

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08570

研究課題名(和文) 肺マイクロバイーム多様性喪失と肺サーファクタント蛋白質の免疫機構

研究課題名(英文) Loss of lung microbiome diversity and immune mechanisms of pulmonary surfactant proteins

研究代表者

黒沼 幸治 (Kuronuma, Koji)

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40563250

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ナイアシン制限食をマウスに与え、マイクロバイーム解析を行ったところ、Dysbiosis状態となっていることが分かった。ナイアシン欠乏マウスにピルフェニドンを投与すると、ペラグラ様症状が増強し、その主要因となる物質はNNMTであった。COVID-19患者から便検体を採取しマイクロバイーム解析を行ったところ、より重症患者の方がDysbiosis状態であり、トリプトファン代謝に關与する物質が減少していた。COVID-19肺炎では血清SP-AとSP-DがCOVID-19患者で高値になり、重症度と關連することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マイクロバイーム解析の手法によりナイアシン欠乏と嘔気嘔吐などの副作用を示す薬剤の關連を明らかにした。その主要因となる物質を特定したため、尿の測定により副作用予測に用いられる可能性がある。また、COVID-19患者のマイクロバイーム解析でもより重症患者の方が菌の多様性が低下している状態であり、重症化機序の一部を示した。COVID-19肺炎では血清SP-AとSP-Dが重症度を評価するバイオマーカーとなりうる。

研究成果の概要(英文)：Microbiome analysis of mice fed a niacin-restricted diet revealed that they were in a state of dysbiosis. When pirfenidone was administered to niacin-deficient mice, pellagra-like symptoms were enhanced, and NNMT was the main contributing factor. Microbiome analysis of stool samples collected from COVID-19 patients revealed that more severely ill patients were in a state of dysbiosis, with a decrease in substances involved in tryptophan metabolism. We found that serum SP-A and SP-D were elevated in COVID-19 patients and associated with the severity of COVID-19 pneumonia.

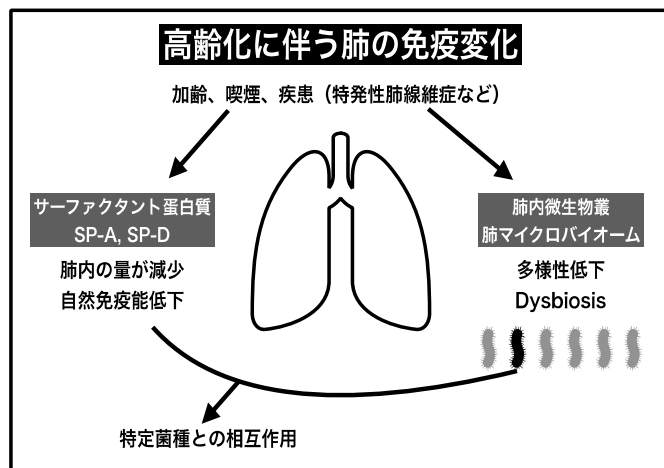
研究分野：呼吸器病学、感染症学

キーワード：肺サーファクタント 自然免疫 肺マイクロバイーム

1. 研究開始当初の背景

肺炎は衛生環境の改善や抗菌薬の進歩により死因の上位から後退していたが、世界に先駆けて超高齢社会を迎えた日本では、高齢者の死因として肺炎の比率は増え続けており、健康寿命の延長が課題となっている。高齢者肺炎の特徴は、免疫能の低下、嚥下能の低下により感染を繰り返すことであり、抗菌薬耐性菌の増加も問題となっている(図1)。

図1: 本研究の背景図



気道は常に外気と交通しており、吸引する外因性微生物や唾液などの流入物に含有される異物に対して自然免疫などの免疫機構によりホメオスタシスを保っていると考えられる。

近年、メタゲノムによる手法でマイクロバイオーーム解析が可能となっているが、肺においても様々な慢性呼吸器疾患において肺マイクロバイオーームの変化が報告されている。申請者らは原因不明の難病である特発性肺線維症における肺マイクロバイ

オーームの変化と疾患進行予測を明らかにした(Takahashi Y et al. *Respir Res.* 2018;19:34.)。

肺サーファクタント蛋白質のうち SP-A と SP-D は様々な細菌、真菌の菌体成分に結合し、オプソニン効果や Toll 様受容体を介した炎症制御、肺胞マクロファージの活性化などの働きがあり、炎症を制御する。申請者らはこれまで、SP-A と SP-D が肺炎球菌感染に対し、抗炎症作用と抗菌活性を有することを報告している(Kuronuma K, et al. *J Biol Chem.* 2004; 279:21421-30.)。特発性肺線維症が肺サーファクタント蛋白質の減少を伴う代表的疾患であることは過去に申請者らの報告で明らかにしている。加齢や喫煙によっても肺内の SP-A、SP-D は減少することが知られており、高齢者の免疫状態に影響があると考えた。

