

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：24303

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K19590

研究課題名（和文）重症緑膿菌性肺炎に対するバクテリオファージ療法の前臨床試験

研究課題名（英文）Preclinical trial of bacteriophage therapy against severe Pseudomonas aeruginosa pneumonia

研究代表者

佐和 貞治（Sawa, Teiji）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：10206013

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000 円

研究成果の概要（和文）：重症細菌性肺炎に対するバクテリオファージ療法について、重症緑膿菌性肺炎動物モデルを用いてその実用性を検討した。人類の将来にとって多剤耐性菌による細菌感染症が大きな懸念となっている。特に緑膿菌感染症に関しては、免疫不全患者への多剤耐性緑膿菌による肺炎への対応が社会的課題である。本研究では、マウス重症緑膿菌性肺炎モデル等を用いて、バクテリオファージ療法の治療効果や副作用について調べ、抗菌剤に代わる新たな重症緑膿菌性肺炎の治療法として、バクテリオファージ療法と抗III型分泌阻害抗体療法の併用が肺傷害の軽減に効果があることを見出した。これらの新規治療法の実用化に向けた基礎的データを集積できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多剤耐性菌が地球規模で蔓延してきている社会情勢のなかで、抗菌剤だけに頼らない重症感染症を制御する治療法開発が強く求められている。特に21世紀に入って高齢者社会は増々進行し、医療高度化に伴い抗がん剤治療や移植医療などに起因する医原性免疫不全状態にある患者も増加し、重症感染症に対する新規治療法を開発することが喫緊の課題である。そこで、バクテリオファージ療法が細菌の薬剤耐性に対処する新たな代替治療法の一つとして検討がはじまっている。多剤耐性菌に対する新戦略として可能性を持つバクテリオファージ療法について、実用化に向けて動物実験で有効性を示せたことは、実用化に向けて意義深い研究成果が得られたと考える。

研究成果の概要（英文）：The utility of bacteriophage therapy for severe bacterial pneumonia was examined using an animal model of severe Pseudomonas pneumonia. In the context of global overuse of antibiotics, the spread of multidrug-resistant bacteria has become a worldwide issue, raising concerns about the emergence of superbugs such as extensively drug-resistant or pan-drug-resistant bacteria, posing a significant threat to humanity's future. Specifically, addressing multidrug-resistant Pseudomonas pneumonia in immunocompromised patients poses a social challenge. This study investigated the therapeutic efficacy and side effects of bacteriophage therapy using a mouse model of severe Pseudomonas pneumonia and found that combining bacteriophage therapy with anti-type III secretion system antibody therapy could reduce lung damage, suggesting a new treatment approach for severe Pseudomonas pneumonia. This provided foundational data for the practical application of these novel therapies.

研究分野：集中治療医学

キーワード：バクテリオファージ療法 緑膿菌 重症肺炎 多剤耐性菌 三型分泌システム 緑膿菌性肺炎

1. 研究開始当初の背景

地球規模での抗菌剤の汎用により多剤耐性菌が世界中で蔓延し、超多剤耐性や全抗菌剤耐性菌などのスーパーバクテリアの出現も懸念され、人類の将来にとって細菌感染症の脅威は大きな懸念となってきている。特に 21 世紀に入って高齢者社会は増々進行し、医療高度化に伴い抗がん剤治療や移植医療などに起因する医原性免疫不全状態にある患者も増加し、重症感染症に対する新規治療法を開発することが喫緊の課題である。ファージ療法は、20 世紀前半より旧東欧地域にて限定的に開発研究が進んできて、その後は普及しなかった。しかしファージ療法が細菌の薬剤耐性に対処する新たな代替治療法の一つとして再考がはじまっている。人類の将来が懸念される多剤耐性菌に対する新戦略として可能性を持つファージ療法について、本邦のこれまでの獣医領域および医薬領域の英知を結集して研究を推進したいと考えている。

