

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11573

研究課題名(和文)敗血症における低体温が好中球造血に及ぼす影響とその機序の解明

研究課題名(英文)Elucidation of mechanism and effect of hypothermia during sepsis on granulopoiesis

研究代表者

志馬 伸朗 (SHIME, NOBUAKI)

広島大学・医系科学研究科(医)・教授

研究者番号：00260795

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：敗血症に併発する低体温が生体防御能に及ぼす影響と機序を検討した。低温環境暴露マウスモデルで、末梢血好中球数の減少、骨髓細胞中の成熟好中球の減少、成熟好中球と前駆細胞との中間段階の細胞数増加を認めた。全骨髓細胞の低体温下培養モデルでも同様であり、好中球前駆細胞より分化成熟に向かう好中球の数が有意に減少していた。盲腸結紮穿孔マウス敗血症モデルで、敗血症導入後に体温低下を来した個体では末梢血好中球数が有意に低下した。メタボローム解析では好中球分化時のアスパラギン酸の枯渇の関与を示唆した。重症感染症患者で、体温36℃未満では重症度調整後の死亡率が有意に高値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症は致死率の高い重症感染病態であるが、敗血症時において併発する低体温が生体防御能に及ぼす影響とその機序については明らかではなかった。感染防御の最前線で働くのは好中球である。低体温時における好中球の分化増殖に及ぼす影響を、生体防御能の観点より検討することは、病態生理の解明のみならず、これに立脚した新しい治療戦略を確立するための基礎的知見を提供しうる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effect and mechanism of hypothermia associated with sepsis on host defense. In a mouse model exposed to the cold environment, the number of peripheral blood neutrophils and the number of mature neutrophils in bone marrow cells were decreased, while the number of cells in the intermediate stage between mature neutrophils and progenitor cells was increased. This was also confirmed in the hypothermic culture model of whole bone marrow cells, and the number of neutrophils that went toward differentiation and maturation from neutrophil progenitor cells was significantly reduced. In the mouse sepsis model, the number of peripheral blood neutrophils was significantly reduced in individuals who had decreased body temperature. Effect of decreased level of aspartic acid on neutrophil differentiation was suspected using metabolome analysis. The adjusted mortality rate was significantly higher in patients with severe infections with a body temperature below 36 degrees.

研究分野：集中治療医学、救急医学、感染症学

キーワード：好中球 分化 低体温 敗血症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

敗血症は重症感染症に伴い発生する急性臓器不全であり、その致死率は依然として30%を超える重症病態である。救命率を高める治療法の確立が、臨床現場では長らく切望されてきた。敗血症において引き起こされる宿主病態の一つに体温変動がある。これまで、体温の低下が感染症のリスクを増加させることが数々の研究で示されてきた。例えば、1)敗血症時の低体温は臨床患者の不良な生命予後と有意に関連している、2)予期せぬ体温の低下である「偶発性低体温症」は高率に感染症を伴う、3)心停止蘇生後の治療法である「低体温療法」では、代表的な合併症として感染症がある。これらの知見からは、低体温が敗血症時に宿主の免疫に不都合な影響を及ぼし悪い転帰に関連する可能性が強く示唆されるが、その病態解明は十分になされていない。

我々は、宿主感染防御において主要な役割を果たす好中球が関与している可能性に着目した。好中球は骨髄から継続して産生され、末梢に動員されることで微生物の除去に働く。好中球機能に加えて、適切な好中球の供給が宿主の免疫能を大きく左右する。低体温時に好中球挙動、特に造血機構の変化が生じることで、宿主防御能の低下につながる可能性がある。体温変化時の好中球の分化を *in vitro*、*in vivo* 実験モデルおよび臨床データ解析から解析を加えることで、低体温時における敗血症病態を解明し、また、治療介入標的の確立が期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、低体温の好中球造血とその制御機構を解明する。さらに敗血症モデルを組み合わせることによって、予後不良な「低体温を示す敗血症」という病態生理を解くことを目的とする。我々はこれまで、好中球造血に C/EBP をはじめとする複数の転写因子が関与することを示してきたが、これら因子への低体温の影響についての検討も行う。