2. 研究の目的

本研究ではマウス肺のマイクロバイオーーム解析により微生物叢の変化を明らかにし、網羅的な細菌探索から肺サーファクタント蛋白質を含む免疫関連蛋白と結合し免疫作用を及ぼす細菌を特定する。免疫関連蛋白が *in vivo* で作用を及ぼしている細菌を明らかにするとともに細菌叢変化を正常化する方法の開発を模索する。

3. 研究の方法

1) 動物モデルによる肺のマイクロバイオーーム解析

マウスとの肺胞洗浄液を採取し、16S rRNA のハイスループットシーケンシングにより網羅的な細菌探索を行う。

2) Dysbiosis に関与する細菌の同定と SP-A, SP-D の作用機序解明

3) 病原性に関与する細菌による Dysbiosis マウスモデル実験

4) Dysbiosis マウスモデルにおける SP-A, SP-D の作用

4. 研究成果

1) 肺線維症など慢性呼吸器疾患ではDysbiosis状態がみられる。肺線維症の治療には抗線維化薬としてピルフェニドンが用いられる。ピルフェニドンの副作用として嘔気嘔吐がみられ、ペラグラ様の症状がみられることからイソニアジドを用いて同症状を再現した(図2)(Natsumi S, *Br J Nutr.* 2022)。

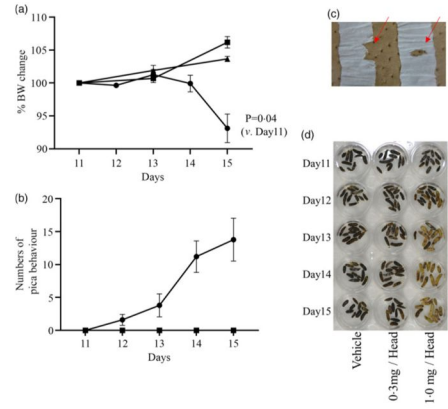


図2: イソニアジド投与による異食行動

2) 高齢になるとナイアシン欠乏状態になりやすいことが知られており、同様にマウス実験を行った。細菌叢変化を調べるためにマウスにナイアシン制限食を投与してモデル作成を行った(図3)(Susai N, *Biosci Microbiota Food Health.* 2022)。ナイアシン制限食をマウスに与え、マイクロバイオーーム解析を行ったところ、Dysbiosis状態となっていることが分かった。

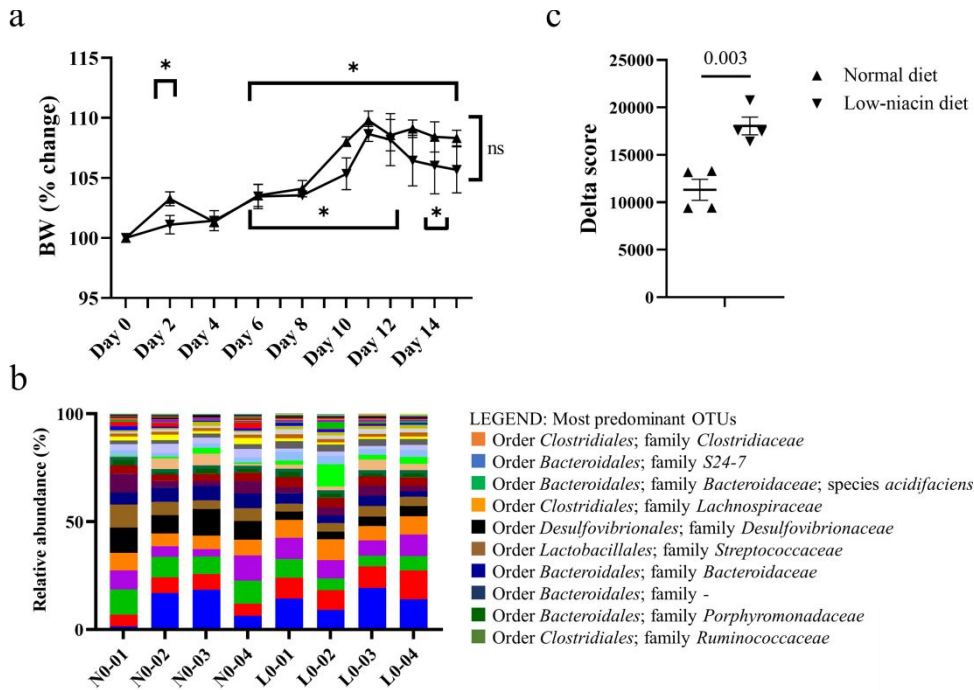


図3: マウス低ナイアシン食による腸内マイクロバイオーーム変化。

3) ナイアシン欠乏マウスにピルフェニドン投与すると、異食行動や皮膚毛細血管の拡張を認め、ペラグラ様症状が増強することがわかった (図4) (Kuronuma K, ERJ Open Res. 2022)。その主要因となる物質は nicotinamide N-methyltransferase (NNMT) であり、尿中の代謝産物の測定によりピルフェニドンの副作用予測検査として応用の可能性があり、今後の検討課題である。

