

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08229

研究課題名(和文) 新生児敗血症に対するTrained immunity誘導に基づく新規治療法の開発

研究課題名(英文) The Protective Role of Trained Immunity against Lethal Sepsis in Neonatal Mice

研究代表者

藤岡 一路 (Fujioka, Kazumichi)

神戸大学・医学研究科・特命教授

研究者番号：20568810

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、軽微な先行感染がその後の致死性敗血症の予防にどのような効果があるかを検討すること。方法は、4日齢マウスにCecal Slurry (CS) 0.5mg/g(非致死量、PTx群)またはVehicle (Veh群)を腹腔内投与し、72時間後に両群にCS 1.5mg/g(LD83)を腹腔内投与して、生存率を検討した。結果は、非介入時の7日齢マウスの死亡率83%と比較して、Veh群(n=10)では死亡率90%と改善を認めなかった一方、PTx群(n=16)では、死亡率6%と有意な改善を認めた。結論として、非外科的な新生仔マウス敗血症モデルにおいて、軽微な先行感染は敗血症の重症化を抑制した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、我々が確立した糞便懸濁液投与法による新生児敗血症モデルマウス、および予備的検討で確認された軽微な先行感染に起因する敗血症保護効果を応用して、新生児敗血症におけるTrained immunity(細菌暴露に引き続き誘導される自然免疫系の活性化)の保護効果および作用機序を明らかにした。本研究を通じて、非外科的な新生仔マウス敗血症モデルにおいて、軽微な先行感染が、異常な全身性炎症反応の制御を介して、その後の致死性敗血症の重症度を減弱させることを明らかにした。本研究の結果に基づき、Trained immunityを介した全く新しい機序の新生児敗血症治療法の確立が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We aimed to investigate the protective role of an initial low-dose septic challenge for the prevention of subsequent lethal sepsis in a mouse model. A stock cecal slurry (CS) solution was prepared from adult ceca. The LD83 (1.5 mg CS/g) was used for all animals. An initial challenge of normal saline (NS) or 0.5 mg CS/g (non-lethal dose) was administered at four days of age, then 1.5 mg CS/g was administered intraperitoneally at seven days of age (72 h post-initial challenge), and survival was monitored. Initial exposure to NS (n = 10) resulted in 90% mortality following exposure to the LD83 CS dose in contrast to an initial exposure to CS (n = 16), which significantly decreased mortality to 6% (p < 0.0001), reduced blood bacterial counts, attenuated inflammatory responses, and suppressed lipid mediators. Initial exposure to a non-lethal CS dose prior to exposure to a lethal CS dose significantly reduces sepsis mortality.

研究分野：新生児学

キーワード：Trained immunity 糞便懸濁液投与法 新生児敗血症 敗血症モデルマウス Cecal slurry 早産児
新生児 細菌感染

1. 研究開始当初の背景

(1) 新生児敗血症は、全身性の細菌感染と続発する多臓器不全を本態とする予後不良疾患であり、特に、生後に獲得する獲得免疫のみならず、先天的に備わった自然免疫まで未熟な早産児においては、現在もなお高い致死率を認める。新生児敗血症は、感染侵襲への未熟な免疫応答の破綻を本態とする一方、未だ抗菌薬を中心とした支持療法が主体であり、この致死的感染症の新規治療法の開発は喫緊の課題である。近年、かつては免疫記憶が存在しないとされてきた自然免疫系においても、感染に対して適応的な応答が可能であること、すなわち「Trained immunity (訓練された免疫)」と呼ばれる概念が提唱された (Netea MG, et al. Science 2016)。病原体特異的な獲得免疫が未熟な新生児の敗血症において、抗原非特異的な自然免疫を活性化させる Trained immunity は、極めて合理的な治療標的と考えられる。一方で、ヒト新生児への臨床応用に向けては、感染負荷なく Trained immunity を誘導する必要があり、我々は免疫後エクソソーム (Exosome) を用いた Trained immunity の誘導を考案した。それゆえ、本研究課題の核心をなす学術的「問い」は、「新生児敗血症における Trained immunity の作用機序は何か？」および「免疫後 Exosome 投与により Trained immunity を誘導し新生児敗血症を治療法できるか？」である。

