

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 12 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22592027

研究課題名（和文） 熱傷後の複合免疫不全病態の解析とその対策

研究課題名（英文） Mechanical analyses and treatment of immunodeficiency following burn injury

研究代表者

木下 学 (Kinoshita Manabu)

防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・准教授

研究者番号：70531391

研究成果の概要（和文）：

熱傷後は細胞性免疫や液性免疫だけでなく Kupffer 細胞や好中球も機能不全に陥る複合免疫不全の病態を呈していた。IL-18 は頻回投与で熱傷後の NK 細胞機能を活性化し、Kupffer 細胞や好中球の貪食能や殺菌活性も亢進させ、MRSA などの熱傷後感染の予後を改善した。IL-18 は肝で貪食能旺盛な CD68 陽性 Kupffer 細胞の熱傷後の減少を改善し、炎症性サイトカインを主に産生する CD11b 陽性 Kupffer 細胞の熱傷後の増加を逆に抑制、熱傷後感染時の肝での菌クリアランスを有利に導いた。

研究成果の概要（英文）：

Severely burn-injured hosts are known to be highly susceptible to bacterial infections/sepsis, and their outcomes become extremely poor due to infectious complications. Their host defense systems against infections, such as Th1-mediated cellular immunity, Th2-mediated humoral immunity and neutrophil-mediated immunity, are severely and multifactorially impaired. Multiple IL-18 injections can effectively restore these impaired immune responses in the immunocompromised mice receiving severe burn injury, thus improving their survival after bacterial infections. IL-18 therapy also restored burn injury-induced phenotypic alteration of Kupffer cells, namely increasing CD68+ Kupffer cells but decreasing CD11b+ Kupffer cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	0	1,300,000
2011 年度	1,100,000	0	1,100,000
2012 年度	1,100,000	0	1,100,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	0	3,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：熱傷、複合免疫不全、好中球、クッパー細胞、熱傷後感染、IL-18、CD68 陽性クッパー細胞、CD11b 陽性クッパー細胞

1. 研究開始当初の背景

大規模震災発生時などでは患者の約 3 分の 1 が広範囲熱傷患者と予測される。熱傷急性期の救命率は集中治療の進歩で改善傾向にあるが、急性期を克服した患者の予後は重症感染症の併発によって未だ顕著な改善を

認めず、重度熱傷患者の全体の予後を不良にしている。重度熱傷患者の救命率向上にはこの易感染性機序の解明と対策が肝要と思われる。

私達はこれまでに熱傷後の大腸菌感染では細胞性免疫不全から感染が増悪し、熱傷後

の IL-18 隔日頻回投与が肝 NK 細胞の IFN- γ 産生不全を回復させ、予後を改善することを報告していた(Kinoshita et al. *Ann. Surg.* 2004)。この IL-18 は多彩なサイトカインで Th1, 2 両免疫応答を誘導し、IFN- γ 産生を亢進するだけでなく IgM などの産生も亢進する (Kinoshita et al. *Clin. Exp. Immunol.* 2005)。一方、緑膿菌はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)と共に熱傷後感染の主な起因菌である。熱傷後緑膿菌感染では細胞性免疫は維持されるが、液性免疫産生不全による IgM 産生低下で感染が増悪していた(Kinoshita et al. *J. Immunol.* 2006)。IL-18 の隔日投与は肝で B1 細胞を増加させることで抗原非特異的な Natural IgM などの自然抗体の産生を亢進させ、熱傷後緑膿菌感染にも有効であった。

