表皮角化細胞）を用いて、血管網を備えた真皮表皮一体型である培養皮膚の開発研究を進めている。令和4年度は、マウスを用いて熱傷壊死組織を切除した皮膚欠損部位へ培養皮膚を移植し、治療効果について検討した。

マウス背部に直径15mmのIII度熱傷創を作製し16時間後に壊死組織を筋膜上で切除する熱傷後皮膚欠損モデルに対し、血管網を備えた培養皮膚を移植した。また、比較対象として血管構造を持たない培養皮膚を移植した。移植3日後までは滲出液も多く2群に明確な違いはなかった。しかし、移植14日後の病理組織学的解析によって、血管網を備えた培養皮膚を移植した群では真皮様組織が再構築され、生着も良好であった。一方、対照群では真皮層のコラーゲン量は少なく、ヒト由来の表皮が脱落しマウス由来の表皮によって上皮化していることが示された。

## 10 研究課題：「人工血液による出血性ショック対処」

(統一研究テーマ：有事・災害時のための研究)



多発外傷

### 研究担当者

木下 学（免疫・微生物学講座）、萩沢康介（生理学講座）、大塚由花（産婦人科）、佐々瑠花、齋藤大蔵

### 概要

多発外傷や外科手術時の大量出血には全血輸血が理想である。我々はこれまで出血性ショックに凝固障害を合併した動物モデルにおいて、血小板機能を代替するH12-(ADP)-liposomesと酸素運搬能を代替するHbVを用いてショック病態や凝固障害を改善させ、救命につながることを報告してきた。令和4年度は主として以下の2つについて検討を行った。

(1) 羊水塞栓症からの産科危機的出血を救命する

妊娠末期のウサギに帝王切開で胎仔を取り出し羊水を採取、遠心により血液成分を除去して、



静脈内投与した。羊水投与から15分後に右側の子宮動静脈を切離し自由出血させた。出血開始と同時に以下の輸液投与を行った。①多血小板血漿（PRP）を5分毎に出血量と等量投与した群、②H12-(ADP)-liposomes（1mL/kg）を単回投与後に、血漿（PPP）を5分毎に出血量と等量投与した群、③血漿（PPP）のみ5分毎に出血量と等量投与した群である。出血開始から60分後に結紮止血し、血小板凝集機能や凝固機能とともに血行動態等について比較した。羊水投与により、血小板値は投与前の33%に著減し、Sonoclotによる凝固機能評価（活性化凝固時間）は1.3倍に延長した。子宮静脈からの出血後にPPP投与のみでは止血が出来ずDICに至ったのに対して、H12-(ADP)-liposomes + PPP投与した群はPRP投与群と同様に血小板凝集機能や凝固機能が保持され、半数例は自然止血できた。（論文投稿中）

#### （2）H12-(ADP)-liposomesによるDIC制御

SDラットにLPSを腹腔内投与し、4時間後にH12-(ADP)-liposomesないし生理食塩水を静脈内投与した。生食群ではLPS投与から8-12時間後に、血小板数の低下と活性化凝固時間の延長が認められ、血小板凝集能も10%に低下した。H12-(ADP)-liposomes群では血小板数の減少には変化がないものの、活性化凝固時間の短縮と血小板凝集能の改善(20%)が認められた。H12-(ADP)-liposomes群ではLPS投与6時間後の急性肺傷害スコアが生食群に比し有意に改善していた。それに一致して気管支肺胞洗浄液中の好中球エラストラーゼ活性がH12-(ADP)-liposomes群で生食群に比し有意に低値であった。FACS解析でH12-(ADP)-liposomes群ではCD62P/CD45陽性の血小板白血球複合体の形成が抑制されており、血小板を介した炎症抑制効果が確認された。