(2) 敗血症研究においては、古くから盲腸結紮穿孔 (Cecal ligation puncture, CLP) モデルが標準モデルとして用いられてきた。しかし、手術を要し高侵襲のため新生仔マウスへの適応は不可能であった。2007年に、成獣マウスから摘出した虫垂内容物から糞便懸濁液 (Cecal slurry, CS) を作成し、対象マウスに腹腔内投与することで腹膜炎性敗血症を誘導する CS モデルが報告されたのを機に、研究代表者の藤岡は、免疫学的にヒト早産児相当である4日齢マウスに CS 法を応用することで、早産児マウス敗血症モデルを確立した。本モデルは、我々の研究グループが CS 法を応用して独自に確立した世界で最も未熟な敗血症モデルマウスであり、本研究は我々以外にはなし得ない学術的独自性の高い研究である

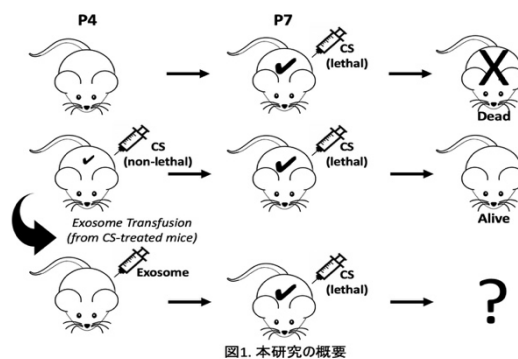
(3) 先述のごとく、Trained immunity を標的とする免疫療法の研究が注目されており、Trained immunity はエピゲノム変化に基づく細胞代謝調節により制御されていることが明らかになりつつある (Netea MG, et al. Nat Immunol 2015)。新生児領域では、生下時に BCG を接種した低出生体重児は、非接種児と比較して死亡率が低いことが知られていたが (Aaby P, et al. J Infect Dis 2011)、興味深いことに近年 HBV 母体児において、自然免疫細胞の成熟および臍帯血中細胞の感染応答能の増強が報告され、新生児においても Trained immunity を介した免疫賦活が報告された (Hong M et al. Nat Commun 2015)。しかし、新生児敗血症における Trained immunity の作用機序に関する詳細な研究はない。我々は現在までに、CS 法による敗血症モデルマウスを用いた予備的検討において、新生仔マウスにおいても致死的敗血症誘導前に軽微な感染に暴露させておくと生存率が著明に改善することを見出し、本結果が Trained immunity に基づくものと考察した。しかし、臨床応用の観点からは、敗血症予防的に早産児に感染負荷を誘導することは、倫理面・安全面の課題が大きく不可能である。

(4) Exosome は、細胞内の小胞輸送を介して細胞外に放出される直径 30~100 nm ほどの細胞外小胞の一種で、内部に蛋白質、脂質、核酸などを含む。近年、Exosome が細胞間情

報伝達の担い手として機能すること明らかとなり、炎症性・自己免疫性疾患等の病態生理への関与が注目されている。本研究では、非致死感染により Trained immunity を誘導したマウスの血中 Exosome (免疫後 Exosome) を抽出し、免疫後 Exosome を致死な敗血症モデルマウスに前投与することで Trained immunity が誘導できないかを検討する。この研究により、感染負荷を要さない Trained immunity を介した早産児敗血症に対する全く新しい機序の治療法確立が期待できる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、①新生児敗血症モデルマウスにおいて Trained immunity の保護効果および作用機序を解明し、②Trained immunity を誘導したマウスから採取した Exosome を別の敗血症モデルマウスに輸注し保護効果を検討することで、Trained immunity を介した早産児敗血症に対する全く新しい機序の治療法確立を目指すことである (図 1)。



3. 研究の方法

本研究では、①CS 法を用いて、4 日齢マウスに非致死感染を誘導した 72 時間後 (7 日齢) に、致死敗血症を誘導し、生存率、臓器障害、網羅的遺伝子発現を検討し、Trained immunity の有効性・作用機序を解明する。②Trained immunity 誘導後のマウス血中から Exosome を抽出し、別マウスに輸注後に致死敗血症を誘導し、敗血症保護効果が得られないかを検討することで、Trained immunity の標的分子を同定する。以上の計画により新規治療法の基盤確立を目指す。