低体温マウスモデルを作成し、1)体温変動が好中球造血と機能に及ぼす影響、2)感染あるいはサイトカイン刺激による好中球造血変化への体温変動の影響、3)好中球造血の背景にある分子メカニズムとしての転写因子 C/EBP や、様々な代謝因子の関与を検討する。臨床実験では、1)敗血症患者における低体温の転帰への影響、2)末梢血検体を用いた体温変化と転写因子発現の関係についての検討を行う。

以上により、1)好中球の骨髄での造血が低体温においてどのような影響を受けるのか、2)そのメカニズムに関与する分子は何か、を明らかにすることで、体温変動による免疫異常メカニズムの一端が明らかとなる。あわせて、敗血症の病態解明から治療につながる知見提供が行える。

3. 研究の方法

本研究では、低体温の好中球造血とその制御機構を解明する。さらに敗血症モデルを組み合わせることによって、予後不良な「低体温を示す敗血症」という病態生理を解くことを目的とする。臨床実験では、体温変化と好中球動態、転帰の関係について検討し、臨床的意義との関わりも検討する。

1)低体温マウスモデルの作成

全身麻酔下の低体温モデルの作成

ペントバルビタールの腹腔内投与により全身麻酔を導入後、ヒートパネルの上にマウスを設置し直腸温管理を行う。

低環境温飼育による低体温モデルの作成

温湿度調節機能付きの小動物飼育設備を用いて、低環境温(5℃)一定湿度下で数日間マウスを飼育する。生理的な状態での長期の低環境温曝露が可能である。

2)好中球造血の低体温による変化

低体温マウスモデルから、末梢血を採取して血球数を測定する。同様に骨髄を採取して、マルチカラーフローサイトメトリーによる好中球造血の解析を行う。好中球分化と関係のない細胞集団を特定の蛍光色素標識抗体で染色して除外し、造血幹細胞から成熟好中球までを c-kit (未分化細胞のマーカー)と Ly-6G (好中球分化のマーカー)で展開し、細胞集団を#1から#5に分類して好中球分化過程の観察を行う。正常体温群と低体温群とで#1から#5までの細胞集団の数や頻度、それぞれの分画の細胞周期を比較する。

3)好中球の造血や分化に関わる転写因子の発現

#1から#5の細胞集団をセルソーターで分離して、好中球造血を制御する転写因子、サイトカイン受容体、細胞周期制御因子、好中球顆粒遺伝子などの発現変化を Quantitative reverse transcription-PCR(qRT-PCR)法で、関連代謝因子についてメタボロミクス解析を用

いて明らかにする。

4) 低体温下での感染・サイトカイン刺激に対する変化

低体温モデルマウスに、*Candida albicans* の静脈内投与、Lipopolysaccharide (LPS) の静脈内投与、G-CSF 投与という三種類の異なる方法で刺激を行う。さらに4~5時間後に末梢血及び骨髄を採取して、細胞集団内の数や頻度、細胞周期の変化や遺伝子発現レベルを解析し、正常体温群と低体温群とで比較する。

この実験系が確立し十分なデータが得られた後に、下記の発展的追加研究に進む。

1) 成熟好中球レベルでの機能制御に対する転写因子の関与

先に述べた低環境温による低体温モデルにおける好中球造血の変化に、転写因子 C/EBP の関与があるかどうかを明らかにする。そのために、C/EBP ノックアウトマウスなどを用いて下記のような実験系における野生型マウスとの挙動の差を観察する。

- ・ 通常環境温での感染刺激前後の体温変化、好中球造血の変化、体重変化、生存日数
- ・ 低環境温での低体温到達後の感染刺激後の好中球造血の変化、体重変化、生存日数

さらに、造血微小環境側の C/EBP の影響を除外するために、放射線照射した野生型マウスに野生型もしくは C/EBP ノックアウトマウス由来の骨髄細胞を移植して、造血細胞のみがノックアウトとなっている実験系でも確認する。