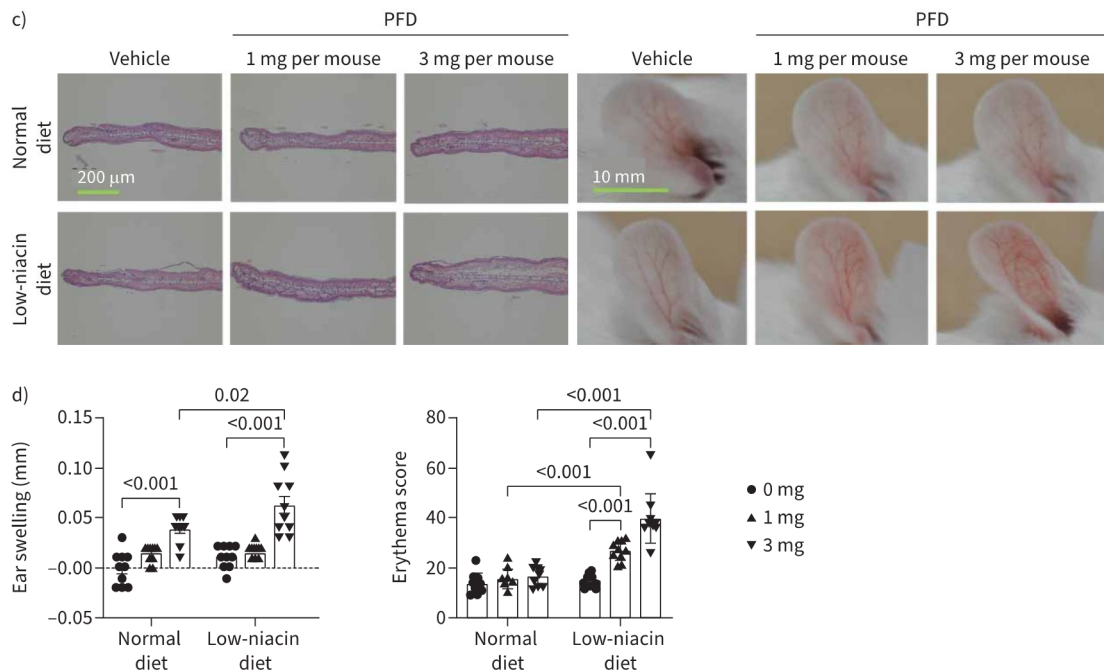


図4：ナイアシン欠乏マウスにピルフェニドン投与した際の耳介の腫脹と血管拡張の増悪

4) COVID-19の病態へのマイクロバイオーーム解析による評価のため、COVID-19患者から便検体を採取しマイクロバイオーーム解析を行ったところ、より重症患者の方がDysbiosis状態であることが分かった (図5) (Yokoyama Y, Front Med. 2022)。そしてトリプトファン代謝に関する物質が減少していたことが明らかとなった。