(1) CS 法を用いた新生児敗血症モデルマウス作成と Trained immunity 誘導

既報に基づき、成獣マウスから摘出した虫垂内容を 15%glycerol-PBS に溶解して糞便懸濁液 (CS, 100mg/mL) を作成し、 -80°C で保存する。予備的検討では、異なる用量 (0.5, 1.0, 1.5, 2.0mg/g) の CS 保存液を腹腔内投与した場合の 7 日齢マウスの死亡率は、各々 0, 61, 83, 100%であった。そこで Trained immunity 誘導目的に、4 日齢に CS 0.5mg/g (非致死量) を前投与し、72 時間後 (7 日齢) に CS 1.5mg/g (LD83) を投与する。

(2) 新生児敗血症モデルマウスにおける Trained immunity の作用機序の検討

Trained immunity の作用機序の作用機序解明を目指し、Trained immunity 誘導群と非誘導群において、以下の比較検討を行う。

- 臓器障害の検討 敗血症誘導 24, 72 時間後に血液を採取し、臓器障害マーカーとして血清 AST、BUN、CK、KL-6 を測定する。また同時に、肺・肝臓・腎臓を採取し、HE 染色および TUNEL 染色で病理学的に検討し、組織障害の重症度を両者で比較検討する
- 網羅的遺伝子発現の解析 敗血症誘導 6, 24 時間後に肺・肝臓・脾臓を採取し、PCR アレイ法を用いて、網羅的に Innate and adaptive immune responses 関連遺伝子発現を解析し、両者で比較検討することで Trained immunity の標的分子を同定する。

4. 研究成果

2020年度 新生児敗血症モデルマウスにおける Trained immunity の保護効果

本年度はまず、成獣マウスから抽出した虫垂内容を15%glycerol-PBSに溶解してCS (100mg/mL) を作成し、 -80°C で保存した。予備的検討で、異なる用量 (0.5, 1.0, 1.5, 2.0mg/g) のCS保存液を腹腔内投与した場合の7日齢マウスの死亡率は、各々0, 61, 83, 100%であったことから、日齢3に0.5mg/g CS (非致死量, Trained immunity群) または生食 (Veh群) を前投与し、72時間後 (7日齢) にCS 1.5mg/g (LD83) を投与し、敗血症誘導6時間後の肝臓免疫関連遺伝子発現、9時間後の肝臓酸化ストレスおよび血中細菌数、7日間生存率を検討した。

結果は、2群間において肝臓酸化ストレス (TI: 74.6 ± 16.1 vs. Veh: 63.4 ± 13.0 U.CARR, $p=0.26$) に差を認めない一方、Trained immunity群において血中細菌数が有意に低値であった (TI: $1.7 \pm 2.0 \times 10^3$ vs. Veh: $2.6 \pm 0.6 \times 10^4$ CFU/ml, $p < 0.05$)。また、Trained immunity群において7日間生存率 (TI: 94% vs. Veh: 10%, $p < 0.05$, 各群 $n \geq 10$) が有意に改善した。

Trained immunity群において明らかな生存率の改善を認めたことから、本モデルにおいても Trained immunity の敗血症保護効果を確認することができた。

2021年度 新生児敗血症モデルマウスにおける Trained immunity の作用機序の検討

本年度は、日齢3に0.5mg/g CS (非致死量, PTx群) または生食 (Veh群) を前投与し、72時間後 (7日齢) にCS 1.5mg/g (LD83) を投与し、敗血症誘導3, 6時間後の肝臓免疫関連遺伝子発現・炎症性脂質メディエーター発現を検討した。

肝臓PCRアレイ結果については、PTx群をVeh群と比較した場合は、敗血症誘導6時間後にPTx群において免疫関連遺伝子5種 (Cd14, C5aR1, IL-1r1, Mx1, Irf7) の有意な発現抑制を認めた (fold change > 4.0 , $p < 0.05$)。

敗血症誘導後の肝臓脂質メディエーター動態は、PTx群においてVeh群と比較し、敗血症誘導3時間後にアラキドン酸 (AA) 由来LM (15deoxy-d12, 14 PGJ2) が有意に減少しており、敗血症誘導6時間後にエイコサペンタエン酸 (EPA) 由来LM4種 (12-HEPE, 15-HEPE, 18-HEPE, EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA) 由来LM5種 (4-HDHA, 7-HDHA, 14-HDHA, 17-HDHA, DHA)、AA由来LM4種 (5-HETE, 12-HETE, 15-HETE, AA) が有意に低下していた。以上の結果より、軽微な先行感染は敗血症誘導6時間後の肝臓免疫関連遺伝子および炎症性脂質メディエーター発現を抑制することが明らかとなった。本モデルにおけるTIの保護効果は、異常な全身性炎症反応の制御を介したものと考えた。