2. 研究の目的

重症細菌性肺炎に対するバクテリオファージ療法について、重症緑膿菌性肺炎動物モデルを用いて、その臨床的実用性を評価する。社会背景として、地球規模での抗菌剤の汎用により多剤耐性菌が世界中で蔓延し、超多剤耐性や全抗菌剤耐性菌などのスーパーバクテリアの出現も懸念され、人類の将来にとって細菌感染症の脅威は大きな懸念となってきている。一方で、21 世紀に入って新規抗菌剤の開発は極めて停滞し、抗菌剤に代わる新たな治療法が求められている。本研究では、マウス重症緑膿菌性肺炎モデルを用いて、新たな重症細菌性肺炎の治療法としてのバクテリオファージ療法の効用や副作用について調べ、実用化に向けた基礎的データを集積したい。このようにバクテリオファージ療法を臨床に応用するためには、解決しないといけいない問題点に挑戦的に取り組み、多剤耐性菌の危機に直面している人類にとって、バクテリオファージ療法が抗菌剤に変わる、あるいは抗菌剤の欠点を補う新しい感染症治療法となりうる可能性を目指して、新しい研究の芽を萌えさせたい。

3. 研究の方法

本研究では、効率的なファージの選択技術に、緑膿菌ワクチン及び抗体療法開発研究に用いてきた重症緑膿菌性肺炎マウスモデルを組み合わせ、バクテリオファージ療法の治療効果や副作用を評価した。特定の臨床分離緑膿菌株に有効なファージを効率的に選定するシステム構築、緑膿菌・肺上皮細胞共培養系を用いたファージの細胞保護作用を評価する *in vitro* 実験系の確立、マウス重症緑膿菌性肺炎モデルでのファージ療法の効果評価、バクテリオファージに対する生体免疫応答評価、と 4 段階の実験を計画した。

抗緑膿菌バクテリオファージの選択: 特定の緑膿菌種に有効な殺菌性を示すファージを選択してファージ療法に応用するために効率の良いファージの選択システムが必要である。研究分担者らは、これまでに汚水から多種多様のファージストックを作成し、また特有の細菌種に対して殺菌作用を持つファージの選択を短時間で行うシステムを構築してきた。この技術をヒト臨床に応用すべく、臨床分離緑膿菌に対して既存ファージライブラリ、あるいはファージ新規ハンティングにより殺菌作用を発揮するファージの高速スクリーニングを実施した。

細菌・肺上皮細胞 *in vitro* 共培養実験系 (平成 30 年度、主に京都府立医科大学で実施): 緑膿菌の主要な病原毒性は、その型分泌システムによる細胞障害に起因する。型分泌システムとは、1990 年代に広く病原性グラム陰性菌に広く発見された菌種間で相同性の高い病原毒素タンパクの分泌システムであり、その分泌毒素タンパクは細菌の持つ特殊な分泌装置を通じて、直接、標的細胞の細胞質内に注入される。緑膿菌の場合、ExoS, ExoT, ExoU, ExoY と 4 種類の分泌毒素が同定されている (Sawa T. *J Intensive Care* 2:10, 2014)。中でも ExoU は、申請者らによりその酵素機能が同定されたホスホリパーゼ A₂ 作用をもつ強力な細胞毒であり、約 20-30% の緑膿菌がこの毒素を発現している。この毒素の細胞内転移は急速な細胞壊死を誘導し、組織障害をもたらす (Finck-Barbançon V, Sawa T, et al. *Mol Microbiol* 25:547, 1997; Sato H, Sawa T, et al. *EMBO J* 22:1, 2003; Tamura M, Sawa T, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 316:323, 2004; Pankhaniya RR, Sawa T, et al. *Crit Care Med* 32:2293, 2004)。緑膿菌性肺炎においては、肺胞腔を形成する上皮細胞内へこの ExoU 毒素が転移し急性肺上皮細胞障害をもたら