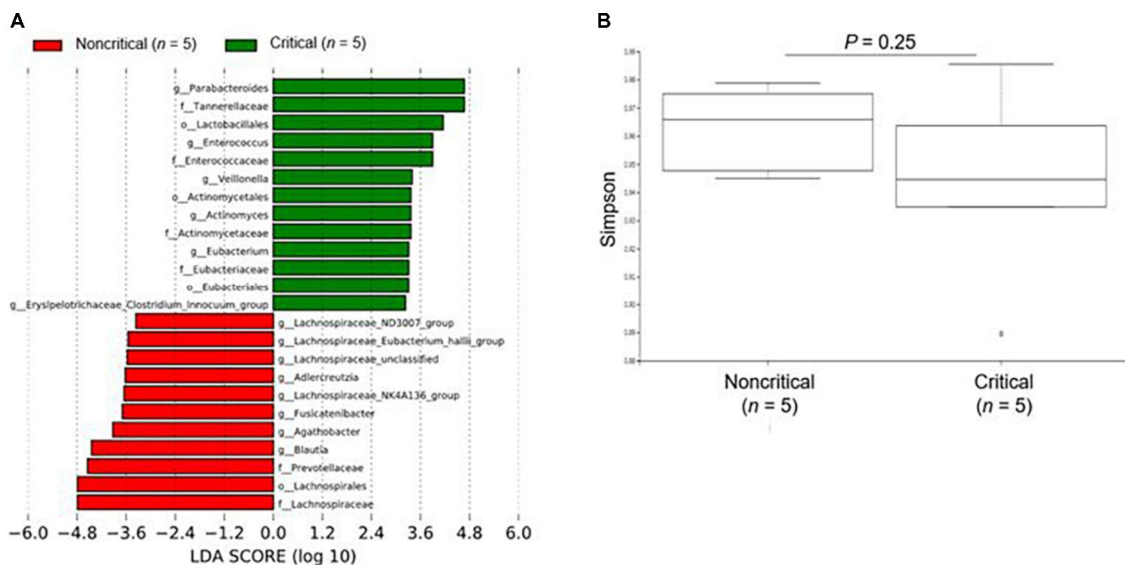


図5：重症患者（緑）と非重症患者（赤）の便マイクロバイオーーム解析。

5) COVID-19肺炎の重症度評価に役立つ血清蛋白質で様々なレクチンを測定した結果、血清 SP-

A と SP-D が COVID-19 患者で高値になり、重症度と関連することを明らかにした(図 6)Takenaka H, *In vivo* 2023)。

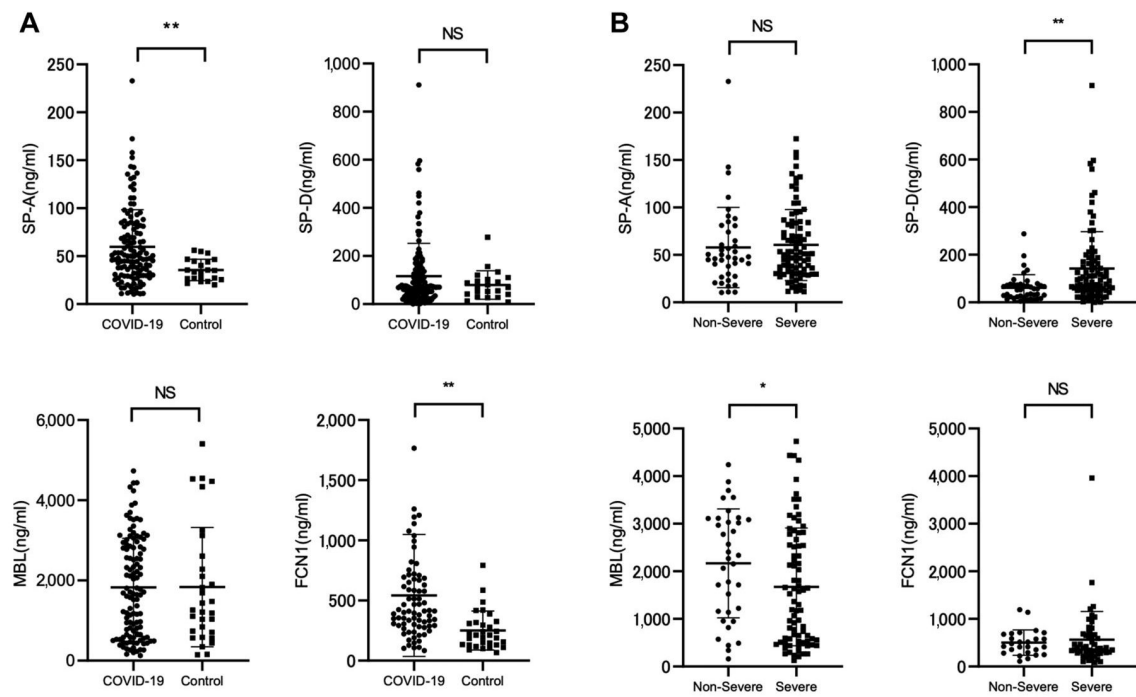


図 6 : COVID-19 患者と健常者、軽症と重症 COVID-19 の血清 SP-A, SP-D, MBL, FCN1 値の比較。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Ibe Y, Ishigo T, Fujii S, Fujiya Y, Kuronuma K, Tsugawa T, Takahashi S, Fukudo M.	4. 巻 28
2. 論文標題 Delayed dexamethasone treatment at initiation of oxygen supplementation for coronavirus disease 2019 is associated with the exacerbation of clinical condition.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 875-883
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiac.2022.03.007.	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 Katayama Y, Murai R, Moriai M, Nirasawa S, Saeki M, Yakuwa Y, Sato Y, Asanuma K, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S.	4. 巻 28
2. 論文標題 Does the timing of saliva collection affect the diagnosis of SARS-CoV-2 infection?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 1033-1036
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiac.2022.03.009.	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 Natsumi S, Kuroita T, Ishikawa T, Kuronuma K, Yoshioka T.	4. 巻 127
2. 論文標題 Effect of niacin supplementation on nausea-like behaviour in an isoniazid-induced mouse model of pellagra.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Br J Nutr.	6. 最初と最後の頁 961-971
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/S0007114521001835.	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 Sato Y, Nirasawa S, Saeki M, Yakuwa Y, Ono M, Kobayashi R, Nakafuri H, Murai R, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S.	4. 巻 28
2. 論文標題 Comparative study of rapid antigen testing and two nucleic acid amplification tests for influenza virus detection.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 1033-1036
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiac.2022.04.009.	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 Susai N, Kuroita T, Kuronuma K, Yoshioka T.	4. 巻 41
2. 論文標題 Analysis of the gut microbiome to validate a mouse model of pellagra.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biosci Microbiota Food Health.	6. 最初と最後の頁 73-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12938/bmfh.2021-059.	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 Tamura K, Chang B, Shimbashi R, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Oshima K, Maruyama T, Fujita J, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Fujikura H, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Yamamoto Y, Oishi K; Adult IPD Study Group.	4. 巻 40
2. 論文標題 Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013-2019.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vaccine.	6. 最初と最後の頁 3338-3344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2022.04.062.	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 Kuronuma K, Otsuka M, Wakabayashi M, Yoshioka T, Kobayashi T, Kameda M, Morioka Y, Chiba H, Takahashi H.	4. 巻 323
2. 論文標題 Role of transient receptor potential vanilloid 4 in therapeutic antifibrotic effects of pirfenidone.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	6. 最初と最後の頁 L193-L205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajplung.00565.2020.	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 Nishikiori H, Kuronuma K, Hirota K, Yama N, Suzuki T, Onodera M, Onodera K, Ikeda K, Mori Y, Asai Y, Takagi Y, Honda S, Ohnishi H, Hatakenaka M, Takahashi H, Chiba H.	4. 巻 61