2022年度 新生児敗血症モデルマウスにおける Trained immunity の作用機序の検討

本年度は、本モデルを更に詳細に検討した。

検討1) 4日齢マウスに0.5mg/g CS (非致死量, 先行感染群) または生食 (対照群) を投与し、72時間後 (7日齢) に 1.5mg/g CS (致死量) を投与し、敗血症誘導6時間後にCBCを測定した。

検討2) 4日齢と7日齢で異なるソースから作成したCSを投与し、生存率を検討した。検討

3) 敗血症誘導を3日後 (7日齢) から、1週後 (11日齢)、2週後 (18日齢) とし、生存率を検討した。

検討4) 前回の検討で有意な発現抑制 (-95倍) を認めたCD14の働きを解明する目的で、抗CD14抗体 $5 \mu\text{g/g}$ (抗CD14群) またはIgG $5 \mu\text{g/g}$ (対照群) を4日齢に先行投与し、7日齢に敗血

症を誘導し、5日間生存率を比較した。

結果は、1) 先行感染群で、有意に白血球数、リンパ球数、Hb値が低く、血小板数が高かった。2) 異なるCSソースを用いても保護効果は保たれていた (91% or 62% vs. 0%, $p < 0.05$)。3) 1週間後 (71% vs. 18%, $p < 0.01$)、2週間後 (82% vs. 0%, $p < 0.001$) も保護効果は保たれていた。4) 抗CD14投与群と対照群の生存率に差はなかった (11% vs. 25%, $p > 0.05$)。

以上より、軽微な先行感染の保護効果は、CSの種類を問わず、効果は2週間持続するが、CD14抑制のみによるものではないことが明らかになった。

2023年度 成獣敗血症モデルマウスにおける Trained immunity の保護効果

新生児敗血症における軽微な先行感染の保護効果の機序を明らかにする目的で、成獣においても同様の敗血症保護効果が得られるのかを検討した。

方法は、成獣マウスから摘出した虫垂内容物を15% glycerol-PBSに溶解してCS (100mg/mL) を作成し、 -80°C で保存した。CS 100 μL (TI群, $n=10$) または生食 100 μL (Veh群, $n=8$) を前投与し、その72時間後にCS 300 μL (致死量) を投与し、体重変化率、7日間生存率を検討した。

結果は、CS 100 μL または生食 100 μL の前投与では全例72時間生存しており、平均体重変化率は24時間後 (TI群: -10.7% vs. Veh群: -1.5%)、48時間後 (TI群: -11.6% vs. Veh群: -1.2%)、72時間後 (TI群: -7.8% vs. Veh群: $+2.3\%$) であった。ついで、CS 300 μL を腹腔内投与したところ、TI群は全例生存した一方、Veh群は全例死亡した (100% vs. 0%, $p < 0.001$)。

結論として、軽微な先行感染の敗血症保護効果は、新生児マウス特有ではなく、成獣マウスにおいても認められた。

総括

本研究を通じて、非外科的 newborn マウス敗血症モデルにおいて、軽微な先行感染がその後の致死性敗血症の重症度を減弱させることを明らかにした。さらに、敗血症誘導6時間後にいくつかの炎症性遺伝子と LM のレベルが、軽微な先行感染によって抑制されていた。一方、COVID-19 pandemic の影響により、動物実験の実施が一時的に停滞し、Trained immunity 誘導後マウス由来 Exosome を用いた検討に関しては未だ基礎的検討の段階であり、新生児敗血症における Trained immunity を制御する単一分子マーカーの同定も含めて、今後の検討課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 24件）

