

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K11064

研究課題名(和文) 組織因子とオートファジーに着目したNET抑制による敗血症の新たな病態の解明

研究課題名(英文) Pathologic elucidation of sepsis by suppressing NET formation: focus on tissue factor and autophagy

研究代表者

下村 泰代 (SHIMOMURA, Yasuyo)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授

研究者番号：80534031

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)：対象としたICU入室重症患者の約80%に好中球でAutophagyの活性と病態の改善を認め、Autophagyが活性化に伴い病態改善が期待できることが予測された。
LPS誘導型敗血症モデルマウスでは、臨床とは乖離がないよう、LPS投与後にDIC治療薬rTMを投与する(後投与)方法を起用した。LPS投与72時間後の生存率は、rTM後投与群では50%から100%に改善するが、これには、rTM後投与による血中サイトカイン濃度の上昇抑制と、各種臓器でのNETs形成抑制が関与していることが示唆された。本研究成果は、国際雑誌13本、和文2本に掲載され、国際学会4回を含む計22回学会発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症は感染を要因に臓器障害が起こり、呼吸や循環に異常をきたして、死に至る場合もあるため、集中治療室(ICU)での全身管理と治療が必要になる。通常は感染で生命の危機にさらされることはなく、敗血症の重症化には過剰な免疫反応が原因と言われているが、その機序や治療法はまだ未知なことが多い。本研究では、敗血症DICの治療薬で抗凝固作用を有するトロンボモジュリンに、敗血症時の過剰な免疫反応の一つであるサイトカインの異常産生やNETs形成の抑制効果があることを示した。敗血症における免疫機序の一端を本研究で解明できたことは、治療法の今後の発展につながることを期待され、学術的・社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Activity of Autophagy with neutrophils and pathologic improvement in approximately 80% of patients with ICU admission serious case were observed, and it was predicted that activation of Autophagy could be expected to improve the condition.
We used the LPS-induced murine septic shock model, rTM was administered after the LPS injection (rTM group) so that there was not estrangement with the clinical practice. The survival rate 72 hours after the LPS administration was improved from 50% to 100% in rTM group. In the rTM group, blood cytokine levels did not increase and NETs formation was reduced in various organs. These results suggest that rTM improved survival in LPS-induced sepsis model mice due to cytokine storm suppression and inhibition of NETs formation in various organs. Those data supported of publication (13 of international journals and 2 of Japanese journal), and the meeting presentation of 22 times (including 4 times of international societies).

研究分野：免疫

キーワード：敗血症 NETs Autophagy 多臓器不全 DIC

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

敗血症は世界では年間2~3千万人、本邦でも年間38万人が罹患している。死亡率は約30%と高く、世界的な問題と認識されている。

敗血症では、血管内皮傷害や好中球の活性化による炎症と、血小板や多種の凝固因子の活性化による凝固という免疫応答が全身性に蔓延し、多臓器不全(MOF: multiple organ failure)や播種性血管内凝固症候群(DIC: disseminated intravascular coagulation)へと移行する。

このように免疫応答が過剰かつ急速に発展することが、敗血症治療を困難にしている。そのため、2016年敗血症の新定義では臓器障害が重視され、早期診断のため臓器障害の程度を示す指標であるSOFA(Sequential Organ Failure Assessment)スコアの簡便版(quick SOFAスコア)が導入され、早期治療に期待が持たれている。

近年、好中球の新たな機能であるNETs(好中球細胞外トラップ: neutrophil extracellular traps)が発見された。NETsは、NecrosisやApoptosisとは異なった好中球特有の細胞死であるNETosisにより、細胞内から網目状の構造物を放出する。NETsは感染局所においては重要な自然免疫反応であり、病原体を補足・殺菌すると同時に、病原体が全身に広がるのを防ぐ。しかし、過剰なNETs形成は、血管内皮細胞傷害や血栓形成を助長し、非感染部位の多臓器にまで波及する。これがMOFやDICの要因になると考えられている。敗血症では、過剰なNETs形成により血管内皮細胞傷害と血栓形成を介し、臓器障害や凝固異常を引き起こしていることが考えられる。