生体侵襲への防御の根幹にはマクロファージや好中球などの食食系細胞の存在が重要であり、細胞性免疫や液性免疫はこれらの食食系細胞を効率よく異物食食へと働かせると考えられる。私達は細菌 DNA である CpG-ODN 刺激による臓器障害や Concanavalin A 誘導性肝炎では肝マクロファージである Kupffer 細胞が病態形成に重要であることを報告しているが(Kawabata, *Hepatology* 2008; Nakashima, *Hepatology* 2008)、最近の研究では Kupffer 細胞の食食能が熱傷後に障害され、合成 C-reactive protein (CRP)がこれを回復させることが分かった(Inatsu, *Hepatology* 2009)。一方、好中球も熱傷により活性酸素の過剰産生など強い影響を受けることを申請者らは報告している(Masuda, *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2006)。そこで MRSA を新たな感染モデルに加え、種々のモデルで熱傷後感染に重要な Kupffer 細胞や好中球の食食能、活性酸素産生能、サイトカイン産生能などの熱傷時の障害機序を解明し、その対策を確立することで重度熱傷患者の予後改善に寄与したいと考えた。

2. 研究の目的

本研究では Kupffer 細胞や好中球などの食食能に注目し、熱傷後のこれら細胞の機能不全病態の解析と IL-18 や合成 CRP, レンチン化 SOD 等を用いた免疫賦活化対策を研究、重度熱傷後に有用な感染症対策の確立を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 熱傷後 MRSA 感染の特徴とその対策

MRSA 感染が熱傷後の細胞性・液性両免疫を含めた生体防御機構をどのように変動させるかを解析する。熱傷が好中球の食食能や MRSA 殺菌活性にどのような影響を与える

かを検討し、さらに好中球の機能改善対策として IL-18 療法などを検討する。

(2) 熱傷後の好中球機能解析とその制御が熱傷後感染に与える影響

熱傷による好中球の過剰な活性酸素産生を通常の superoxide dismutase(SOD)の他に長時間作用型のレンチン化 SOD などで制御することにより、熱傷後の複合免疫不全がどのように変化するかを検討する。

(3) 熱傷後の Kupffer 細胞機能解析とその賦活化対策

熱傷後の Kupffer 細胞の食食機能不全を詳細に検討し、Kupffer 細胞の食食能活性化対策を IL-18 や合成 CRP などを用いて検討する。さらに効果的な Kupffer 細胞の賦活化により熱傷後感染の予後改善が可能かを検討する。

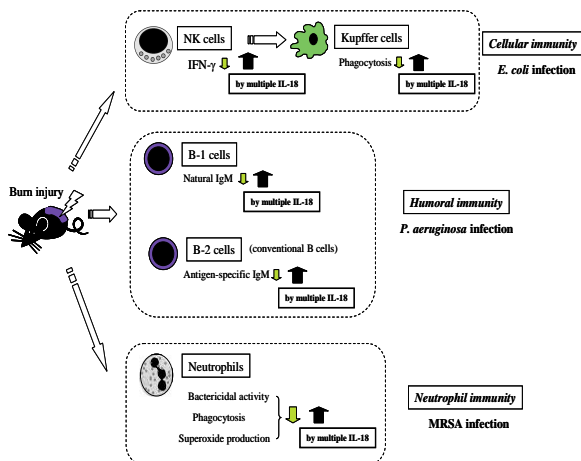
(4) Proteomics による熱傷後の肝での蛋白合成の解析とこれが免疫能に及ぼす影響

熱傷後の複合免疫不全病態での肝臓や肝単核球の蛋白合成を proteomics で総合的に解析し、これが熱傷後の免疫不全にどのような影響を及ぼしているかを検討する。