し、重篤な肺浮腫、菌血症、さらには敗血症へと病態を悪化させる(Kurahashi K, Sawa T, et al. J Clin Invest 104:743, 1999)。 *In vitro* 環境においても、ExoU 発現陽性緑膿菌を培養肺上皮細胞と共培養すると、経時的に肺上皮細胞への ExoU 毒素の転移により細胞壊死が誘導される(Sawa T, et al. Infect Immun 66:3242, 1998)。細菌による肺傷害をファージが抑制できるかどうかは、ファージの殺菌作用のみならず、殺菌に関わる時間的因子や、ファージの細菌への付着など複雑な要因が *in vivo* では影響するため、より *in vivo* に近い環境でファージを選択することがファージ療法の有効性を確実にする上で重要である。そこで緑膿菌・培養肺上皮細胞の共培養で効用を評価することで、ファージが細菌に発揮する殺菌作用だけでなく、より生体内に近似した環境で細菌による細胞死が抑制可能なファージの選定が可能となる。

マウス重症緑膿菌性肺炎モデルでの効果評価: マウス(CD1、週令 8~12 週)を短時間全身麻酔し、鈍針を用いて経気道的に致死量の緑膿菌を肺内に投与する(図 3)。感染後、毒性の強い緑膿菌株 PA103 を致死量(2×10^5 CFU/mouse)用いた場合には、感染後約 4 時間で急性肺上皮傷害がピークに達し、肺浮腫が確立して 24 時間以内に死亡に至る。このモデルを基準に臨床分離緑膿菌株を感染させ、その後 1~4 時間以内に治療用ファージを再度、短時間全身麻酔下に経気道的に肺内に投与する。申請者の過去の研究では、緑膿菌の 3 型分泌毒性を抑制できる抗 PcrV 抗体やガンマグロブリン製剤(IVIG)の感染前及び感染後の静脈内投与により、この体温低下は抗体やガンマグロブリン投与量依存性に軽減し、最終的に死亡率も低下する(Sawa T, et al. Nature Medicine 5:392, 1999; Katoh H, Shimizu M, Kinoshita M, Sawa T, et al. Crit Care Med 44:e12, 2016; Shimizu M, Kinoshita M, Sawa T, et al. J Infect Chemother 22:240 2016; Kinoshita M, Shimizu M, Sawa T, et al. Hum Vaccin Immunother 12:2833-2846, 2016)。ファージ療法の効果について、既存の治療や無治療群との比較において、感染後 48 時間の体温、活動度、肺浮腫(Wet-to-dry ratio)の定量、肺内細菌量、ミエロペルオキシダーゼ測定、炎症性サイトカイン(TNF、IL-1、IL-6)等を測定することで評価を行った。

バクテリオファージに対する *in vivo* 免疫応答評価: バクテリオファージ療法の懸念として、宿主のファージやファージタンパクに対する免疫応答が考えられる。無処置のマウスに対して、肺内に治療量のファージを短時間全身麻酔下に肺内投与し、8~12 週間の観察期間ののちに血液を採取し、ファージあるいはファージタンパクに対する液性免疫、細胞性免疫能について測定した。一部のマウスについては、再度、肺内に治療量のファージを短時間全身麻酔下に肺内投与し、急性全身反応等の観察に加えて、血液を採取しヒスタミン、トリプターゼ等のアナフィラキシー検査を行った。さらに一部のマウスについては、ファージ投与後の一定期間後に緑膿菌の肺内投与による感染実験及びファージの再投与を行い、治療効果と副作用について、前述の測定項目を用いて判定した。