最近、血管内皮細胞の膜上に存在する抗凝固因子であるトロンボモジュリン(TM)の血管内皮の保護作用が注目されている。

2. 研究の目的

私たちは血管内皮に存在するトロンボモジュリン(TM)の遺伝子組み換え製剤を使用して、TMによるNET形成の抑制効果を発見した(Shimomura Y, Nishida O, et al. J Intensive Care. 2016)。この実績をもとに、TMによるNET形成抑制機序を解明することが研究目的である。敗血症性DICでは、炎症性サイトカインやLPSなどの作用により、単球/マクロファージや血管内皮からTF(組織因子)が放出されることや、炎症局所に浸潤した好中球が細胞死によりTFを放出することが報告された。このことから、好中球由来のTF(nTF: neutrophil tissue factor)が、NETosisや敗血症の進行に関与していることが示唆される。また最近、NETs形成には好中球のAutophagyが必須であるという報告がされた。以上のことから、TMによるNETs抑制機序において、TFやAutophagyが影響を及ぼしている可能性がある。

3. 研究の方法

3.1 マウスモデル

6~8週齢の雌C57BL/6J Jmsマウスを使用した。rTM(ART-123)は、旭化成ファーマ株式会社より研究用に提供された。マウスに10 mg/kgのLPS(大腸菌0111, 125-05201)を腹腔内(i.p.)投与した。LPS投与の1時間後にrTM(6 mg/kg/日)をi.p.(rTM group)または生理食塩水(non-rTM group)を投与した。対照として、LPSおよびrTMの代わりに等量の生理食塩水を投与した(Control)。生存期間は最大7日間モニターした。LPSまたは生理食塩水を8時間または36時間投与した後、マウスに麻酔をし、血液、肺、および肝臓のサンプルを収集した。敗血症性ショックマウスは、臨床的敗血症症状(嗜眠、食物と水への関心の低下、および猫背姿勢)を示した。

3.2 ICU入室患者

対象は、藤田医科大学病院ICUに入室し、5日以上人工呼吸管理となった重症患者。ICU入室2日目、7日目に動脈血より採取した。

調査項目は、ICU入室時、ICU入室後5日、5日以降退室までに動脈採血により得られた血液より、オートファジー関連指標(LC3I, LC3II, p62/SQSTM1, Atg12, Atg16, beclin-1, LAMPS)を測定した。重症度の評価はAPACHE IIスコア、SOFAを利用した。

3.3 倫理

マウスは藤田医科大学の動物管理および使用委員会によって承認された(許可番号AP16088)。

ヒトは藤田医科大学の医学研究倫理審査委員会にて承認された(承認番号HM18-427)。

3.4 肺と肝臓、腎臓の免疫蛍光染色

マウスの肺、腎、肝臓組織の凍結ブロックを切片化し、一次抗体は抗ミエロペルオキシダーゼ(MPO; ab45977)およびヒストンH2A.X抗体(sc-54607)を使用。各種一次抗体に対応する二次抗体で反応させた。DNAは4',6-diamidino-2-phenylindole(DAPI; D1306 Life Technologies, Carlsbad, CA, USA)で検出した。試料は、共焦点レーザー走査型顕微鏡(LSM710, Carl Zeiss, Oberkochen, Germany)を用いて観察した。(詳細はInt J Mol Sci. 2021 May 6;22(9):4933で報告済)

3.5 マウスの肝臓の共焦点レーザー走査型顕微鏡と走査型電子顕微鏡(SEM)

マウスの肝臓切片化し、一次抗体は抗MPOおよびヒストンH2A.X抗体を使用し、各種一次抗体に対応する二次抗体で反応させた後SEM(S-4000, Hitachi, Tokyo, Japan)で観察した。共焦点

レーザー走査顕微鏡画像とSEM画像は、イメージングソフトウェア(Adobe Photoshop CS5.1, Adobe Systems, San Jose, CA, USA)を使用して画像を結合処理した。(詳細は Int J Mol Sci. 2021 May 6;22(9):4933 で報告済)

3. 6 サイトカインの測定

マウスの血清をサイトメトリービーズアレイ(CBA)マウス炎症キット(BD Bio-sciences)で、血清中のインターロイキン-1 β (IL-1 β)、インターロイキン-6(IL-6)、腫瘍壊死因子- α (TNF- α)、マクロファージ走化性タンパク質-1(MCP-1)、およびインターロイキン-10(IL-10)レベルを測定した。(詳細は Int J Mol Sci. 2021 May 6;22(9):4933 で報告済)

3. 7 オートファジーの測定

ヒト末梢血を赤血球溶解処理後に、PBS で洗浄した。DAPGreen working solution (DOJINDO LABORATORIES, kumamoto, Japan)で培養後、フローサイトメトリーで測定した。

