

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03038

研究課題名（和文）細菌の呼吸活性と宿主の貪食細胞機能強化に着目した多角的な重症感染症治療戦略

研究課題名（英文）Multidimensional therapeutic strategy against severe infection/sepsis, focusing on respiratory activity of bacteria and activation of host phagocytic cells

研究代表者

木下 学（Kinoshita, Manabu）

防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・免疫・微生物学・教授

研究者番号：70531391

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：細菌呼吸活性測定チップは大腸菌と共培養した好中球の抗菌活性をみることで compromised host の評価ができる。一方、自然免疫強化法であるLPS/MPLAプレコンディショニングは貪食細胞の殺菌能強化により compromised host の感染抵抗性を増強できる。本研究課題では、これらを用いた易感染性宿主の早期診断と感染回避を試みた。さらに感染併発後は、細菌呼吸活性測定チップを用いて起炎菌の抗生剤感受性を迅速診断し、かつ合成CRPなどを用いて感染発症後の宿主の貪食細胞の殺菌能強化を試みた。このような施策を臨床に反映させることで未だ予後不良な重症感染症の治療施策に寄与したい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が開発した細菌呼吸活性測定チップは2022年5月に特許登録された(第7066087号)。抗生剤による菌の呼吸活性減弱をみることで30分以内に菌の薬剤感受性が迅速診断でき、従来の感染症へのエンピリックな治療が激変する可能性がある。また、好中球の抗菌活性はヒトのストレスの程度を反映するが、ヒト好中球を大腸菌と共培養し呼吸活性の減弱をみることで抗菌活性が評価でき、ストレスの程度を測ることが可能となった。

研究成果の概要（英文）： Our oxygen sensor that can measure respiratory activity of bacteria could precisely evaluate the host compromised condition by measuring antibacterial activity of host neutrophils using this sensor. Trained innate immunity by LPS/MPLA preconditioning could augment bactericidal activity of host phagocytes, resulting in resistance to infection in compromised hosts. When infections occur in patients, effectivity of antibiotics should be rapidly evaluated by monitoring the change in respiratory activities of antibiotic-loaded bacteria using this sensor. Synthetic CRP peptides could effectively augment bactericidal activity of phagocytes even after infection occurs, resulting in reducing infection mortality. The current multi-layered therapeutic strategy may contribute to improvement of poor septic mortalities.

研究分野：侵襲学、重症感染症

キーワード：重症感染症 細菌活性測定チップ 薬剤感受性迅速診断 MPLAプレコンディショニング 合成CRP

### 1. 研究開始当初の背景

重症感染症から敗血症、多臓器不全に至る病態は依然として予後不良で、日本感染症学会によると毎年 10 万人が本邦で死亡していると推定され、その対策は急務である。これに対し、我々は感染病態の重篤化を時間軸とした治療戦略の視点から、compromised hosts (易感性) の迅速診断、感染発症・合併の予防、感染後の適確な抗菌化学療法、感染後の感染病態軽減策など、多段階での革新的な対策が有用ではないかと考えた(図1)。我々が開発した「細菌活性測定チップ」や「貪食細胞の機能強化療法」を用いて、このような重篤化する予後不良な感染病態への多角的な治療戦略を構築したい。