1. 著者名 Fujioka K, Nakasone R, Nishida K, Ashina M, Sato I, Nozu K.	4. 巻 11(17)
2. 論文標題 Neonatal Pseudohypoaldosteronism Type-1 in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 5135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm11175135.	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 Fukushima Sachiyo, Nakanishi Nobuto, Fujioka Kazumichi, Suga Kenichi, Shirakawa Taku, Osawa Kayo, Hara Kanako, Tsutsumi Rie, Urushihara Maki, Nakagawa Ryuji, Awano Hiroyuki, Oto Jun, Sakaue Hiroshi, Iijima Kazumoto, Matsuo Masafumi	4. 巻 91
2. 論文標題 Assessment of catabolic state in infants with the use of urinary titin N-fragment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Research	6. 最初と最後の頁 1748 ~ 1753
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41390-021-01658-5	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 Hanafusa H, Abe S, Ohyama S, Kyono Y, Kido T, Nakasone R, Ashina M, Tanimura K, Nozu K, Fujioka K.	4. 巻 19(20)
2. 論文標題 Influence of UGT1A1 Genetic Variants on Free Bilirubin Levels in Japanese Newborns: A Preliminary Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Environ Res Public Health	6. 最初と最後の頁 13090
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph192013090.	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 Suga S, Kyono Y, Kido T, Nakasone R, Abe S, Ashina M, Nozu K, Fujioka K.	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Long use of continuous positive airway pressure protects against the development of treatment-requiring retinopathy of prematurity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 7799
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-11509-w.	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 Morioka I, Kakei Y, Omori T, Nozu K, Fujioka K, Takahashi N, Yoshikawa T, Moriuchi H, Ito Y, Oka A; Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group.	4. 巻 11(13)
2. 論文標題 Oral Valganciclovir Therapy in Infants Aged ≤2 Months with Congenital Cytomegalovirus Disease: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 3582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11133582.	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 Hijikata M, Morioka I, Okahashi A, Nagano N, Kawakami K, Komatsu A, Kawana K, Ohyama S, Fujioka K, Tanimura K, Deguchi M, Sasai M, Yamamoto M, Yamada H.	4. 巻 4
2. 論文標題 A prospective cohort study of newborns born to mothers with serum Toxoplasma gondii immunoglobulin M positivity during pregnancy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 486-491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.12.005.	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 Ruka Nakasone, Mariko Ashina, Takumi Kido, Harunori Miyauchi, Masafumi Saito, Shigeaki Inoue, Masakazu Shinohara, Kandai Nozu, Kazumichi Fujioka	4. 巻 10
2. 論文標題 Protective Role of an Initial Low-Dose Septic Challenge against Lethal Sepsis in Neonatal Mice: A Pilot Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 5823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10245823	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 Fujioka Kazumichi	4. 巻 89
2. 論文標題 Early career investigator highlight biocommentary	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Research	6. 最初と最後の頁 1331 ~ 1332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41390-021-01404-x	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 Ruka Nakasone, Mariko Ashina, Shinya Abe, Kenji Tanimura, Hans Van Rostenberghe, Kazumichi Fujioka	4. 巻 18
2. 論文標題 The Role of Heme Oxygenase-1 Promoter Polymorphisms in Perinatal Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Environ Res Public Health.	6. 最初と最後の頁 3520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18073520.	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 該当する