2. 論文標題 Deep learning algorithm to detect fibrosing interstitial lung disease on chest radiographs.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Eur Respir J.	6. 最初と最後の頁 2102269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.02269-2021.	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 Kuronuma K, Susai N, Kuroita T, Yamamoto H, Yoshioka T, Kaneko S, Chiba H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Analysis of real-world data and a mouse model indicates that pirfenidone causes pellagra.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ERJ Open Res.	6. 最初と最後の頁 00245-2022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/23120541.00245-2022.	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 Hachisu Y, Tamura K, Murakami K, Fujita J, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Kubota T, Oshima K, Maruyama T, Kasahara K, Nishi J, Abe S, Nakamura M, Kubota M, Hirai S, Ishioka T, Ikenoue C, Fukusumi M, Sunagawa T, Suzuki M, Akeda Y, Oishi K; Adult IHD Study Group.	4. 巻 51
2. 論文標題 Invasive Haemophilus influenzae disease among adults in Japan during 2014-2018.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Infection.	6. 最初と最後の頁 355-364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s15010-022-01885-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 Fujiya Y, Sato Y, Katayama Y, Nirasawa S, Moriai M, Saeki M, Yakuwa Y, Kitayama I, Asanuma K, Kuronuma K, Takahashi S.	4. 巻 20
2. 論文標題 Viral load may impact the diagnostic performance of nasal swabs in nucleic acid amplification test and quantitative antigen test for SARS-CoV-2 detection.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 1590-1593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2022.07.023.	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 Yokoyama Y, Ichiki T, Yamakawa T, Tsuji Y, Kuronuma K, Takahashi S, Narimatsu E, Nakase H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Impaired tryptophan metabolism in the gastrointestinal tract of patients with critical coronavirus disease 2019.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Med (Lausanne).	6. 最初と最後の頁 941422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2022.941422.	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 Honjo S, Kuronuma K, Fujiya Y, Nakae M, Ukae S, Nihira H, Yamamoto M, Akane Y, Kondo K, Takahashi S, Kimura H, Tsutsumi H, Kawasaki Y, Tsugawa T.	4. 巻 104
2. 論文標題 Genotypes and transmission routes of noroviruses causing sporadic acute gastroenteritis among adults and children, Japan, 2015-2019.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Infect Genet Evol.	6. 最初と最後の頁 105348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2022.105348.	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 Kobayashi R, Murai R, Sato Y, Nakae M, Nirasawa S, Asanuma K, Kuronuma K, Takahashi S.	4. 巻 28
2. 論文標題 Study of post-opening stability of active ingredients in hand sanitizers.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 1605-1609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2022.08.012.	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 Takahashi T, Saito A, Kuronuma K, Nishikiori H, Chiba H.	4. 巻 58
2. 論文標題 Pneumocystis jirovecii Pneumonia Associated with COVID-19 in Patients with Interstitial Pneumonia.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicina (Kaunas).	6. 最初と最後の頁 1151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina58091151.	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 Narumi N, Kondo T, Sato Y, Katayama Y, Nirasawa S, Saeki M, Yakuwa Y, Fujiya Y, Kuronuma K, Takahashi S.	4. 巻 29
2. 論文標題 Analysis of diagnostic performance and factors causing nonspecific reactions in SARS-CoV-2 rapid antigen detection tests.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 157-162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2022.10.007.	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 Fujii S, Ibe Y, Ishigo T, Inamura H, Kunimoto Y, Fujiya Y, Kuronuma K, Nakata H, Fukudo M, Takahashi S	4. 巻 27