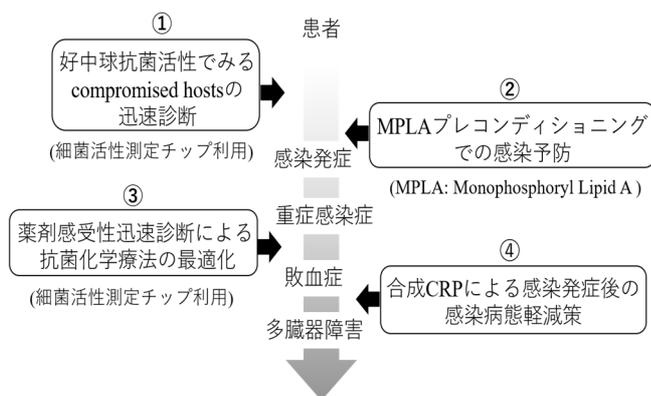


図1 重症感染症から敗血症・多臓器障害への各段階に応じた多角的治療

### 2. 研究の目的

重症感染症から敗血症、多臓器障害へと増悪する予後不良な感染病態を、各々の病態における各段階に応じた以下の4つの治療施策について、細菌の呼吸活性と貪食細胞の機能強化に着目した診断・治療施策を行うことで包括的な重症感染症の治療戦略の構築を目的とする。

- ① ストレスが生体に及ぼす影響を解析し、ストレス後の compromised hosts の状態を細菌活性測定チップで迅速に評価する。
- ② LPS/MPLA プレコンディショニングによる感染予防・回避
- ③ 細菌活性測定チップを用いた感染起炎菌の薬剤感受性迅速診断：エンピリックではない適確な抗菌化学療法を目指して
- ④ 感染発症後の感染病態軽減策：重症感染症の発症後でも有効な感染病態軽減策を目指して

### 3. 研究の方法

マウスに水浸拘束負荷を施し、好中球の殺菌活性への影響をみた。またこの際の好中球の抗菌活性を、細菌活性測定チップを用いて測定した。次に、ヒト好中球を用いて本デバイスでの抗菌活性が測定できるか、条件検討を行った。さらに、熱中症に着目し、熱ストレスが生体に与える影響をマウスやヒトで検討し、好中球の抗菌活性測定のための基礎データとした。

② LPS プレコンディショニングによる感染予防効果とその機序を各種マウスモデルで検討した。まず、LPS プレコンディショニングが自然免疫に与える影響をマウス大腸癌の肝転移モデルで転移抑制効果に着目して検討した。次に、マウスのマラリア感染モデルで LPS プレコンディショニングの感染抑制効果を検討した。LPS プレコンディショニングは肝臓のマクロファージの貪食機能増強が重要になるが、この肝臓マクロファージの機能的な亜分類を行った。さらに合成 LPS である MPLA を用いたプレコンディショニングがマウスの感染抵抗性を増強できるかを検討した。

抗生剤(オキサシリン)に感受性のある黄色ブドウ球菌株と非感受性の黄色ブドウ球菌株を抗生剤を添加して培養し、各々の菌の呼吸活性の消長を、細菌活性測定チップを用いて検討し

た。さらに、細菌呼吸活性測定チップを用いて、大腸菌や緑膿菌における抗生剤の抗菌活性を検討した。まず、大腸菌や緑膿菌が菌量依存性に酸素消費をしているかの基礎検討を行った後、大腸菌や緑膿菌に対するオキサシリンの抗菌活性を細菌活性測定チップで検討した。さらに、ゲンタマイシンやカルバペネム系抗菌剤での大腸菌や緑膿菌の抗菌活性を検討した。チップ自体にも改良を重ね、発色により抗菌活性が目視できる細菌呼吸活性測定チップを開発し、細菌に対する薬剤感受性診断が可能か検討した。

重症感染症の予後改善には適切な抗菌化学療法の外に、宿主側の生体防御能を強化することも重要と考える。重症感染症の発症後でも有効な感染病態軽減化策を合成 CRP の貪食細胞機能亢進作用に着目して検討した。