## 11 研究課題：「頭部外傷による凝固障害モデルの確立と新規治療法の開発」

（統一研究テーマ：有事・災害時のための研究）



### 研究担当者

佐々瑠花、木下学（免疫・微生物学講座）、萩沢康介（生理学講座）、齋藤大蔵

### 概要

頭部外傷（Traumatic brain injury, TBI）は約35%に凝固障害を引き起こすことが知られている。重症TBIや全身性多発外傷を合併した例ではとくに凝固線溶異常をおこしやすく、死亡率上昇や予後悪化と関連する。本研究ではレーザー誘導衝撃波（laser-induced shock wave, LISW）を頭部に適用したラットのTBIモデルを作成し、外傷性凝固障害発現の有無を検証した。ラットの頭頂部正中からLISWを照射したところ、24時間後には頭蓋内血腫が確認された。受傷前と24時間後の採血では血小板数に変化はなかったが、活性化凝固時間（Activated Clotting Time, ACT）が有意に延長していた。

TBI受傷直後に血小板機能代替リポソームであるH12-(ADP)リポソームを投与することにより、血小板の凝集を促進し、出血局所の止血効果および抗炎症作用を発揮して、TBIによる外傷性凝固障害の進行を予防するとともに出血量を低減して頭蓋内出血を抑制できると想定した。本研究によりTBI後の凝固障害に対するH12-(ADP)リポソームの投与効果が明らかとなれば、従来の治療に代わる迅速な治療法として病院前救護での投与も想定した臨床応用が期待される。

## 12 研究課題：「体幹部出血を長時間制御するための新規 REVOA 研究」

(統一研究テーマ：有事・災害時のための研究)



多発外傷

### 研究担当者

霧生信明、佐々瑠花、山村浩史（歯科口腔外科医学研究科）、稗田太郎（救急部）、藤田真敬（特殊環境衛生研究部門）、齋藤大蔵

### 概要

Battle Fieldにおいて爆傷・銃撃傷によって出血性ショックに陥った重症体幹部外傷患者救命のためには、Definitive therapyが可能なField Hospitalへのより早い搬送が最重要である。米軍は治療までのGolden Timeとして60分を想定しているが、実際はアフガニスタンにおけるRole 2への搬送時間は75分であった。

このような大量出血を一時的に出血を制御するため、現在日常の外傷診療の場においても、大動脈遮断バルーンカテーテル（Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta；REBOA）が使用されている。しかしながら、その最大使用可能時間は約40分間で、それ以上の使用は大動脈遮断に伴う後負荷の上昇により心不全を来し、その使用自体が原因となり死に至ってしまうと考えられている。これではたとえREBOAを使用しても、出血性ショックの負傷患者がField Hospitalへ到達する前に失われてしまうことになる。したがって、REBOAカテーテルの改良あるいは新規カテーテルの開発により、その搬送時間を延長させることを可能とし、いかに負傷者の救命につなげるか、ということが本研究の目的である。

昨年度よりまず豚を用いた出血性ショックモデルの作成を確立した。これに対して実際にREBOAカテーテルを90分間使用したところ、Deflate直後に8例中7例の死亡が確認された。そこで後負荷を軽減するために、ダブルバルンを用いて、出血を制御しつつ腹腔でシャント流を作成するモデル、あるいは対側の大腿動脈からシャント用カテーテルを挿入するなどのモデルを検討したが、いずれも良好な結果は得られなかった。そこで、現在はまず血行遮断部上流の血流をその遮断部下流である大腿動脈にシャントさせ、後負荷を軽減する方法を試みており、3例中2例の生存を確認しており、良好な結果が期待される。今後は薬剤投与（βブロッカー）投与の効果も検討する予定である。

## 13 研究課題：「オキナワキョウチクトウ中毒に関する研究」

(統一研究テーマ：有事・災害時のための研究)