3. 8 ヒト好中球におけるTF または Autophagy によるNETs の測定

ヒト好中球を抹消血から Polymorphprep で精製し、LPS (0.2 μ g/ml) で刺激し、TF 拮抗薬 IgG1 mouse anti-human TF mAb (American Diagnostica)または Autophagy の拮抗薬 3-methyladenine (3-MA) (Calbiochem) を添加。37 $^{\circ}$ C、5% CO $_2$ で 1 時間培養後、NETs 形成を確認した。

4. 研究成果

4. 1. LPS 誘発マウス敗血症性ショックモデルにおける生存率に対する rTM 投与の影響

72 時間後の rTM group または non-rTM group におけるマウスの生存率を Figure 1 に示す。non-rTM group のマウスは LPS 投与後 24 時間で死亡し始め、72 時間後に死亡率は 50%に達したのに対し、rTM group のマウスは rTM 投与後 72 時間生存した。

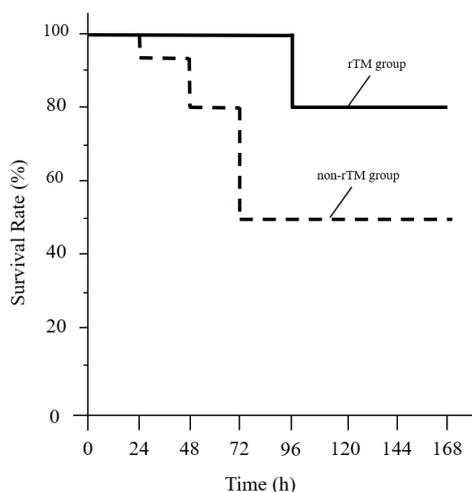


Figure 1. LPS 誘発マウス敗血症性ショックモデルにおける生存に対する rTM の影響
LPS の腹腔投与(non-rTM group)。rTM は、LPS 投与の 1 時間後に投与された(rTM group)。non-rTM(n = 20)および rTM group (n = 10) の生存を最大 7 日間モニターした。p < 0.05。

4. 2. LPS 誘発マウス敗血症性ショックモデルにおける臓器の NET 形成に及ぼす rTM 投与の影響

LPS 誘発マウス敗血症性ショックモデルへの rTM 投与 8 時間後の肺、腎臓および肝臓内の NETs の形成を確認するために、免疫蛍光染色を行った (Figure. 2)。NET は、MPO (緑) および細胞外ヒストン (赤) と共局在する好中球成分によって同定することができる。Control では、これらの 3 種の臓器内に NET 形成は認めなかった (Fig. 2A, B, C) が、non-rTM 群ではヒストン (赤) と MPO (緑) が存在し、3 種の臓器に NET が形成された (2D, E, F)。rTM 群では、肺と肝臓では non-rTM 群よりもヒストンと MPO の発現が低く (Fig. 2G, I)、NET 形成が抑制されていることが確認された。しかし、腎臓では NET 形成が抑制されなかった (Fig. 2H)。

4. 3. LPS 誘発マウス敗血症性ショックモデルの肝臓における NET 形態の評価

LPS 誘発マウス敗血症性ショックモデルから肝を採取し、NET 形成を免疫蛍光染色で確認した (Fig. 3a, b)。NET 網状構造の形態を観察するために、免疫蛍光染色後に画像化されたのと同じ部位を走査型電子顕微鏡 (SEM) で検討した (Fig. 3c)。共焦点蛍光顕微鏡と SEM の両方の画像を Merge し、3 次元 NET 網状構造にヒストンと MPO 顆粒の存在を確認した (図 3d)。

4. 4. LPS 誘発マウス敗血症性ショックモデルにおける血中サイトカイン濃度の推定

LPS 誘発マウス敗血症性ショックモデルへの rTM 投与後 36 時間の血清サイトカインレベルの変化を、サイトメトリービーズアレイ (CBA) を用いて測定した。non-rTM 群の結果は以下の通りであった: インターロイキン (IL)-1 β : 12.92 pg/mL; IL-6: 1307.88 pg/mL; 腫瘍壊死因子 (TNF)- α : 45.99 pg / mL; マクロファージ走化性タンパク質 (MCP-1): 1634.53 pg/mL; および IL-10: 34.98 pg / mL。rTM 群の結果は以下の通りであった: IL-1 β : 0.00 pg/mL; IL-6: 25.30 pg/mL; TNF- α : 6.70 pg/mL; MCP-1: 365.50 pg/mL; および IL-10: 15.05 pg / mL。したがって、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MCP-1、および IL-10 の血中濃度は、LPS 投与で上昇したが、IL-1 β のレベルは、rTM の阻害効果を評価するには低すぎた。rTM の投与は、IL-1 β を除くすべてのサイトカインのレベルの上昇を抑えることができた。(Fig4)。