#### 4 . 研究成果

① マウスでは水浸拘束ストレスで好中球の殺菌活性が減弱していたが、この際の好中球の抗菌活性を細菌活性測定チップで定量評価した(Hsueh AJ, et al. Anal Chem 93; 5577-85, 2021)。次に、健康人の好中球の大腸菌に対する抗菌活性測定の最適化条件を検討した。健康人の 0.2 cc の採血から好中球が  $1 \times 10^6$  個採取でき、これを 0.1 cc のチップの培養環境で共培養する場合の最適な大腸菌数は  $1 \times 10^7$  CFU であった。さらに、健康人におけるストレス負荷モデルとして熱中症患者や酷暑環境下での体力練成訓練者を対象に検討した。熱中症患者では尿中の L-FABP が有意に上昇していた他に(Goto H, et al. Nephrol Dial Transplant 38; 644-54, 2023)、血中のアシルカルニチンも上昇していた(Goto H, et al. Am J Physiol Renal Physiol 326; F338-51, 2024)。酷暑環境下での体力練成訓練でも好中球の活性酸素産生や単球の Hsp-70 の発現は亢進していたが(投稿準備中)、細菌活性測定チップでの好中球の大腸菌に関する抗菌活性はデータを収集中である。マウスの熱中症モデルでも、暑熱順化(Goto H, et al. Am J Physiol Renal Physiol 323; F243-54, 2022)や L カルニチンの前投与で熱ストレスによる急性腎障害の軽減が認められた(Goto H, et al. Am J Physiol Renal Physiol 326; F338-51, 2024)。熱中症のような熱ストレスでは好中球も関与する自然免疫系が急性腎障害などの臓器障害に関与していることが考えられた(Goto H, et al. Front Med 10:1250457, 2023)。熱ストレス以外にも熱傷などの侵襲によってもマウスは compromised な状態に陥るが、PPAR- $\gamma$  受容体を刺激することで貪食細胞の貪食活性を亢進させ、熱傷後感染の予後が改善した(Miyazaki H, et al. Int J Mol Sci 23; 12746, 2022)。

抗腫瘍活性の誘導には、肝臓における NK 細胞や NKT 細胞の活性化が重要である(Nakashima H, et al. J Clin Med 12; 866, 2023)。LPS プレコンディショニングを誘導したマウスでは、肝臓でマクロファージだけでなく NK 細胞や NKT 細胞を含めた自然免疫系が活性化され、マウスの大腸癌で肝転移抑制効果が認められた(Nishikawa M, et al. J Gastro Hepatol 36; 1889-98, 2021)。また、LPS プレコンディショニングはマウスのマラリア感染モデルにおいてクッパー細胞のマラリア感染赤血球の貪食亢進効果が認められ、マラリア感染に対する抵抗性が誘導された(Ono T, et al. Infect Immun 89; e0024921, 2021)。LPS プレコンディショニングは肝臓のマクロファージの貪食殺菌能を亢進することが感染抵抗性に重要であるが、肝臓には肝由来のクッパー細胞と単球由来のマクロファージがあり、前者はさらに貪食殺菌能が旺盛な CD163 陽性クッパー細胞とそうでない CD163 陰性クッパー細胞に分かれ、後者も MHC II 強陽性で炎症性の単球由来マクロファージと MHC II 発現が弱い単球由来マクロファージに分類された(Nakashima H, et al. Cytometry: Part A 103; 902-14, 2023)。LPS プレコンディショニングでは貪食殺菌能が旺盛な

CD163 陽性クッパー細胞が増えていた(unpublished data)。MPLA プレコンディショニングに関しては、通常は3回行っていたLPSやMPLAの事前投与をMPLAの2回投与にしても1週間は感染症に対する感染耐性効果が維持できることをマウスで確認した(unpublished data)。ヒトのPBMCを用いてMPLAプレコンディショニングの最も有用な導入法を現在、検討中である。