1. 著者名 Masafumi Saito, Yoshihisa Fujinami, Yuko Ono, Shohei Ohyama, Kazumichi Fujioka, Kimihiro Yamashita, Shigeaki Inoue, Joji Kotani	4. 巻 92
2. 論文標題 Infiltrated regulatory T cells and Th2 cells in the brain contribute to attenuation of sepsis-associated encephalopathy and alleviation of mental impairments in mice with polymicrobial sepsis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Behav Immun	6. 最初と最後の頁 25-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2020.11.010.	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 Yoshihisa Fujinami, Shigeaki Inoue, Yuko Ono, Yusuke Miyazaki, Kazumichi Fujioka, Kimihiro Yamashita, Joji Kotani	4. 巻 10
2. 論文標題 Sepsis Induces Physical and Mental Impairments in a Mouse Model of Post-Intensive Care Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 1593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10081593.	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 Morioka Ichiro, Kakei Yasumasa, Omori Takashi, Nozu Kandai, Fujioka Kazumichi, Yoshikawa Tetsushi, Moriuchi Hiroyuki, Ito Yoshinori, Oka Akira	4. 巻 99
2. 論文標題 Efficacy and safety of valganciclovir in patients with symptomatic congenital cytomegalovirus disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e19765 ~ e19765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000019765	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 Nakasone Ruka, Fujioka Kazumichi, Nishida Kosuke, Nozu Kandai, Iijima Kazumoto	4. 巻 62
2. 論文標題 Three cases of pseudohypoaldosteronism following ileostomy in preterm infants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics & Neonatology	6. 最初と最後の頁 119 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pedneo.2020.09.006	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 Nakasuji Yukiko, Tanimura Kenji, Sasagawa Yuki, Imafuku Hitomi, Morizane Mayumi, Fujioka Kazumichi, Ohji Goh, Yamada Hideto	4. 巻 26
2. 論文標題 Case report of eight pregnant women with syphilis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 298 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.10.016	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 Ashina Mariko, Fujioka Kazumichi, Yoshimoto Seiji, Iroji Tomoaki, Iijima Kazumoto	4. 巻 61
2. 論文標題 Incidence of hypospadias in severe small-for-gestational-age infants: A multicenter Asian population study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics & Neonatology	6. 最初と最後の頁 548 ~ 550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pedneo.2020.07.011	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 Miyachi Harunori, Fujioka Kazumichi, Okubo Saki, Nishida Kosuke, Ashina Mariko, Ikuta Toshihiko, Okata Yuichi, Maeda Kosaku, Iijima Kazumoto, Bitoh Yuko	4. 巻 62
2. 論文標題 Insulin therapy for hyperglycemia in neonatal sepsis using a preterm mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 581 ~ 586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14126	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 Ashina Mariko, Fujioka Kazumichi, Nishida Kosuke, Okubo Saki, Ikuta Toshihiko, Shinohara Masakazu, Iijima Kazumoto	4. 巻 10
2. 論文標題 Recombinant human thrombomodulin attenuated sepsis severity in a non-surgical preterm mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-57265-2	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 Fukushima Sachiyo, Farea Manal, Maeta Kazuhiro, Rani Abdul Qawee Mahyoob, Fujioka Kazumichi, Nishio Hisahide, Matsuo Masafumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Dual Fluorescence Splicing Reporter Minigene Identifies an Antisense Oligonucleotide to Skip Exon v8 of the CD44 Gene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9136 ~ 9136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21239136	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 Bo Ryosuke, Awano Hiroyuki, Nishida Kosuke, Fujioka Kazumichi, Nishiyama Atsushi, Miyake Osamu, Iijima Kazumoto	4. 巻 24
2. 論文標題 False positive cases of elevated tetradecenoyl carnitine in newborn mass screening showed significant loss of body weight	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism Reports	6. 最初と最後の頁 100634 ~ 100634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgmr.2020.100634	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 Ashina Mariko, Fujioka Kazumichi, Ueda Kaori, Miki Akiko, Iijima Kazumoto	4. 巻 61