4. 研究成果

(1) 熱傷後 MRSA 感染の特徴とその対策

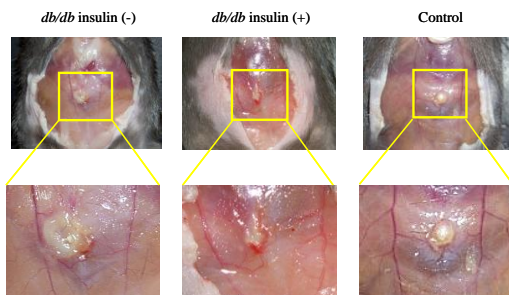
熱傷後は好中球機能が不全状態に陥り、食食能が低下し MRSA 殺菌活性も顕著に低下した(発表論文 26)。熱傷後 5 日目に MRSA を感染させると、非熱傷マウスでは認められる MRSA に対する好中球の反応性の増加があまり認められなくなる。この時の好中球を取り出して機能解析すると MRSA 殺菌活性が低下しており、非熱傷の MRSA 感染マウスの好中球をこのタイミング(感染 2 日後)で移入すると感染予後が改善した。熱傷後の好中球機能不全が MRSA 感染の予後を増悪させたと考えられた。次に熱傷後の好中球機能の賦活化対策として IL-18 に着目した。IL-18 を熱傷後隔日投与したマウスでは MRSA 感染の予後が顕著に改善した。IL-18 刺激は好中球の食食能を亢進させ、さらに MRSA 殺菌活性も増強した。熱傷後に IL-18 を投与したマウスの MRSA 感染 2 日後の好中球を IL-18 を投与していない熱傷後 MRSA 感染マウスに移入すると感染予後が IL-18 で治療した熱傷マウスの感染予後と同程度にまで改善した。熱傷後 MRSA 感染時の IL-18 治療によるマウスの予後改善効果は、IL-18 の好中球機能賦活化によることが示唆された(発表論文 26)。熱傷後の IL-18 治療は細胞性免疫や液性免疫を賦活化するだけでなく、細菌感染に極めて重要な好中球機能の活性化も誘導することから熱傷後の複合的な免疫不全に IL-18 投与が有用であると考えられた(発表論文 3)。



(2) 熱傷後の好中球機能解析とその制御が熱傷後感染に与える影響

熱傷により好中球の活性酸素産生は直後より増加したが、SOD を熱傷 1 時間前と 1 時間後に投与するとこれが抑制され、レシチン化 SOD の投与ではさらに効果的に抑制された。しかし、熱傷後の好中球機能不全が増悪化し感染予後が最も不良となる熱傷 5 日後の感染（大腸菌）では、熱傷直後の好中球の活性酸素産生をこのように阻害すると逆に感染予後が増悪することが分かった。一方、熱傷後にはのみ SOD を投与し、熱傷直後の好中球の活性酸素産生は制御せずにその後の活性酸素産生のみを制御すると熱傷 5 日後の感染抵抗性は増強した。熱傷直後に産生される好中球の活性酸素は生体にとって重要で、これを阻害することは続発する生体防御不全をさらに増悪させる可能性が示唆された。（論文投稿準備中）。

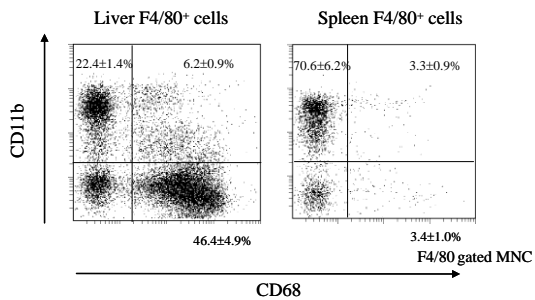
熱傷病態と同様に糖尿病の病態も compromised host の代表的な病態である。db/db マウスや高脂肪食摂取マウスで、糖尿病病態におけるブドウ球菌感染の増悪機序を研究した。糖尿病マウスでも好中球機能が不良で、ブドウ球菌殺菌活性も増悪し、マウスの手術創部のブドウ球菌感染でも増悪を認めた。糖尿病マウスの vivo における易感染性を明らかにしたのは調べ得た限りでは初めての報告である（発表論文 12）。インスリンによる血糖管理は糖尿病マウスの好中球機能を改善させ、vivo における創部感染もインスリン投与で顕著に改善した。糖尿病生体におけるインスリン治療は好中球の殺菌活性