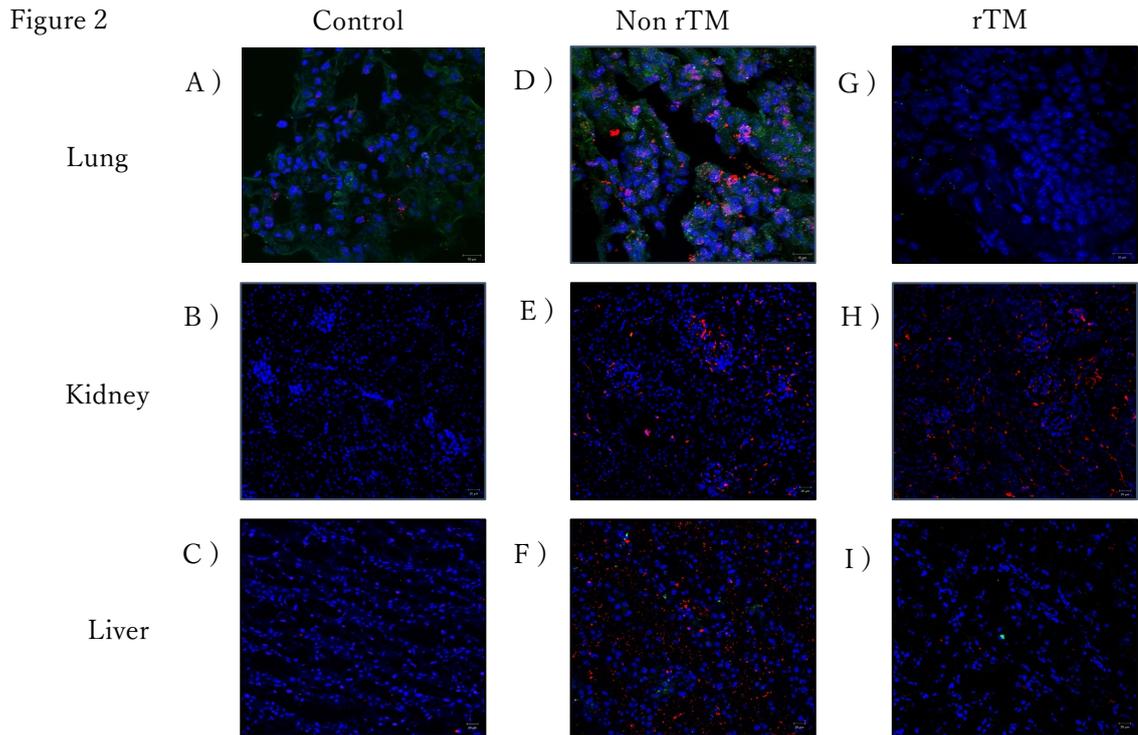


Figure 2

LPS 腹腔内投与の 1 時間後に生理食塩水を投与した群に (non-rTM group) と rTM を投与した群 (rTM group)。対照として、LPS および rTM の代わりに生理食塩水を投与 (Control)。DAPI (青)、MPO (緑)、ヒストン H2A. X (赤)。