- ・ 成熟好中球の機能(貪食能、遊走能、殺菌能)の解析：フローサイトメーター

2) 臨床研究

集中治療室で治療を受ける敗血症患者を対象とし、臨床情報及び検体を用いた解析を行う。検体は、全て適切な説明と同意を得られた患者由来のもののみを使用する。

敗血症患者の初療時体温や関連するバイタルサイン、検査所見、重症度指標や治療介入と臨床的転帰の関連性を臨床情報を用いて検討する。末梢血検体を診断時及び48時間後に採取し、成熟好中球機能(貪食能、遊走能、殺菌能)、特定の転写因子の発現を観察し、臨床的転帰との関連性を評価する

4. 研究成果

マウスを4の低温環境下で飼育することにより、低体温モデルマウスを作成した。低温暴露72時間後に末梢血の白血球数の低下を認め、直腸温は 36.7 ± 0.4 °C から 35.5 ± 0.4 °C に有意に低下した。フローサイトメトリー法による解析で、低体温モデルマウスの骨髄では、総骨髄細胞数は変化ない一方で、成熟好中球(#5)は有意に減少し、分化の途中段階(#3-#4)は有意に増加していた。マウスの総骨髄細胞を分離し、in vitroにおいて37と35の異なる温度環境下で培養し、フローサイトメトリー解析を行うと、同様に低温環境(35)において中間段階(#2-#4)の細胞数は減少し、成熟好中球(#5)は減少していた。これにより低温環境による変化は骨髄環境に依らず、細胞による変化であることが示唆された。

好中球前駆細胞(#1-#2)をセルソーターを用いて選択的に抽出し、同様の異なる温度条件でin vitroで培養したところ、48時間後に成熟好中球に分化した細胞数(#5)が35で有意に少なかった。以上のことから低体温は好中球分化を遅滞させると考えられた。この現象の分子機構の解析のため、我々は選択的に抽出した好中球前駆細胞の一部(#2)を異なる条件下で24時間培養したのちにRNA-seq解析を行うという手法をとった。興味深いことにアミノ酸代謝経路と好中球分化と細胞代謝に関与する転写因子C/EBPのターゲット遺伝子において、温度間での変化を示すことがわかった。

これらの結果からは、低体温は好中球の分化を遅延させ好中球の減少を引き起こすことが示唆された。

次の段階として、解析に必要な細胞数を確保する目的で細胞株EMLを用い、メタボロミクス解析を行うこととした。まずEMLにオールトランスレチノイン酸、IL-3を添加し好中球への分化を誘導するとともに、Magnetic beadsを用いて好中球前駆細胞に相当する領域の細胞を選択的に分離した。これらの細胞を37と35の異なる温度環境下で24時間培養したところ、マウス骨髄細胞と同様に成熟好中球の分化速度に遅延が見られた。

異なる温度下で培養したこれらの細胞に対し、キャピラリー-電気泳動-質量分析法を用いてメタボロミクス解析を行った。得られたメタボローム84項目を解析した結果、35の環境下においては、アスパラギン酸が有意に減少しており、またアラニン及びグルコン酸が有意に増加していた。好中球分化の過程での温度変化が、アスパラギン酸の枯渇を招いている可能性、または上記の代謝経路が促進されている可能性が考えられた。

救命救急センターおよび集中治療部に入室し、細菌または真菌感染症と診断された成人233例を対象とし、患者を入室時体温でHigh(38 ≤), Moderate(36-38), Low(<36)の3群

に分類し、各群における 28 日死亡率を比較した。28 日死亡率は High 群 12%、Moderate 群 18%、Low 群 40%であり、Low 群の死亡率は他の 2 群に比べ有意に高値であり、重症度調整後も同様であった。低体温は体温異常として医療者に認識されにくく、適切な抗菌薬の投与が遅れるという治療介入遅延の可能性も示唆された。