中毒

### 研究担当者

朝比奈はるか、芝野眞喜雄（大阪医科薬科大学）、宮崎裕美（医療工学研究部門）、辻本悟志（沖縄美ら島財団総合研究センター）、戸村 哲、齋藤大蔵

### 概要

ミフクラギ（別名：オキナワキョウチクトウ）*Cerbera manghas* は、南アジア海岸線付近、

日本では奄美以南に自生するキョウチクトウ科の樹木で強心配糖体を含む。特に沖縄では、本種が防潮・防風林として植生されてきたが、県中部でミフクラギを誤食した子供が中毒を起こした経緯があり、ミフクラギの毒性について検証する必要がある。そこで本研究はマウスを用いたミフクラギの中毒に関する研究を行っている。

現在種子を取り出し乾燥したものを均一化し、人道的エンドポイントを設定してICRマウスで急性毒性試験を行い、中毒経過について検討している。それと同時に、マウスに与えた成分の分析も行っている。同濃度投与のマウスのなかでの心筋炎症マーカーの数値は、時間を経るものほど高い値を示す傾向を認めている。引き続き諸条件を設定し、ミフクラギ中毒に関するデータを構築してゆく予定である。

## ○ 研究実績 (2022年～)

- 1 Tsunoi Y, Miyazaki H, Kawauchi S, Akagi T, Akashi M, Saitoh D, Sato S. Viability Improvement of Three-Dimensional Human Skin Substitutes by Photobiomodulation during Cultivation. *Photochem Photobiol.* 2022 Nov;98(6):1464-1470. doi: 10.1111/php.13642. Epub 2022 May 17. PMID: 35532371.
- 2 Yamamura K, Kiri N, Tomura S, Kawauchi S, Murakami K, Sato S, Saitoh D, Yokoe H. The cause of acute lethality of mice exposed to a laser-induced shock wave to the brainstem. *Sci Rep.* 2022 Jun 8;12(1):9490. doi: 10.1038/s41598-022-13826-6. PMID: 35676447; PMCID: PMC9177849.
- 3 Miyazaki H, Kinoshita M, Nakashima H, Nakamura S, Saitoh D. Pioglitazone Modifies Kupffer Cell Function and Protects against Escherichia coli-Induced Bacteremia in Burned Mice. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 22;23(21):12746. doi: 10.3390/ijms232112746. PMID: 36361535; PMCID: PMC9657905.
- 4 Wada T, Shiraishi A, Gando S, Kabata D, Yamakawa K, Fujishima S, Saitoh D, Kushimoto S, Ogura H, Abe T, Mayumi T, Otomo Y. Association of antithrombin with development of trauma-induced disseminated intravascular coagulation and outcomes. *Front Immunol.* 2022 Dec 9;13:1026163. doi: 10.3389/fimmu.2022.1026163. PMID: 36569855; PMCID: PMC9788110.
- 5 Hagsawa K, Kinoshita M, Takeoka S, Ishida O, Ichiki Y, Saitoh D, Hotta M, Takikawa M, Torres Filho IP, Morimoto Y. H12-(ADP)-liposomes for hemorrhagic shock in thrombocytopenia: Mesenteric artery injury model in rabbits. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022 Feb 15;6(2):e12659. doi: 10.1002/rth2.12659. PMID: 35224415; PMCID: PMC8847883.
- 6 Kiyozumi T, Ishigami N, Tatsushima D, Araki Y, Sekine Y, Saitoh D. Development of virtual reality content for learning Japan Prehospital Trauma Evaluation and Care initial assessment procedures. *Acute Med Surg.* 2022 May 7;9(1):e755. doi: 10.1002/ams2.755. PMID: 35572049; PMCID: PMC9077464.
- 7 Umemura Y, Abe T, Ogura H, Fujishima S, Kushimoto S, Shiraishi A, Saitoh D, Mayumi T, Otomo Y, Hifumi T, Hagiwara A, Takuma K, Yamakawa K, Shiino Y, Nakada TA,