を増強する効果があり、糖尿病での易感染病態対策としてもこれを念頭に対処すべきと考えられた。

(3) 熱傷後の Kupffer 細胞機能解析とその賦活化対策

正常なマウスの肝臓には、貪食能が旺盛で活性酸素産生能が高い Kupffer 細胞と、対照的に貪食能は高くはないものの TNF などの炎症性サイトカイン産生が旺盛な 2 種類の Kupffer 細胞が存在することを明らかにした（発表論文 35）。前者は CD68 表面抗原が陽性で肝臓に多く存在するタイプで、後者は CD11b が陽性で肝臓のほかに脾臓や末梢血中にも多く存在するタイプであることが分



かった。さらに熱傷後は肝臓で貪食能が旺盛な CD68 陽性 Kupffer 細胞が減少し、逆に炎症性サイトカインの産生が旺盛な CD11b 陽性 Kupffer 細胞が増加していることが分かった（発表論文 28）。これと一致して熱傷後の大腸菌感染では細菌貪食能の低下と炎症性サイトカインの血中での上昇が認められ、感染予後が増悪する一因になっていた。熱傷後の IL-18 投与で、Kupffer 細胞の phenotype 変化が軽減され、すなわち熱傷による CD68 陽性 Kupffer 細胞の減少が改善し、CD11b 陽性 Kupffer 細胞の増加が抑制されていた（発表論文 28）。熱傷後の IL-18 治療では大腸菌感染時の菌貪食が改善、予後の向上を認めた。熱傷後の IL-18 治療は Kupffer 細胞の機能改善の点からも有用性が示唆された（発表論文 3）。

以前の研究で、熱傷後に合成 CRP を投与すると Kupffer 細胞の貪食能が改善し熱傷後感染の予後も向上した（Inatsu, Hepatology 2009）。開心術後の心不全では細胞性免疫も液性免疫も低下し、IL-18 を投与しても感染予後は改善しなかった。このような重度の生体防御能不全病態でも、合成 CRP の投与で Kupffer 細胞の貪食能が改善し、感染予後の向上が認められた（発表論文 38）。合成 CRP は Kupffer 細胞に直接作用して貪食能を亢進させることから、IL-18 とは異なる機序により生体防御能を改善させることが示唆された。

(4) Proteomics による熱傷後の肝での蛋白合成の解析とこれが免疫能に及ぼす影響

各種生体防御能が最も低下する熱傷 5 日後に肝臓における蛋白合成の増減をプロテオミクスを用いて検討した。金属結合性のタン

パク質、抗酸化性タンパク質である Metallothionein や鉄などの微量元素を補足する Hemopexin が増加していた。しかし、細胞性免疫や液性免疫に直接関係する機能性タンパク質には顕著な変化がなかった。C型肝炎などでは血清鉄とフェリチンが増加することが知られているが、鉄などの微量元素が熱傷時の肝臓で変化し、これが肝機能に影響を及ぼしている可能性が推察された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 42 件)