これらの研究成果の一部は学会発表及び学術誌で紹介し、全体としてのまとめを現在論文化中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 志馬伸朗	4. 巻 7
2. 論文標題 ICUにおける発熱にどのように対処すべきか?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hospitalist	6. 最初と最後の頁 357-363
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 志馬伸朗	4. 巻 12
2. 論文標題 体温の生理学 その熱は下げるべきか?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 INTENSIVIST	6. 最初と最後の頁 189-194
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 Kyo M, Nishioka K, Nakaya T, Kida Y, Tanabe Y, Ohshimo S, Shime N.	4. 巻 20
2. 論文標題 Unique patterns of lower respiratory tract microbiota are associated with inflammation and hospital mortality in acute respiratory distress syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respir Res	6. 最初と最後の頁 246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-019-1203-y.	査読の有無 無
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 平位秀世	4. 巻 268
2. 論文標題 非古典的単球の生存を制御する転写因子C/EBP	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 145-146
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 Kyo M, Ohshimo S, Kosaka T, Fujita N, Shime N.	4. 巻 31
2. 論文標題 Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on mortality in pediatric patients with bloodstream infection: a retrospective observational study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Chemother	6. 最初と最後の頁 388-393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/1120009X.2019.1623362.	査読の有無 無
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 Shime Nobuaki, Saito Nobuyuki, Bokui Miya, Sakane Naoki, Kamimura Mitsuhiro, Shinohara Tsutomu, Kosaka Tadashi, Ishikura Hisashi, Kobayashi Atsuko	4. 巻 Volume 11
2. 論文標題 Clinical outcomes after initial treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Infection and Drug Resistance	6. 最初と最後の頁 1073 ~ 1081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/IDR.S159447	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 Kano Ken-ichi, Shime Nobuaki, Nishiyama Kei	4. 巻 24
2. 論文標題 Implementation of an empirical antimicrobial protocol in a critical care setting: A single-center retrospective observational cohort study in bacteremic patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 965 ~ 968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2018.08.014	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 Ho Van Minh, Hirohashi Nobuyuki, Kong Weng-Sheng, Yun Guo, Ota Kohei, Itai Junji, Yamaga Satoshi, Suzuki Kei, Tanigawa Koichi, Kanno Masamoto, Shime Nobuaki	4. 巻 245
2. 論文標題 Sera from Septic Patients Contain the Inhibiting Activity of the Extracellular ATP-Dependent Inflammasome Pathway	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 193 ~ 204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.245.193	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 該当する

1. 著者名 志馬伸朗	4. 巻 25
2. 論文標題 敗血症における体温管理 「ぞんざい」だった発熱管理 いまこそ熱をアツく語ろう	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 LiSA	6. 最初と最後の頁 326-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40560-018-0306-8	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 Shime Nobuaki	4. 巻 19
2. 論文標題 Antimicrobials in the PICU	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 581 ~ 582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PCC.0000000000001544	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 Yokota Asumi, Hirai Hideyo, Sato Ryuichi, Adachi Hiroko, Sato Fumiko, Hayashi Yoshihiro, Sato Atsushi, Kamio Naoka, Miura Yasuo, Nakano Masakazu, . Tenen Daniel G, Kimura Shinya, Tashiro Kei, Maekawa Taira	4. 巻 3
2. 論文標題 C/EBP is a critical mediator of IFN- induced exhaustion of chronic myeloid leukemia stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 476 ~ 488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018020503	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 平位秀世	4. 巻 59
2. 論文標題 緊急時好中球造血に必須の転写因子C/EBP による造血幹細胞の分化増殖制御	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 798-804
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 平位秀世	4. 巻 268
2. 論文標題 非古典的単球の生存を制御する転写因子C/EBP	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 145-146
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 Yamaga S, Shime N.	4. 巻 24
2. 論文標題 Association between appropriate empiric antimicrobial therapy and mortality from bloodstream infections in the intensive care unit.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 267-271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2017.11.011	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 Shime N, Kawasaki T, Nakagawa S.	4. 巻 18
2. 論文標題 Proposal of a New Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score for Possible Validation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatr Crit Care Med	6. 最初と最後の頁 98-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PCC.0000000000001009	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 志馬伸朗	4. 巻 10
2. 論文標題 発熱と解熱処置	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 レジデント	6. 最初と最後の頁 21-27
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 Yamaga S, Ohshimo S, Shime N, Nseir S, Sendid B, Rouze A	4. 巻 44
2. 論文標題 Confounders for interpreting the benefit of a biomarker-based strategy in early discontinuation of empirical antifungal therapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intensive Care Med	6. 最初と最後の頁 399-400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00134-018-5068-1	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 該当する