4. 研究成果

In vitro において、緑膿菌に対して強い殺菌能を持つバクテリオファージの選定が行えた。このファージを用いて、マウス緑膿菌性肺炎モデルにおいて、バクテリオファージ療法単独、3 型分泌システム阻害抗体療法、あるいは両者の併用療法における肺傷害への治療効果を判定した。その結果、併用療法で最も効果的な肺傷害の抑制効果が確認できた。本研究によって、従来の抗菌剤に頼らない新規治療法としての実証が行えた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sudo K, Sawa T, Kushimoto K, Yoshii R, Yuasa K, Inoue K, Kinoshita M, Yamasaki M, Kooguchi K	4. 巻 11
2. 論文標題 Choice of respiratory therapy for COVID-19 patients with acute hypoxemic respiratory failure: a retrospective case series study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e15174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.15174.	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 Maruyama A, Sawa T, Teramukai S, Katoh N.	4. 巻 28
2. 論文標題 Adverse reactions to the first and second doses of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine among healthcare workers.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 934-942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2022.03.015.	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 Sawa T, Kainuma A, Akiyama K, Kinoshita M, Shibasaki M	4. 巻 9
2. 論文標題 Difficult airway management in neonates and infants: knowledge of devices and a device-oriented strategy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Pediatr	6. 最初と最後の頁 654291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fped.2021.654291.	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 Sawa T, Yamada T, Obata Y.	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Power spectrum and spectrogram of EEG analysis during general anesthesia: Python-based computer programming analysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Monit Comput.	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10877-021-00771-4.	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 Maruyama A, Sawa T, Teramukai S, Katoh N.	4. 巻 321
2. 論文標題 Adverse reactions to the first and second doses of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine among healthcare workers.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 00094-0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2022.03.015.	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 Kinoshita M, Shimizu M, Akiyama K, Kato H, Moriyama K, Sawa T.	4. 巻 15(3)
2. 論文標題 Epidemiological survey of serum titers from adults against various gram-negative bacterial V-antigens.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0220924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0220924	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 Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Molecular Diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Intensive Care	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40560-020-0429-6	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 Sawa T, Momiyama K, Mihara T, Kainuma A, Kinoshita M, Moriyama K.	4. 巻 64(5)
2. 論文標題 Molecular epidemiology of clinically high-risk Pseudomonas aeruginosa strains: practical overview	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol.	6. 最初と最後の頁 331-344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12776.	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 Mihara T, Kimura T, Momiyama K, Kainuma A, Akiyama K, Ohara J, Inoue K, Kinoshita M, Shimizu M, Moriyama K, Fujita N, Sawa T.	4. 巻 26(3)
2. 論文標題 Secondary in-hospital epidemiological investigation after an outbreak of Pseudomonas aeruginosa ST357.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 257-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.09.014.	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 Mihara T, Kimura T, Momiyama K, Kainuma A, Akiyama K, Ohara J, Inoue K, Kinoshita M, Shimizu M, Moriyama K, Fujita N, Sawa T.	4. 巻 26
2. 論文標題 Secondary in-hospital epidemiological investigation after an outbreak of Pseudomonas aeruginosa ST357	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 257-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.09.014	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 Sawa T, Kinoshita M, Inoue K, Ohara J, Moriyama K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Immunoglobulin for Treating Bacterial Infections: One More Mechanism of Action. Development of Therapeutic Antibodies against Toxins and Pathogens.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antibodies	6. 最初と最後の頁 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antib8040052	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 Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Intensive Care.	