1. Hagiwara K, Saito A, Kinoshita M, Fujie T, Otani N, Shono S, Park YK, Takeoka S: Effective control of massive venous bleeding by “multi-overlapping therapy” using polysaccharide nanosheets in rabbit inferior vena cava injury model. *J. Vasc. Surg. (in press)*
2. Maemura T, Shin M, Kinoshita M: Tissue Engineering of the Stomach. *J. Surg. Res. (in press)*
3. Kinoshita M, Miyazaki H, Ono S, Seki S: Immunoenhancing therapy with interleukin-18 against bacterial infection in immunocompromised hosts after severe surgical stress. *J. Leukocyte. Biol.* 93; 689-698, 2013.
4. Sato A, Nakashima H, Kinoshita M, Nakashima M, Ogawa Y, Shono S, Ikarashi M, Seki S: The effect of synthetic C-reactive protein on the in vitro immune response of human PBMCs stimulated with bacterial reagents. *Inflammation (in press)*
5. Tanaka M, Mroz P, Dai T, Huang L, Morimoto Y, Kinoshita M, Yoshihara Y, Shinomiya N, Seki S, Nemoto K, Hamblin M. Linezolid and vancomycin decrease the therapeutic effect of methylene blue-photodynamic therapy in a mouse model of MRSA bacterial arthritis. *Photochem. Photobiol. (in press)*
6. Ono S, Kimura A, Hiraki S, Takahata R, Tsujimoto H, Kinoshita M, Miyazaki H, Yamamoto J, Hase K, Saitoh D. Removal of increased circulating CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers. *Surgery* 153: 262-271, 2013.
7. Aoki S, Kinoshita M, Miyazaki H, Saito A, Fujie T, Iwaya K, Takeoka S, Saitoh D. Application of poly-L-lactic acid nanosheet as a material for wound dressing. *Plast Reconstr Surg.* 131; 236-240, 2013.
8. Nakashima H, Ogawa Y, Shono S, Kinoshita M, Nakashima M, Sato A, Ikarashi M, Seki S: Activation of CD11b⁺ Kupffer cells/macrophages as a common cause for exacerbation of TNF/Fas-ligand-dependent hepatitis in hypercholesterolemic mice. *PLoS ONE* 2013.
9. Okamura, Y., Kabata, K., Kinoshita, M., Miyazaki H, Saito A, Fujie T, Ohtsubo S, Saitoh, D., and Takeoka, S. Fragmentation of Poly(lactic acid) Nanosheets and Their Patchwork Treatment for Burn Wounds. *Adv. Mater.* 25; 545-551, 2013.
10. Otani N, Kinoshita M, Fujie T, Saito A, Takeoka S, Saitoh D, Hagiwara K, Nawashiro H, Shima K. Novel therapeutic usage of polysaccharide nanosheets for arachnoid plasty and reinforcement of venous tensile strength in rat microneurosurgery. *J. Clin. Neurosci.* 20; 301-305, 2013.
11. Seki S, Nakashima H, Kinoshita M: The Liver as a Pivotal Innate Immune Organ. *Immuno-gastroenterology* 1; 76-89, 2012.
12. Yano H, Kinoshita M, Fujino K, Nakashima M, Yamamoto Y, Miyazaki H, Hamada K, Iwaya K, Saitoh D, Seki S, Tanaka Y. Insulin treatment directly restores neutrophil phagocytosis and bactericidal activity in diabetic mice, thereby improving surgical site infection with *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 80; 4409-4416, 2012.
13. Nishikawa K, Hagiwara K, Kinoshita M, Shono S, Katsuno S, Doi M, Yanagawa R, Suzuki H, Iwaya K, Saitoh D, Sakamoto T, Seki S, Takeoka S, Handa M. Fibrinogen γ -chain peptide-coated, adenosine diphosphate-encapsulated liposomes rescue thrombocytopenic rabbits from non-compressible liver hemorrhage. *J Thromb Haemost* 10; 2137-2148, 2012.
14. Tanaka M, Mroz P, Dai T, Huang L, Morimoto Y, Kinoshita M, Yoshihara Y, Nemoto K, Shinomiya N, Seki S, Hamblin M. Photodynamic therapy can induce a protective innate immune response against murine bacterial arthritis *via* neutrophil accumulation. *PLoS One* 2012.
15. Nogami, Y., Takase, B., Kinoshita, M., Shono, S., Kaneda, S., Tanaka, Y., Kishimoto, S., Hattori, H., Ishihara, M. Liposome-encapsulated hemoglobin attenuates cardiac dysfunction and sympathetic activity during hypohemoglobinemic shock. *SHOCK* 38; 159-164, 2012.
16. Saito A, Miyazaki H, Fujie T, Ohtsubo S, Kinoshita M, Saitoh D, Takeoka S. Therapeutic efficacy of an antibiotic-loaded nanosheet in a murine burn-wound infection model. *Acta Biomater* 8; 2932-2940, 2012.
17. Miyazaki H, Kinoshita M, Saito A, Fujie T, Kabata K, Hara E, Ono S, Takeoka S, Saitoh D. An ultra-thin poly(L-lactic acid) nanosheet as a burn-wound dressing for protection against bacterial infection. *Wound Repair Regen* 20; 573-579, 2012.
18. Kimura A, Ono S, Hiraki S, Takahata R, Tsujimoto H, Miyazaki H, Kinoshita M, Hatsuse K, Saitoh D, Hase K, Yamamoto J. The postoperative serum interleukin-15 concentration correlates with organ dysfunction and the prognosis of septic patients following emergency gastrointestinal surgery. *J Surg Res* 175;