2. 論文標題 Early favipiravir treatment was associated with early defervescence in non-severe COVID-19 patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 1051-1057.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.04.013.	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 Natsumi S, Kuroita T, Ishikawa T, Kuronuma K, Yoshioka T.	4. 巻 127
2. 論文標題 Effect of niacin supplementation on nausea-like behaviour in an isoniazid-induced mouse model of pellagra.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Br J Nutr.	6. 最初と最後の頁 961-971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S0007114521001835.	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 Saitou A, Hasegawa Y, Fujitani N, Ariki S, Uehara Y, Hashimoto U, Saito A, Kuronuma K, Matsumoto K, Chiba H, Takahashi M.	4. 巻 113
2. 論文標題 N-glycosylation regulates MET processing and signaling.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1292-1304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15278.	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 Chang B, Tamura K, Fujikura H, Watanabe H, Tanabe Y, Kuronuma K, Fujita J, Oshima K, Maruyama T, Abe S, Kasahara K, Nishi J, Kubota T, Kinjo Y, Serizawa Y, Shimbashi R, Fukusumi M, Shimada T, Sunagawa T, Suzuki M, Oishi K; Adult IPD Study Group.	4. 巻 12
2. 論文標題 Pneumococcal meningitis in adults in 2014-2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 3066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-06950-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 Yamamoto K, Fujiya Y, Kuronuma K, Ogasawara N, Ohkuni T, Yokota SI, Takahashi S, Takano K.	4. 巻 36
2. 論文標題 Self-reported Smell and Taste Disorders in Patients With COVID-19: A Japanese Single-center Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo. 2022 Mar-Apr;36(2):918-924.	6. 最初と最後の頁 918-924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12781.	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 Nishikiiori Hirota, Chiba Hirofumi, Lee Sang Hoon, Kondoh Shun, Kamo Ken-ichi, Nakamura Koshi, Ikeda Kimiyuki, Kuronuma Koji, Chung Man Pyo, Kondoh Yasuhiro, Homma Sakae, Inase Naohiko, Park Moo Suk, Takahashi Hiroki	4. 巻 58
2. 論文標題 A modified GAP model for East-Asian populations with idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 395 ~ 402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2020.04.001	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 Shimbashi Reiko, Suzuki Motoi, Chang Bin, Watanabe Hiroshi, Tanabe Yoshinari, Kuronuma Koji, Oshima Kengo, Maruyama Takaya, Takeda Hiroaki, Kasahara Kei, Fujita Jiro, Nishi Junichiro, Kubota Tetsuya, Tanaka-Taya Keiko, Matsui Tamano, Sunagawa Tomimasa, Oishi Kazunori, Adult IPD Study Group	4. 巻 26
2. 論文標題 Effectiveness of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine against Invasive Pneumococcal Disease in Adults, Japan, 2013?2017	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Emerging Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 2378 ~ 2386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2610.191531	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 Kameda Masami, Otsuka Mitsuo, Chiba Hirofumi, Kuronuma Koji, Hasegawa Takehiro, Takahashi Hiroki, Takahashi Hiroki	4. 巻 15
2. 論文標題 CXCL9, CXCL10, and CXCL11; biomarkers of pulmonary inflammation associated with autoimmunity in patients with collagen vascular diseases?associated interstitial lung disease and interstitial pneumonia with autoimmune features	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0241719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0241719	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 Muraio Koutaro, Saito Atsushi, Kuronuma Koji, Fujiya Yoshihiro, Takahashi Satoshi, Chiba Hirofumi	4. 巻 8