2. 論文標題 Aggressive posterior retinopathy of prematurity in a preterm infant with congenital hyperinsulinemia without persistent hyperglycemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics & Neonatology	6. 最初と最後の頁 665 ~ 666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pedneo.2020.07.003	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 Yamada Hideto, Tanimura Kenji, Fukushima Sachiyo, Fujioka Kazumichi, Deguchi Masashi, Sasagawa Yuki, Tairaku Shinya, Funakoshi Toru, Morioka Ichiro	4. 巻 26
2. 論文標題 A cohort study of the universal neonatal urine screening for congenital cytomegalovirus infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 790 ~ 794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.03.009	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 Saito Masafumi, Fujinami Yoshihisa, Ono Yuko, Ohyama Shohei, Fujioka Kazumichi, Yamashita Kimihiro, Inoue Shigeaki, Kotani Joji	4. 巻 92
2. 論文標題 Infiltrated regulatory T cells and Th2 cells in the brain contribute to attenuation of sepsis-associated encephalopathy and alleviation of mental impairments in mice with polymicrobial sepsis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity	6. 最初と最後の頁 25 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2020.11.010	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 Nishida Kosuke?, Fujioka Kazumichi, Sugioka Yusuke, Abe Shinya, Ashina Mariko, Fukushima Sachiyo, Ohyama Shohei, Ikuta Toshihiko, Tanimura Kenji, Yamada? Hideto, Iijima Kazumoto, Morioka Ichiro	4. 巻 117
2. 論文標題 Prediction of Neurodevelopmental Impairment in Congenital Cytomegalovirus Infection by Early Postnatal Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neonatology	6. 最初と最後の頁 460 ~ 466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000508218	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 Imafuku Hitomi, Yamada Hideto, Uchida Akiko, Deguchi Masashi, Shirakawa Tokuro, Sasagawa Yuki, Shi Yutoku, Fujioka Kazumichi, Morioka Ichiro, Tanimura Kenji	4. 巻 10
2. 論文標題 Clinical and ultrasound features associated with congenital cytomegalovirus infection as potential predictors for targeted newborn screening in high-risk pregnancies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76772-1	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 Tanimura Kenji, Shi Yutoku, Uchida Akiko, Uenaka Mizuki, Imafuku Hitomi, Ikuta Toshihiko, Fujioka Kazumichi, Morioka Ichiro, Deguchi Masashi, Minematsu Toshio, Yamada Hideto	4. 巻 143
2. 論文標題 Immunoglobulin fetal therapy and neonatal therapy with antiviral drugs improve neurological outcome of infants with symptomatic congenital cytomegalovirus infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 103263 ~ 103263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2020.103263	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 Abe Shinya, Fujioka Kazumichi, Nakasone Ruka, Suga Shutaro, Ashina Mariko, Nishida Kosuke, Wong Ronald J., Iijima Kazumoto	4. 巻 1
2. 論文標題 Bilirubin/albumin (B/A) ratios correlate with unbound bilirubin levels in preterm infants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Research	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) 10.1038/s41390-020-01351-z	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 Nishimura Koji, Yamana Keiji, Fukushima Sachiyo, Fujioka Kazumichi, Miyabayashi Hiroshi, Murabayashi Masao, Masunaga Ken, Okahashi Aya, Nagano Nobuhiko, Morioka Ichiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Comparison of Two Hepatitis B Vaccination Strategies Targeting Vertical Transmission: A 10-Year Japanese Multicenter Prospective Cohort Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Vaccines	6. 最初と最後の頁 58 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines9010058	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 Nakasone Ruka, Ashina Mariko, Abe Shinya, Tanimura Kenji, Van Rostenberghe Hans, Fujioka Kazumichi	4. 巻 18
2. 論文標題 The Role of Heme Oxygenase-1 Promoter Polymorphisms in Perinatal Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 3520 ~ 3520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18073520	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 該当する