- e83-e88, 2012.
19. Hiraki S, Ono S, Kinoshita M, Tsujimoto H, Takahata, R., Miyazaki H., Saitoh D, Seki S, Hase K. Neutralization of IL-10 restores the down-regulation of IL-18 receptor on NK cells and IFN- γ production in septic mice, thus leading to an improved survival. *SHOCK* 37; 177-82, 2012.
 20. Nakashima M, Kinoshita M, Nakashima H, Habu Y, Miyazaki H, Hiroi S, Nakanishi K, Seki S. Characterization of mouse liver phagocytic B cells in innate immunity. *J. Leukocyte. Biol.* 91; 537-546, 2012.
 21. Hiraki S, Ono S, Tsujimoto H, Kinoshita M, Takahata, R., Miyazaki H., Saitoh D, Hase K. Neutralization of interleukin-10 or tumor growing factor-beta decreases the percentages of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in septic mice, thus leading to an improved survival. *Surgery* 151; 313-22, 2012.
 22. Maemura T, Kinoshita M, Shin M, Miyazaki H, Tsujimoto H, Ono S, Hase K, Saitoh D. Assessment of a Tissue-Engineered Gastric Wall Patch in a Rat Model. *Artif. Organs* 36; 409-17, 2012.
 23. Tanaka M, Kinoshita M, Yoshihara Y, Shinomiya N, Seki S, Nemoto K, Hamblin M, Dai T, Huang L, Morimoto Y. Optimal photosensitizers for photodynamic therapy of infections should kill bacteria but spare neutrophils. *Photochem. Photobiol.* 88; 227-32, 2012.
 24. Seki S, Nakashima H, Nakashima M, Kinoshita M. Antitumor immunity produced by the liver Kupffer cells, NK cells, NKT cells and CD8+ CD122+ T cells. *Clin. Dev. Immunol.* 2011; 864385, 2011.
 25. Shono S, Habu Y, Nakashima M, Sato A, Nakashima H, Miyazaki H, Kinoshita M, Tsumatori G, Shinomiya N, Seki S. The immunologic outcome of enhanced function of mouse liver lymphocytes and Kupffer cells by high-fat-cholesterol diet. *SHOCK* 36; 484-93, 2011.
 26. Kinoshita M, Miyazaki H., Ono S, Inatsu, A., Nakashima, H., Tsujimoto, H., Shinomiya, N., Saitoh, D., Seki, S. Enhancement of neutrophil function by IL-18 therapy protects burn-injured mice from MRSA infection. *Infect Immun* 79; 2670-80, 2011.
 27. Fujino K, Kinoshita M, Saitoh A, Yano H, Nishikawa K, Fujie T, Iwaya K, Kakihara M, Takeoka S, Saitoh D, Tanaka Y. Novel overlaying technique of poly L-lactic acid (PLLA) nanosheet for adhesion prophylaxis and fixation of intraperitoneal onlay polypropylene mesh in a rabbit model. *Surg Endosc* 25; 3428-36, 2011.
 28. Miyazaki H., Kinoshita M, Ono S, Nakashima M, Hara E, Ohno H, Seki S, Saitoh D. Augmented bacterial elimination by Kupffer cells after IL-18 pretreatment via IFN-gamma produced from NK cells in burn-injured mice. *BURNS* 37; 1208-1215, 2011.
 29. Takahata, R., Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, Kimura A, Kinoshita M, Miyazaki H., Saitoh D, Hase K. Postoperative serum concentrations of High Mortality Group Box chromosomal protein-1 correlates to the duration of SIRS and pulmonary dysfunction following gastrointestinal surgery. *J. Surg. Res.* 170: e135-40, 2011.
 30. Tanaka M, Kinoshita M, Yoshihara Y, Shinomiya S, Seki S, Nemoto K, Hamblin M, Morimoto Y. Photodynamic therapy using intra-articular photofrin for murine MRSA arthritis: biphasic light dose response for neutrophil-mediated antibacterial effect. *Laser Surg Med* 43; 221-229, 2011.
 31. Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, Kinoshita M, Hase K. Preoperative Toll-like receptor expression in monocytes is associated with host immunological responses following gastrointestinal surgery. *World J. Surg.* 35; 365-371, 2011.
 32. Shono, S., Kinoshita, M., Takase, B., Nogami, Y., Kaneda, S., Ishihara, M., Saitoh, D., Kikuchi, M. and Seki, S. : Intraosseous transfusion with liposome-encapsulated hemoglobin improves mouse survival after hypohemoglobinemic shock without scavenging nitric oxide. *SHOCK* 35; 45-52, 2011.
 33. Nogami, Y., Takase, B., Kinoshita, M., Shono, S., Kaneda, S., Ishihara, M., Kikuchi, M., Maehara, T. Characteristic changes in heart rate variability induces during hemorrhagic shock, and effect of liposome-encapsulated hemoglobin in rats. *J Arrhythmia* 26: 189-198, 2010.
 34. Hyodo T, Oda T, Kikuchi Y, Higashi K, Kushiyama T, Yamamoto K, Yamada M, Suzuki S, Hokari Y, Kinoshita M, Seki S, Fujinaka F, Yamamoto T, Miura S, Kumagai H. Voltage gated potassium channel Kv1.3 blocker as a potential treatment for rat anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am. J. Physiol-Renal* 299; 1258-1269, 2010.
 35. Kinoshita, M., Uchida, T., Sato, A., Nakashima, M., Nakashima H., Shono S., Habu, Y., Miyazaki, H., Hiroi, S., Seki, S. Characteriation of two F4/80-positive Kupffer cell subsets by their function and phenotype in mice. *J. Hepatol.* 53; 903-910, 2010.
 36. Takahashi, T., Kinoshita, M., Shono, S., Habu, Y., Ogura, T., Seki S., Kazama, T. The effect of ketamine anesthesia on the immune function of mice with postoperative septicemia. *Anesth Analg* 111; 1051-1058, 2010.
 37. Fujie, T., Saito, A., Kinoshita, M., Ohtsubo, S., Saitoh, D., and Takeoka, S. : Dual therapeutic action of antibiotic-loaded nanosheets for the treatment of gastrointestinal tissue defects. *Biomaterials* 31; 6269-6278, 2010.
 38. Nogami, Y., Kinoshita, M., Takase, B., Inatsu, A., Ishihara, M., Seki, S., and Maehara, T. : Cardiac dysfunction induced by experimental myocardial infarction