2. 論文標題 Acute eosinophilic pneumonia accompanied with COVID 19: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respirology Case Reports	6. 最初と最後の頁 e00683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rcr2.683	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 Hattori Takeshi, Saito Atsushi, Chiba Hirofumi, Kuronuma Koji, Amishima Masaru, Morinaga Daisuke, Shichinohe Yasuo, Nasuhara Yasuyuki, Konno Satoshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Characteristics of COVID-19 patients admitted into two hospitals in sapporo, Japan: Analyses and insights from two outbreak waves	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 180 ~ 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2020.11.008	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 Kuronuma Koji, Bunya Naofumi, Chang Bin, Fujiya Yoshihiro, Oishi Kazunori, Narimatsu Eichi, Takahashi Satoshi, Chiba Hirofumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Invasive pneumococcal disease affected the fatal outcome in a COVID-19 patient	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.04.004	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 Chang Bin, Kinjo Yuki, Morita Masatomo, Tamura Kosuke, Watanabe Hiroshi, Tanabe Yoshinari, Kuronuma Koji, Fujita Jiro, Oshima Kengo, Maruyama Takaya, Abe Shuichi, Kasahara Kei, Nishi Junichiro, Kubota Tetsuya, Ohnishi Makoto, Suga Shigeru, Oishi Kazunori	4. 巻 11
2. 論文標題 Distribution and Variation of Serotypes and Pneumococcal Surface Protein A Clades of Streptococcus pneumoniae Strains Isolated From Adult Patients With Invasive Pneumococcal Disease in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2021.617573	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29件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Koji Kuronuma
2. 発表標題 Latest Evidences of Pirfenidone in IPF Treatment.
3. 学会等名 Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒沼幸治
2. 発表標題 Covid-19肺炎における肺サーファクタントの臨床的意義
3. 学会等名 日本肺サーファクタント・界面医学会 第57回学術研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤充史、安田健人、黒沼幸治、中江舞美、藤谷好弘、高橋聡、千葉弘文
2. 発表標題 COVID-19肺炎重症度予測マーカーとしてのIL-6, INF-13, NGALの検討
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林智史、黒沼幸治、須佐井菜摘、黒板智博、吉岡健、千葉弘文
2. 発表標題 マウスモデルにおけるペラグラ関連悪心に関するピルフェニドンの作用
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒沼幸治、小林智史、黒板智博、山本浩貴、須佐井菜摘、吉岡健、金子周司、千葉弘文
2. 発表標題 リアルワールドデータ解析によるピルフェニドン誘発ペラグラ様光線過敏症の因子探索
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒沼幸治、長野佑太郎、千葉弘文
2. 発表標題 Mycobacterium lentiflavumによるpseudo-outbreakの事例
3. 学会等名 第37回日本環境感染学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北山育実、村井良精、小林 亮、中江舞美、藤谷好弘、黒沼幸治、高橋 聡
2. 発表標題 SARS-CoV-2変異株スクリーニングに関する報告
3. 学会等名 第37回日本環境感染学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長野佑太郎、黒沼幸治
2. 発表標題 市立釧路総合病院におけるMycobacterium lentiflavumによるpseudo-outbreakの事例に関する遺伝子学的解析を用いた後方視的研究
3. 学会等名 第97回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒沼幸治、鈴木瑛真、村井良精、中江舞美、藤谷好弘、齋藤充史、高橋聡
2. 発表標題 男性COVID-19患者の血清テストステロン値は重症度と関連する
3. 学会等名 第71回日本感染症学会東日本地方会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤谷好弘、佐藤勇樹、葦澤慎也、富樫篤生、齋藤充史、黒沼幸治、高橋 聡
2. 発表標題 当院における10年間のvanC保有腸球菌菌血症の特徴から見る治療において重要なこと
3. 学会等名 第71回日本感染症学会東日本地方会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤充史、黒沼幸治、富樫篤生、藤谷好弘、高橋 聡
2. 発表標題 COVID-19における血清レクチン値の臨床バイオマーカーとしての有用性についての検討
3. 学会等名 第71回日本感染症学会東日本地方会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊部裕太、石郷友之、藤谷好弘、黒沼幸治、藤居賢、高橋聡
2. 発表標題 集中治療を要する症例における1点または2点採血によるバンコマイシンのAUC達成率の比較
3. 学会等名 第69回日本化学療法学会東日本支部総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石郷友之, 伊部裕太, 相神智宏, 藤谷好弘, 数馬聡, 黒沼幸治, 藤居賢, 高橋聡
2. 発表標題 集中治療を要する症例における過大腎クリアランスはバンコマイシンの早期AUC乖離に関連する
3. 学会等名 第69回日本化学療法学会東日本支部総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒沼幸治, 鈴木瑛真, 村井良精, 米澤仁, 遠藤明美, 藤谷好弘, 高橋聡