- Tarui T, Okamoto K, Kotani J, Sakamoto Y, Sasaki J, Shiraishi SI, Tsuruta R, Masuno T, Takeyama N, Yamashita N, Ikeda H, Ueyama M, Gando S. Hour-1 bundle adherence was associated with reduction of in-hospital mortality among patients with sepsis in Japan. *PLoS One*. 2022 Feb 14;17(2):e0263936. doi: 10.1371/journal.pone.0263936. PMID: 35157744; PMCID: PMC8843226.
- 8 Wada T, Yamakawa K, Kabata D, Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Saitoh D, Kushimoto S, Fujishima S, Mayumi T, Hifumi T, Shiino Y, Nakada TA, Tarui T, Otomo Y, Okamoto K, Umemura Y, Kotani J, Sakamoto Y, Sasaki J, Shiraishi SI, Takuma K, Tsuruta R, Hagiwara A, Masuno T, Takeyama N, Yamashita N, Ikeda H, Ueyama M, Fujimi S, Gando S. Age-related differences in the survival benefit of the administration of antithrombin, recombinant human thrombomodulin, or their combination in sepsis. *Sci Rep*. 2022 Jun 3;12(1):9304. doi: 10.1038/s41598-022-13346-3. PMID: 35660774; PMCID: PMC9166729.
  - 9 Kiyozumi T, Ishigami N, Tatsushima D, Araki Y, Yoshimura Y, Saitoh D. Instructor Development Workshops for Advanced Life Support Training Courses Held in a Fully Virtual Space: Observational Study. *JMIR Serious Games*. 2022 Jun 29;10(2):e38952. doi: 10.2196/38952. PMID: 35767318; PMCID: PMC9280467.
  - 10 Gando S, Shiraishi A, Wada T, Yamakawa K, Fujishima S, Saitoh D, Kushimoto S, Ogura H, Abe T, Mayumi T, Sasaki J, Kotani J, Takeyama N, Tsuruta R, Takuma K, Shiraishi SI, Shiino Y, Nakada TA, Okamoto K, Sakamoto Y, Hagiwara A, Fujimi S, Umemura Y, Otomo Y; JAAM FORECAST TRAUMA Study Group. Effects of tranexamic acid on coagulofibrinolytic markers during the early stage of severe trauma: A propensity score-matched analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Aug 12;101(32):e29711. doi: 10.1097/MD.00000000000029711. PMID: 35960088; PMCID: PMC9371565.
  - 11 Sekine Y, Saitoh D, Terayama T, Nakamura T, Nemoto M. The survival rate of patients with burns induced by explosions was significantly higher than that of common burn cases: A nationwide observational study using the Japan Trauma Data Bank. *Burns*. 2022 Aug 22:S0305-4179(22)00203-0. doi: 10.1016/j.burns.2022.08.001. Epub ahead of print. PMID: 36058755.
  - 12 Kiyozumi T, Saitoh D, Ogura T, Morino K, Takeda T, Narumi A, Hashimoto I, Sasaki J, Sakurai H. Impact of COVID-19 pandemic on the care of severe burns in Japan: Repeated survey of specialized burn care facilities. *Burns*. 2022 Jun 24:S0305-4179(22)00163-2. doi: 10.1016/j.burns.2022.06.012. Epub ahead of print. PMID: 35787968; PMCID: PMC9225939.
  - 13 Tsunoi Y, Sato N, Nishidate I, Ichihashi F, Saitoh D, Sato S. Burn depth assessment by dual-wavelength light emitting diodes-excited photoacoustic imaging in rats. *Wound Repair Regen*. 2023 Jan;31(1):69-76. doi: 10.1111/wrr.13056. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36177703.
  - 14 Nishii K, Satoh Y, Higashi T, Matsui T, Ishizuka T, Kashitani M, Saitoh D, Kobayashi Y. Evans blue and FITC-dextran double labeling reveals precise sequence of vascular

leakage and glial responses after exposure to mild-level blast-associated shock waves. J Neurotrauma. 2023 Jan 21. doi: 10.1089/neu.2022.0155. Epub ahead of print. PMID: 36680750.