- impairs the host defense response to bacterial infection in mice due to reduced phagocytosis of Kupffer cells. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 140: 624-632, 2010.
39. Tanaka, M., Kinoshita, M., Yoshihara, Y., Shinomiya, N., Seki, S., Nemoto, K., Morimoto, Y. : Influence of Intraarticular Neutrophils on the Effects of Photodynamic Therapy for Murine MRSA Arthritis. *Photochem. Photobiol.* 86; 403-409, 2010.
 40. Kwarabayashi, N., Seki, S., Hatsuse, K., Kinoshita, M., Takigawa, T., Tsujimoto, H., Kawabata, T., Nakashima H., Shono, S., and Mochizuki, H.: Immunosuppression in the livers of mice with obstructive jaundice participates in their susceptibility to bacterial infection and tumor metastasis. *SHOCK* 33: 500-506, 2010.
 41. Yamamoto, T., Kinoshita, M., Shinomiya, N., Hiroi, S., Sugawara, H., Matsushita, Y., Majima, T., Saitoh, D., Seki, S. : Pretreatment with ascorbic acid prevents lethal gastrointestinal syndrome in mice receiving a massive amount of radiation. *J. Radiat. Res.* 51: 145-156, 2010.
 42. Fujie, T., Kinoshita, M., Shono, S., Saito, A., Okamura, Y., Saitoh, D., Takeoka, S.: Sealing effect of a polysaccharide nanosheet for murine cecal puncture. *Surgery* 148; 48-58, 2010.
- 〔学会発表〕 (計 6 件)
1. Kinoshita M., Shinomiya N., Miyazaki H., Ono S., Saitoh D., Seki S. Interleukin-18 therapy enhances Kupffer cell-mediated bacterial elimination in post-burn infection models via the activation of NK cell function. *Chemical and Biological Defense Science and Technology (CBD S&T) 2010.* Orland, USA 2010 Nov.
 2. Kinoshita M., Shinomiya N., Kawabata T, Seki S. CpG-oligodeoxynucleotides challenge induces severe multi-organ damage and lethality via TNF and FasL-mediated NKT cell activation in aged mice. *Chemical and Biological Defense Science and Technology (CBD S&T) 2010.* Orland, USA 2010 Nov.
 3. Miyazaki H., Kinoshita M., Ono S., Nakashima M, Hara E, Ohno H, Seki S., Daizoh D. Activation of NK cells by IL-18 augments bacterial elimination by Kupffer cells in the burn-injured mice. *Society for Free Radical Biology and Medicine 17th Annual Meeting.* Orlando, USA 2010 Nov.
 4. Kinoshita M., Uchida T, Sato A, Nakashima M, Nakashima H, Shono S, Habu Y, Miyazaki H., Seki S. Characterization of two F4/80-positive Kupffer cell subsets by their function and phenotype in mice. *14th International Congress of Immunology.* Kobe Japan. 2010 Aug.
 5. Miyazaki H., Kinoshita M., Ono S., Hara E, Takagi T, Seki S., Saitoh D. Interleukin-18 treatment following burn injury activates Kupffer cell phagocytosis in mice. *14th International Congress of Immunology.* Kobe Japan. 2010 Aug.