2. 発表標題 COVID-19における血清テストステロン値と重症化因子の検討
3. 学会等名 第69回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒沼幸治.
2. 発表標題 Covid-19肺炎における肺サーファクタントの臨床的意義.
3. 学会等名 日本肺サーファクタント・界面医学会 第57回学術研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村 恒介, 仲松正司, 藤田次郎, 西 順一郎, 渡邊 浩, 笠原 敬, 丸山 貴也, 窪田哲也, 石田正之, 田邊嘉也, 大島謙吾, 阿部修一, 武田博明, 黒沼幸治, 金城雄樹, 常 彬, 砂川富正, 鈴木基, 山本善裕, 大石 和徳.
2. 発表標題 年齢と血清型による侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の臨床的特徴.
3. 学会等名 第95回日本感染症学会学術講演会2021年5月7 - 9日、横浜
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊部 裕太, 石郷 友之, 北川 学, 木明 智子, 藤谷 好弘, 黒沼 幸治, 藤居 賢, 高橋 聡, 福土 将秀.
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症に対するデキサメタゾン投与による臨床転帰の検討.
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会 2021年10月9日-10日 熊本
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中江 舞美, 藤谷 好弘, 藤居 賢, 黒沼 幸治, 高橋 聡
2. 発表標題 COVID-19ワクチン接種後感染者1事例の抗体獲得推移.
3. 学会等名 第36回日本環境感染学会学術集会2021年9月19-20日、名古屋
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤谷 好弘, 中江 舞美, 中村 広士, 黒沼 幸治, 高橋 聡.
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症専用病棟の職員の感染リスクにかかる後向きコホート研究.
3. 学会等名 第36回日本環境感染学会学術集会2021年9月19-20日、名古屋
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野 賢人, 堀口 拓人, 下山 紗央莉, 藤田 千紗, 後藤 亜香利, 池田 博, 井山 諭, 藤谷 好弘, 高橋 聡, 黒沼 幸治, 小船 雅義.
2. 発表標題 未分化大細胞リンパ腫の加療中に発症したCOVID-19関連肺炎.
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会2021年9月23-25日、Web
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤 充史, 黒沼 幸治, 小玉 賢太郎, 茂庭 慶悟, 高橋 聡, 高橋 弘毅, 千葉 弘文.
2. 発表標題 COVID-19肺炎重症度予測マーカーとしての血清SP-A, D値の検討.
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会2021年4月23-25日、東京
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒沼 幸治, 大塚 満雄, 若林 雅人, 吉岡 健, 小林 智史, 亀田 優美, 森岡 靖英, 千葉 弘文, 高橋 弘毅.
2. 発表標題 ビルフェニドンの抗線維化作用におけるTRPV4の役割.
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会2021年4月23-25日、東京
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤谷 好弘, 黒沼 幸治, 高橋 聡.
2. 発表標題 鼻腔ぬぐい液および抗原定量検査の臨床的有効性に関する検討.
3. 学会等名 第95回日本感染症学会学術講演会2021年5月7 - 9日、横浜
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊部 裕太, 藤居 賢, 石郷 友之, 國本 雄介, 藤谷 好弘, 黒沼 幸治, 高橋 聡.
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症におけるファビピラビル投与の評価.
3. 学会等名 第69回日本化学療法学会総会2021年5月7 - 9日、横浜
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Susai N, Kuroita T, Yoshioka T, and Kuronuma K.
2. 発表標題 Effect of niacin in a pellagra-related nausea mouse model established using isoniazid.
3. 学会等名 31th European Respiratory Society Annual Congress 2021 Sep 6-8:Web (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kuronuma K, Susai N, Kuroita T, and Yoshioka T.
2. 発表標題 Effect of pirfenidone on the development of pellagra-related nausea in mice.
3. 学会等名 31th European Respiratory Society Annual Congress 2021 Sep 6-8:Web (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kuroita T, Yamamoto H, Susai N, Yoshioka T, Kuronuma K, and Kaneko S.
2. 発表標題 Real world data analysis indicates that pirfenidone causes pellagra-like photosensitivity in vivo.
3. 学会等名 31th European Respiratory Society Annual Congress 2021 Sep 6-8:Web (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Saito A, Takamiya R, Fujitani N, Ariki S, Kuronuma K, Chiba H.
2. 発表標題 The phosphate binder attenuates microlith formation and cox-2 induction in pulmonary alveolar microlithiasis.
3. 学会等名 25th Congress of the APSR in Kyoto. 2021 Nov 19-20. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kuronuma K.
2. 発表標題 Epidemiology of adult pneumococcal infections in Japan.
3. 学会等名 The 3rd Asian Pneumococcal Symposium in Nagano. 2021 Dec 2-3. (国際学会)
4. 発表年 2021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	齋藤 充史 (Saito Atsushi) (00768939)	札幌医科大学・医学部・講師 (20101)	
研究分担者	千葉 弘文 (Chiba Hirofumi) (40347175)	札幌医科大学・医学部・教授 (20101)	

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