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.09.014	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 Sawa T, Momiyama K, Mihara	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular epidemiology of clinically high-risk <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strains: Practical overview.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12776.	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 Kinoshita M, Shimizu M, Akiyama K, Kato H, Moriyama K, Sawa T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Epidemiological survey of serum titers from adults against various Gram-negative bacterial V-antigens.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0220924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0220924. eCollection 2020.	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 Naito Y, Hamaoka S, Kinoshita M, Kainuma A, Shimizu M, Katoh H, Moriyama K, Ishii KJ, Sawa T.	4. 巻 62
2. 論文標題 The protective effects of nasal PcrV-CpG oligonucleotide vaccination against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> pneumonia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol	6. 最初と最後の頁 774-785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.	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 Kainuma A, Momiyama K, Kimura T, Akiyama K, Inoue K, Naito Y, Kinoshita M, Shimizu M, Kato H, Shime N, Fujita N, Sawa T.	4. 巻 24
2. 論文標題 An outbreak of fluoroquinolone-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ST357 harboring the <i>exoU</i> gene.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 615-622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2018.03.008.	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 内藤慶史、佐和貞治.	4. 巻 264
2. 論文標題 多剤耐性緑膿菌に対する免疫療法.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 444-449
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 内藤慶史、濱岡早枝子、井上敬太、甲斐沼篤、石井健、佐和貞治.	4. 巻 2018
2. 論文標題 TLR9リガンド添加緑膿菌V抗原ワクチンによる粘膜免疫誘導の検討. 第52回緑膿菌感染症研究会公演記録	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 緑膿菌感染症研究会	6. 最初と最後の頁 3
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 Sawa T, Kainuma A, Moriyama K, Naito Y.	4. 巻 1
2. 論文標題 Construction of a recombinant single-chain antibody fragment against bacterial type III secretion.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Antibody Engineering	6. 最初と最後の頁 1-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5772/intechopen.70316	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 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Sudo K, Kinoshita M, Kento K, Inoue K, Ohara J, Muranishi K, Sawa T.
2. 発表標題 Clinical research for decision making in the initiation of mechanical ventilation therapy using ROX index and chest CT images in COVID-19 patients; Single-center retrospective cohort study.
3. 学会等名 The 22nd KSCCM-JSICM Joint Congress. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐和貞治
2. 発表標題 ランスレーショナル・リサーチ 細菌感染と急性肺傷害
3. 学会等名 第42回日本臨床麻酔学会大会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 須藤和樹, 湯浅健人, 串本洸輔, 吉井龍吾, 井上敬太, 山崎正記, 木下真央, 小尾口邦彦, 佐和貞治.
2. 発表標題 COVID-19重症呼吸不全の呼吸療法選択に関する因子についての因果推論ベイジアンネットワーク解析
3. 学会等名 4 大学連携研究フォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 須藤和樹, 湯浅健人, 吉井龍吾, 井上敬太, 山崎正記, 小尾口邦彦, 佐和貞治
2. 発表標題 COVID-19重症患者での人工呼吸管理/高流量経鼻酸素療法選択の統計学的因果推論ネットワーク解析.
3. 学会等名 第40回日本麻酔・集中治療テクノロジー学会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小原潤也、藤木純平、木下真央、井上敬太、須藤和樹、湯浅健人、岩野英知、佐和貞治
2. 発表標題 バクテリオファージと PcrV 抗体の治療効果の検討
3. 学会等名 第56回緑膿菌感染症研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐和貞治
2. 発表標題 シンポジウム. 緑膿菌に学び, 緑膿菌を操る. タイプ III 毒素分泌機構
3. 学会等名 第94回日本感染症学会学術講演会, 2020年8月東京. (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sawa T, Hayashi K, Kainuma A, Inoue K, Kinoshita M.
2. 発表標題 Frequency analysis-linked Poincare plot-integrated score (f-PIS) of the electroencephalogram during general anesthesia.
3. 学会等名 IARS 2018. Annual Meeting and International Science Symposium. International Anesthesia Research Society. (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sawa T. Experience exchange session.
2. 発表標題 Arterial pulse waveform analysis.
3. 学会等名 Experience exchange session. Edwards Life Science Limited, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐和貞治.
2. 発表標題 緑膿菌毒素に対する免疫グロブリン新知見.
3. 学会等名 鹿児島県薬剤師会講演会. (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 木下真央、佐和貞治.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 764
3. 書名 麻酔科研修ノート 改訂第3版. 感染症.	

〔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	木下 真央 (Kinoshita Mao) (20816384)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	
研究分担者	藤木 純平 (Fujiki Junpei) (30805114)	酪農学園大学・獣医学群・助教 (30109)	
研究分担者	清水 優 (Shimizu Masaru) (40800131)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	
研究分担者	岩野 英知 (Hidetomo Iwano) (60382488)	酪農学園大学・獣医学群・教授 (30109)	

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