6. Miyazaki H., Kinoshita M., Ono S., Seki S., Saitoh D. Pioglitazone Improves Mouse Survival After Post-Burn Bacterial Infection Via Restoration of Kupffer Cell Function. *18th Annual Meeting of Society for Free Radical Biology and Medicine, Atlanta, USA., 2011.11.*

〔図書〕 (計 1 件)

1. 木下学, Th1 と Th2, サイトカインとケモカイン, 組織傷害と免疫, 関修司,阿保徹編, 病態のしくみがわかる免疫学, 医学書院 (東京) 55-66, 78-92, 208-213, 2010

6. 研究組織

(1)研究代表者

木下 学 (Kinoshita Manabu)

防衛医科大学校・医学教育部医学科専門
課程・准教授

研究者番号：70531391

(2)研究分担者

関 修司 (Seki Shuhji)

防衛医科大学校・医学教育部医学科専門
課程・教授

研究者番号：80531392

齋藤 大蔵 (Saitoh Daizoh)

防衛医科大学校・防衛医学研究センタ
ー・教授

研究者番号：90531632

小野 聡 (Ono Satoshi)

防衛医科大学校・防衛医学研究センタ
ー・准教授

研究者番号：30531355

宮崎 裕美 (Miyazaki Hiromi)

防衛医科大学校・防衛医学研究センタ
ー・助教

研究者番号：30531636

阪本 敏久 (Sakamoto Toshihisa)

防衛医科大学校・病院・教授

研究者番号：50178571

西川 可穂子 (Nishikawa Kahoko)

防衛医科大学校・病院・助教

研究者番号：20345416

四ノ宮 成祥 (Shinomiya Nariyoshi)

防衛医科大学校・医学教育部医学科専門
課程・教授

研究者番号：40505260