1. 著者名 Tamura A, Hirai H, Yokota A, Kamio N, Sato A, Shoji T, Kashiwagi T, Torikoshi Y, Miura Y, Tenen DG, and Maekawa M	4. 巻 130
2. 論文標題 C/EBP is required for survival of Ly6C- monocytes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1809-1818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2017-03-772962	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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Shime N.
2. 発表標題 Multidimensional approach for sepsis and septic shock.
3. 学会等名 第93回日本感染症学会総会・学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 志馬伸朗
2. 発表標題 市中敗血症における適正なEmpiric Therapyとは?
3. 学会等名 第67回日本化学療法学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato A, Yokota A, HayashiY, Kamio N, SagaiS, Maekawa T and Hirai H
2. 発表標題 C/EBP Isoforms Regulate Proliferation and Differentiation of Regenerating Hematopoietic Stem/Progenitor Cells.
3. 学会等名 American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirai H
2. 発表標題 C/EBPbeta isoforms regulate hematopoietic stem cells under stress conditions.
3. 学会等名 4th Symposium "Gene Regulation in Differentiation and Cancer" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 志馬伸朗
2. 発表標題 救急/ICU領域における侵襲性真菌感染症
3. 学会等名 日本外科感染症学会雑誌 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 志馬伸朗
2. 発表標題 敗血症コントラバーシャル治療の現状と考え方.
3. 学会等名 第92回日本感染症学会学術講演会・第66回日本化学療法学会総会合同学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuaki Shime, Satoshi Yamaga
2. 発表標題 Recognition of low body temperature and its association with outcome in bacteremic patients admitted to emergency and critical care center
3. 学会等名 The 46th annual meeting of the Japanese Society of Intensive Care Medicine
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥越 勇佑, 志馬 伸朗, 横田 明日美, 神尾 尚馨, 佐藤 淳至, 庄司 月美, 柏木 隆宏, 三浦 康生, 前川 平, 平位 秀世
2. 発表標題 好中球分化成熟に与える低体温の影響
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Torikoshi Y, Shime N, Yokota A, Kamio N, Sato A, Shoji T, Kashiwagi T, Miura Y, Maekawa T, Hirai H
2. 発表標題 Impact of Hypothermia on Differentiation and Maturation of Neutrophils.
3. 学会等名 American Society of Hematology, 60th Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideyo Hirai
2. 発表標題 C/EBP critically mediated IFN γ -induced exhaustion of chronic myeloid leukemia stem cells.
3. 学会等名 The 9th JSH International symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sato A, Hirai H, Yokota A, Tamura A, Shoji T, Kashiwagi T, Kamio N, Torikoshi Y, Miura Y, Maekawa T
2. 発表標題 mTOR-C/EBP -c-Myc Axis Regulates the Behavior of Myeloid-Biased Hematopoietic Stem Cells Under Stress Condition
3. 学会等名 American Society of Hematology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 志馬伸朗
2. 発表標題 抗菌薬のやめどき, やめかたを考える.
3. 学会等名 日本救急医学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 志馬伸朗
2. 発表標題 救急領域における抗菌薬の選び方
3. 学会等名 日本救急医学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 志馬伸朗
2. 発表標題 救急集中治療におけるantimicrobial/antifungal stewardship.
3. 学会等名 日本感染症学会西日本地方会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hirai H
2. 発表標題 Regulation of hematopoietic stem cells by C/EBP , a transcription factor required for emergency granulopoiesis.
3. 学会等名 日本血液学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 志馬 伸朗	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 310
3. 書名 ER・ICU 100のピットフォール	

1. 著者名 志馬伸朗	4. 発行年 2017年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 200
3. 書名 ICU感染制御を究める	

〔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	平位 秀世 (Hirai Hideyo) (50315933)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	