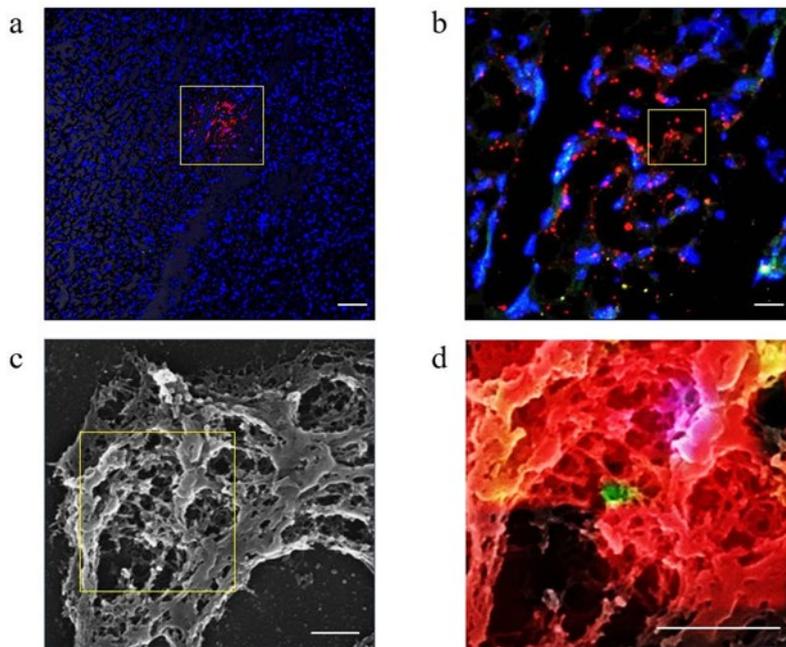


Fig. 3. 共焦点顕微鏡と SEM 画像を用いた肝臓での NETs 形成の確認。

生理食塩水を LPS 投与の 1 時間後に LPS 誘発性敗血症性ショックモデルマウスに投与し、8 時間後に共焦点顕微鏡および走査型電子顕微鏡 (SEM) を用いて肝臓を観察。MPO (緑色)、ヒストン H2AX (赤)、核 DAPI (青)。(a) 3 つのカラーの Merge 画像倍率: $\times 100$; スケールバー = $20 \mu\text{m}$ 。(b) 倍率: $\times 400$; スケールバー = $80 \mu\text{m}$ 。

(c) 切片を金パラジウムでスパッタコーティングし、共焦点顕微鏡後に SEM を用いて観察。倍率: $\times 7000$; スケールバー = $2 \mu\text{m}$ 。(d) SEM 画像と共焦点画像の Merge 倍率: $\times 7000$; スケールバー = 250nm 。黄色のボックスは拡大部を示す。

Figure 4

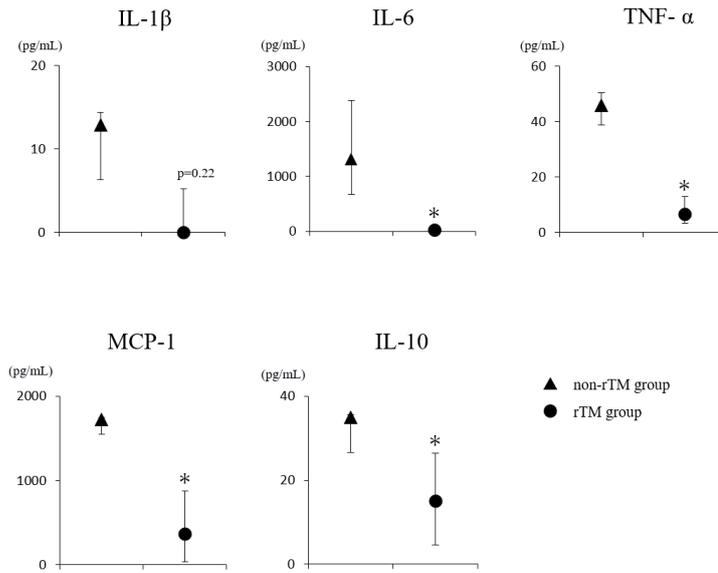


Fig 4. 血清サイトカインレベルに対する rTM の影響

LPS の腹腔内投与群 (non-rTM 群) と LPS 投与の 1 時間後に rTM を投与された (rTM 群) とで比較。LPS 投与の 36 時間後の血清中サイトカイン値を測定。中央値±四分位範囲 (IQR)、非 rTM グループと rTM グループの間で比較 (マン・ホイットニー U 検定)。* $p < 0.05$ ▲ = non-rTM 群 (n=5)、● = rTM 群 (n=5)。

4. 5. 集中治療室の重症患者を対象に、好中球の Autophagy の発現の検討

入室 48 時間後、7 日後に採血し、測定は Autophagy 検出キットを用い、フローサイトメトリーで蛍光シグナルを検証した。

対象患者 16 名のうち 13 例に Autophagy の活性を認めた。興味深いことは、この 13 例に関しては病態の改善傾向を認めたことである。これまでの報告では、重症患者では Autophagy 活性は不活性しているとあるが、今回の結果から、病態急性期における Autophagy の活動が一過性に抑制されても、Autophagy が活性化してれば病態改善が期待できることが予測された。