1. 著者名 Suga Shutaro, Fujioka Kazumichi, Nakasone Ruka, Abe Shinya, Fukushima Sachiyo, Ashina Mariko, Nishida Kosuke, Nozu Kandai, Iijima Kazumoto, Tanimura Kenji, Yamada Hideto	4. 巻 16
2. 論文標題 Changes in awareness and knowledge concerning mother-to-child infections among Japanese pregnant women between 2012 and 2018	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0244945 ~ 0244945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0244945	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 Nakasone Ruka, Fujioka Kazumichi, Kyono Yuki, Yoshida Asumi, Kido Takumi, Suga Shutaro, Abe Shinya, Ashina Mariko, Nishida Kosuke, Tanimura Kenji, Yamada Hideto, Nozu Kandai, Iijima Kazumoto	4. 巻 18
2. 論文標題 Neurodevelopmental Outcomes at 18 Months of Corrected Age for Late Preterm Infants Born at 34 and 35 Gestational Weeks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 640 ~ 640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18020640	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 Fujioka Kazumichi	4. 巻 1
2. 論文標題 Early career investigator highlight biocommentary	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Research	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) 10.1038/s41390-021-01404-x	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 -

1. 著者名 Horinouchi Tomoko, Maeyama Kaori, Nagai Masashi, Nishimura Mio, Kawasaki Yoko, Yoshioka Mieko, Takada Satoshi, Matsumoto Hisayuki, Nakamachi Yuji, Saegusa Jun, Fukushima Sachiyo, Fujioka Kazumichi, Nagase Hiroaki, Nozu Kandai, Iijima Kazumoto, Nishimura Noriyuki, 他	4. 巻 1
2. 論文標題 Genetic Analysis of UGT1A1 Polymorphisms Using Preserved Dried Umbilical Cord for Assessing the Potential of Neonatal Jaundice as a Risk Factor for Autism Spectrum Disorder in Children	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Autism and Developmental Disorders	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/s10803-021-04941-w	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16件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鮫島智大、城戸拓海、仲宗根瑠花、阿部真也、芦名満理子、藤岡一路
2. 発表標題 糞便懸濁液の皮下投与および加熱処理糞便懸濁液の腹腔内投与による新たな敗血症誘導法の検討
3. 学会等名 第54回日本小児感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤岡一路
2. 発表標題 糞便懸濁液投与モデル (Cecal Slurry model) におけるヒトリコンピナントトロンボモジュリンの敗血症保護効果の検討
3. 学会等名 第36回日本Shock学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仲宗根瑠花、福田拓弥、垂井智前、城戸拓海、京野由紀、菅秀太郎、阿部真也、芦名満理子、藤岡一路
2. 発表標題 新生仔マウス敗血症モデルにおける軽微な先行感染の致死的敗血症に対する保護効果の作用機序の検討
3. 学会等名 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤岡 一路
2. 発表標題 糞便懸濁液投与 (Cecal Slurry) 法により作製した非外科的敗血症モデルマウスを用いた新生児敗血症の新規治療法開発
3. 学会等名 第21回新生児科指導医教育セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仲宗根 瑠花, 芦名 満理子, 城戸 拓海, 邱 智前, 曾根原 晶子, 京野 由紀, 吉田 阿寿美, 菅 秀太郎, 阿部 真也, 藤岡 一路
2. 発表標題 新生児敗血症モデルマウスにおいて、軽微な先行感染は後の致死的敗血症罹患に対して保護効果を発揮する
3. 学会等名 第53回日本小児感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤岡 一路, 仲宗根 瑠花, 城戸 拓海, 京野 由紀, 吉田 阿寿美, 菅 秀太郎, 阿部 真也, 芦名 満理子
2. 発表標題 新生児敗血症モデルマウスに対するTrained Immunity誘導の保護効果の検討
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅 秀太郎, 芦名 満理子, 仲宗根 瑠花, 城戸 拓海, 京野 由紀, 吉田 阿寿美, 阿部 真也, 藤岡 一路
2. 発表標題 成獣敗血症モデルマウスに対するTrained Immunity誘導の保護効果の検討
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅 秀太郎, 芦名 満理子, 城戸 拓海, 吉田 阿寿美, 京野 由紀, 福嶋 祥代, 仲宗根 瑠花, 阿部 真也, 西田 浩輔, 藤岡 一路
2. 発表標題 非外科的マウス敗血症モデルにおけるエダラボンの保護効果の検討
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芦名 満理子, 仲宗根 瑠花, 城戸 拓海, 邱 智前, 曾根原 晶子, 京野 由紀, 吉田 阿寿美, 菅 秀太郎, 阿部 真也, 藤岡 一路
2. 発表標題 ヒト胎便懸濁液の腹腔内投与により作成した胎便性腹膜炎モデルマウスの病態生理
3. 学会等名 第53回日本小児感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芦名 満理子, 城戸 拓海, 京野 由紀, 吉田 阿寿美, 仲宗根 瑠花, 菅 秀太郎, 福嶋 祥代, 阿部 真也, 西田 浩輔, 藤岡 一路
2. 発表標題 早産児マウス敗血症モデルにおけるシベレスタットナトリウムの敗血症保護効果の検討
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芦名 満理子, 城戸 拓海, 京野 由紀, 吉田 阿寿美, 仲宗根 瑠花, 菅 秀太郎, 阿部 真也, 藤岡 一路
2. 発表標題 ヒト胎便懸濁液の腹腔内投与による胎便性腹膜炎モデルマウスの病態解明
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤岡 一路, 芦名 満理子, 斎藤 雅史
2. 発表標題 新生児敗血症モデルマウスに対するTrained Immunity誘導の保護効果の検討
3. 学会等名 第35回日本Shock学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤岡 一路, 芦名 満理子
2. 発表標題 ヒト胎便懸濁液の腹腔内投与による胎便性腹膜炎モデルマウスの病態解明
3. 学会等名 第35回日本Shock学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今川 幸人, 芦名 満理子, 上杉 裕紀, 榊田 千晶, 福田 拓弥, 鮫島 智大, 城戸 拓海, 阿部 真也, 藤岡 一路
2. 発表標題 糞便懸濁液の皮下投与および加熱処理糞便懸濁液の腹腔内投与による新たな敗血症誘導法の検討
3. 学会等名 第59回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今川 幸人, 仲宗根 瑠花, 芦名 満理子, 藤岡 一路
2. 発表標題 糞便懸濁液の皮下投与および加熱処理糞便懸濁液の腹腔内投与による新たな敗血症誘導法の検討
3. 学会等名 第37回日本Shock学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 白井 圭佑, 仲宗根 瑠花, 芦名 満理子, 藤岡 一路
2. 発表標題 新生仔マウス敗血症モデルにおける軽微な先行感染の敗血症保護効果の作用機序の検討
3. 学会等名 第37回日本Shock学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 藤岡 一路	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 224
3. 書名 労力を無駄にしないための 臨床研究テーマの選び方	

〔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
研究協力者	芦名 満理子 (Ashina Mariko) (50836442)	神戸大学・医学部附属病院	
研究協力者	仲宗根 瑠花 (Nakasone Ruka)	神戸大学・医学部附属病院	

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