4. 6 ヒト好中球における TF または Autophagy による NETs 形成の検討

ヒト好中球の LPS 刺激培養において、TF や Autophagy の拮抗薬を添加して、NETs 形成やサイトカイン産生にどのような影響を与えるか検討した。ヒト好中球を抹消血から Polymorphprep で精製し、好中球 5×10^4 個に LPS ($0.2 \mu\text{g/ml}$) で刺激を与え、TF 拮抗薬 IgG1 mouse anti-human TF mAb (American Diagnostica) または Autophagy の拮抗薬 3-methyladenine (3-MA) (Calbiochem) を添加。37°C、5% CO₂ で 1 時間培養後、NETs 形成を確認した。この実験系では、TF 拮抗薬、Autophagy の拮抗薬とも NETs 形成がうまく確認できず、信頼性、再現性のある結果は得られなかった。

まとめ

敗血症性 DIC の病態悪化の原因の一つにサイトカインストームや多臓器不全がある。rTM 群では血中サイトカイン濃度は上昇することなく、また、肺と肝臓において NETs 形成は抑えられた。腎臓では NETs 形成を抑えることができず、これは今後の検討課題である。これらの結果から LPS 誘導型敗血症モデルマウスにおける rTM による生存率改善には、サイトカインストームの抑制と肺と肝臓での NETs 形成抑制効果によることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Sawada K, Shimomura Y, Hasegawa D, Harada T, Nakamura T, Kuriyama N, Hara H, Komura H, Nishida O.	4. 巻 9
2. 論文標題 Association of circulating histone H3 and high mobility group box 1 levels with postoperative prognostic indicators in intensive care unit patients: a single-center observational study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Fujita Medical Journal	6. 最初と最後の頁 95 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20407/fmj.2022-008	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 Harada T, Shimomura Y, Nishida O, Maeda M, Kato Y, Nakamura T, Kuriyama N, Komura H.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Effects of recombinant human soluble thrombomodulin on neutrophil extracellular traps in the kidney of a mouse model of endotoxin shock.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Fujita Medical Journal	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20407/fmj.2022-026	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 Kato Yu, Nishida Osamu, Kuriyama Naohide, Nakamura Tomoyuki, Kawaji Takahiro, Onouchi Takanori, Hasegawa Daisuke, Shimomura Yasuyo	4. 巻 22
2. 論文標題 Effects of Thrombomodulin in Reducing Lethality and Suppressing Neutrophil Extracellular Trap Formation in the Lungs and Liver in a Lipopolysaccharide-Induced Murine Septic Shock Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4933 ~ 4933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22094933	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 Hasegawa Daisuke, Nishida Kazuki, Kawaji Takahiro, Hara Yoshitaka, Shimomura Yasuyo, Moriyama Kazuhiro, Niimi Daisuke, Kuriyama Naohide, Shintani Ayumi, Komura Hidefumi, Nishida Osamu	4. 巻 10
2. 論文標題 Impact of Blood Type O on Mortality of Sepsis Patients: A Multicenter Retrospective Observational Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 826 ~ 826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10100826	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 Kuriyama Naohide, Matsumoto Kana, Morita Kunihiko, Shimomura Yasuyo, Hara Yoshitaka, Hasegawa Daisuke, Nakamura Tomoyuki, Yamashita Chizuru, Kato Yu, Komura Hidefumi, Nishida Osamu	4. 巻 24
2. 論文標題 Nafamostat mesilate inhibits linezolid metabolism via its antioxidant effects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 499 ~ 502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.13545	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 Moriyama Kazuhiro, Kato Yu, Hasegawa Daisuke, Kurimoto Yasuyoshi, Kawaji Takahiro, Nakamura Tomoyuki, Kuriyama Naohide, Shimomura Yasuyo, Nishida Osamu	4. 巻 23
2. 論文標題 Involvement of ionic interactions in cytokine adsorption of polyethyleneimine-coated polyacrylonitrile and polymethyl methacrylate membranes in vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 240 ~ 246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-020-01173-0	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 Nakamura Tomoyuki, Moriyama Kazuhiro, Shimomura Yasuyo, Kato Yu, Kuriyama Naohide, Hara Yoshitaka, Yamada Shingo, Nishida Osamu	4. 巻 25
2. 論文標題 Adsorption kinetics of high mobility group box 1 protein in a polyacrylonitrile hemofiltration membrane	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 66 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.13489	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 栗山直英、川治崇泰、長谷川大祐、加藤由布、下村泰代、森山和広、西田修	4. 巻 44
2. 論文標題 敗血症における血中マイクロRNAの経時的変化	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 藤田学園医会誌	6. 最初と最後の頁 41-44
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Daisuke, Nishida Kazuki, Hara Yoshitaka, Kawaji Takahiro, Moriyama Kazuhiro, Shimomura Yasuyo, Niimi Daisuke, Komura Hidefumi, Nishida Osamu	4. 巻 7
2. 論文標題 Differential effect of lactate in predicting mortality in septic patients with or without disseminated intravascular coagulation: a multicenter, retrospective, observational study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Intensive Care	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40560-019-0389-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 Yasuyoshi Kurimoto, Yasuyo Shimomura, Kazuhiro Moriyama, Tomoyuki Nakamura, Naohide Kuriyama, Yoshitaka Hara, Hidefumi Komura, Daisuke Hasegawa, Takahiro Kawaji, Osamu Nishida	4. 巻 6
2. 論文標題 Suppressive effects of the neutrophil elastase inhibitor sivelestat sodium hydrate on interleukin-1 production in lipopolysaccharide-stimulated porcine whole blood	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Fujita Medical Journal	6. 最初と最後の頁 12-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20407/fmj.2019-002	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 Hiraiwa Toshihisa, Moriyama Kazuhiro, Matsumoto Kana, Shimomura Yasuyo, Kato Yu, Yamashita Chizuru, Hara Yoshitaka, Kawaji Takahiro, Kurimoto Yasuyoshi, Nakamura Tomoyuki, Kuriyama Naohide, Shibata Junpei, Komura Hidefumi, Morita Kunihiko, Nishida Osamu	4. 巻 3
2. 論文標題 In vitro Evaluation of Linezolid and Doripenem Clearance with Different Hemofilters	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Purification	6. 最初と最後の頁 295-301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000504039	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 Kawaji Takahiro, Sakai Toshikazu, Moriyama Kazuhiro, Hara Yoshitaka, Nakamura Tomoyuki, Kuriyama Naohide, Shimomura Yasuyo, Kato Yu, Komura Hidefumi, Yamashita Chizuru, Kurimoto Yasuyoshi, Hasegawa Daisuke, Nishida Osamu	4. 巻 22
2. 論文標題 Influence of Blood Purification and Differential Injection Sites of Cold Saline on Transpulmonary Thermodilution Values	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 290 ~ 294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.12696	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 Yamashita Chizuru, Moriyama Kazuhiro, Hasegawa Daisuke, Kato Yu, Sakai Toshikazu, Kawaji Takahiro, Shimomura Yasuyo, Kurimoto Yasuyoshi, Nagata Mariko, Nishida Osamu	4. 巻 46
2. 論文標題 In Vitro Study of Endotoxin Adsorption by a Polymyxin B-Immobilized Fiber Column	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood Purification	6. 最初と最後の頁 269 ~ 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000489920	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 Yamashita Chizuru, Moriyama Kazuhiro, Hasegawa Daisuke, Hara Yoshitaka, Kuriyama Naohide, Nakamura Tomoyuki, Shibata Junpei, Komura Hidefumi, Nishida Osamu	4. 巻 196
2. 論文標題 Evidence and Perspectives on the Use of Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Hemoperfusion among Critically Ill Patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Contributions to Nephrology	6. 最初と最後の頁 215 ~ 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000485725	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 下村 泰代, 西田 修	4. 巻 7
2. 論文標題 NETs 形成とトロンボモジュリン	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Thrombosis Medicine	6. 最初と最後の頁 191-195
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 無
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22件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 平岩歳久、森山和広、松元加奈、中村智之、栗山直英、下村泰代、幸村英文、山下千鶴、山田成樹、西田修
2. 発表標題 In vitro実験におけるアムホテリシンBリポソーム製剤の血液濾過膜への吸着評価
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 澤田健、長谷川大祐、藤原凌、鈴木紳也、下村泰代、西田修
2. 発表標題 当施設ICUの術後患者におけるヒストンH3、HMGB1の血中濃度と重症度、予後との比較検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下村泰代
2. 発表標題 集中治療医学におけるImmunothrombosis（免疫血栓）とトロンボモジュリンの役割
3. 学会等名 日本集中治療医学会第5回東海北陸支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下村泰代
2. 発表標題 第48回日本集中治療医学会学術集会
3. 学会等名 集中治療医学におけるImmunothrombosisとThrombomodulinの役割（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamashita C, Moriyama K, Hasegawa D, Kawaji T, Kuriyama N, Nakamura T, Shimomura Y, Suzuki S, Kato Y, Nishida O.
2. 発表標題 Does the endotoxin adsorption of pmx column saturate in 2hours? -preliminary study
3. 学会等名 40th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下村 泰代
2. 発表標題 敗血症性DICとNETs
3. 学会等名 第3回DICセミナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下村 泰代
2. 発表標題 集中治療医学におけるImmunothrombosisとThrombomodulinの役割
3. 学会等名 第48回日本集中治療医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村松恵多、松尾浩一郎、河合佑亮、矢田部智昭、池田真弓、原嘉孝、下村泰代、山下千鶴、幸村英文、西田修
2. 発表標題 ICUでの口腔ケアの研究と臨床実践
3. 学会等名 第48回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naohide Kuriyama, Osamu Nishida, Yasuyo Shimomura, Yu Kato.
2. 発表標題 Nafamostat mesylate inhibition of LZD metabolism via its antioxidant effects
3. 学会等名 The 40th Annual Meeting of Japanese Society for Apheresis, (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下村泰代
2. 発表標題 敗血症性DICにおける NETs 形成の検討
3. 学会等名 第33回日本Shock学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下村泰代
2. 発表標題 敗血症性 DIC における NETs 形成の検討
3. 学会等名 第12回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下村泰代
2. 発表標題 敗血症性DICにおける Immunothrombosis
3. 学会等名 消化器疾患セミナー in Kyoto (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川治崇泰、原嘉孝、加藤由布、原田達彦、栗本恭好、長谷川大祐、下村泰代、西田修
2. 発表標題 血液浄化施行時の心拍出量測定値（経肺熱希釈法）低下は返血温度の低下が原因であった
3. 学会等名 第29回日本急性血液浄化学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森山和広、加藤由布、長谷川大祐、川治崇泰、下村泰代、西田修
2. 発表標題 Cytokine-adsorbing hemofiltersによるサイトカイン吸着特性
3. 学会等名 第29回日本急性血液浄化学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原嘉孝、森山和広、加藤由布、栗本恭好、長谷川大祐、下村泰代、西田修
2. 発表標題 免疫制御血液浄化システムの臨床応用に向けての取り組み
3. 学会等名 第29回日本急性血液浄化学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daisuke Hasegawa, Naohide Kuriyama, Yoshitaka Hara, Yasuyo Shimomura, Tomoyuki Nakamura, Junpei Shibata, Kazuhiro Moriyama, Hidefumi Komura, Osamu Nishida.
2. 発表標題 The Impact of Blood Type O on Mortality of Septic Patients: A Retrospective Observational Study
3. 学会等名 Society of Critical Care Medicine 48th Critical Care Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yu Kato, Yasuyo Shimomura, Takanori Onouchi, Takahiro Kawaji, Daisuke Hasegawa, Yasuyoshi Kurimoto, Kazuhiro Moriyama, Osamu Nishida.
2. 発表標題 Effects of Recombinant Human Thrombomodulin on NET Formation in Organs of Septic Mice
3. 学会等名 Society of Critical Care Medicine 48th Critical Care Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下村泰代
2. 発表標題 敗血症性DICと好中球の機能
3. 学会等名 救命救急センター感染症講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下村泰代
2. 発表標題 DIC基礎的病態とATの作用
3. 学会等名 侵襲制御医学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原 嘉孝、森山 和広、酒井 俊和、加藤 由布、勝田 賢、磯部 恵里、竹田 彩香、山添 泰佳、中村 藍、柳 明男、小松 聖史、河田 耕太郎、下村 泰代、西田 修
2. 発表標題 重症病態における顆粒球除去カラムの可能性～我々の知見および海外の動向を含めて～
3. 学会等名 第28回日本急性血液浄化学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下村 泰代
2. 発表標題 免疫から考える敗血症性DIC治療
3. 学会等名 浜松感染症DICセミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下村 泰代
2. 発表標題 敗血症治療における Immunothrombosis
3. 学会等名 消化器疾患セミナー in Kyoto（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	西田 修 (NISHIDA Osamu) (20208185)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	

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