オキサシリンに対する黄色ブドウ球菌の薬剤感受性の有無を、細菌活性測定チップを用いて20分以内に迅速診断できた(Hsueh AJ, et al. *Anal Chem* 93; 5577–85, 2021)。また、大腸菌や緑膿菌においても、菌量依存性に酸素消費をしていることが細菌活性測定チップの検討から分かった。これら細菌ではオキサシリン、ゲンタマイシンは鋭敏に呼吸活性が減弱し細菌活性測定チップで20分以内に薬剤感受性が判定できるようになったが、菌数濃度の下限界もあることが分かってきた(投稿準備中)。ゲンタマイシンやカルバペネム系抗菌剤でも同様に細菌活性測定チップを用いて薬剤感受性診断が迅速に行えた。病棟分離株を用いた細菌活性測定チップによる薬剤感受性試験を現在、検討中である。また、発色により抗菌活性が目視できる細菌呼吸活性測定チップを開発し、これを用いて大腸菌に対するピペラシリンやオキサシリンへの薬剤感受性の迅速診断、緑膿菌に対するセファゾリンやゲンタマイシンへの薬剤感受性の迅速診断を行った(Shirato Y, et al. *ACS Omega* 19; 10825-33, 2024)。

重症感染症の病態ではエンドトキシンショックのような過剰炎症も重要であるが(Kinoshita m, et al. *Fungal Genomics & Biology* 11; S2, 1-5, 2021)、クッパー細胞をはじめとした肝臓のマクロファージや(Nakashima H, et al. *IntechOpen, Antimicrobial Immune Response* 2021, Ishikiriyama T, et al. *PlosOne* 16; e0254886, 2021, Maeda H, *J Control Release* 341; 457-474, 2022)、腎臓のマクロファージ(Ito S, et al. *Am J Physiol Renal* 321; F757-F770, 2021, Ito S, et al. *Kidney Blood Press Res*, 47; 277-90, 2022)も重症感染症の病態に深く関与することが分かって来た。さらには肺炎球菌による感染などではB細胞による菌貪食(Nakashima M, *J Immunol* 209; 26-37, 2022)も重要であった。これら感染時には肝臓だけでなく腎臓のマクロファージにおいても菌貪食を司るFc $\gamma$ 受容体の発現が増強してくる(Kinoshita M, et al. *J. Innate Immun.* 13; 306-18, 2021, Ito S, et al. *J Leukoc Biol* 113; 400-13, 2023)。合成CRPはこのFc $\gamma$ 受容体に結合してマクロファージの貪食殺菌能を増強するため、マウスの穿孔性腹膜炎の発症後に合成CRPを後投与しても、肝臓や腎臓のマクロファージの貪食殺菌活性が増強して、感染予後が顕著に改善させることができた(Kinoshita M, et al. *J. Innate Immun.* 13; 306-18, 2021, Ito S, et al. *J Leukoc Biol* 113; 400-13, 2023)。

このように細菌活性測定チップを用いて好中球の抗菌活性をみることで侵襲やストレス暴露時のcompromised hostsの状態を迅速かつ正確に診断し、さらにLPS/MPLAプレコンディショニングにより感染抵抗性を増強することで、重度侵襲後に易感染性となるcompromised hostsにおける重症感染症の回避を目指す。また、感染を合併した場合には、細菌活性測定チップを用いて迅速に感染起炎菌の薬剤感受性を診断し適切な抗菌化学療法を行うと共に、合成CRPを投与しマクロファージなどの貪食殺菌活性を増強することで、宿主の側からも生体防御能の強化により重症感染症の予後改善を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Ito Seigo, Goto Hiroyasu, Tanoue Keiko, Koiwai Kazuki, Ishikiriya Takuya, Kearney Bradley M, Mori Kazuma, Nakashima Masahiro, Nakashima Hiroyuki, Kumagai Hiroo, Seki Shuhji, Kinoshita Manabu, Oshima Naoki	4. 巻 113
2. 論文標題 Early treatment with C-reactive protein-derived peptide reduces septic acute kidney injury in mice via controlled activation of kidney macrophages	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Leukocyte Biology	6. 最初と最後の頁 400 ~ 413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jleuko/qiad015	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 Nakashima Hiroyuki, Kinoshita Manabu	4. 巻 12
2. 論文標題 Antitumor Immunity Exerted by Natural Killer and Natural Killer T Cells in the Liver	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 866 ~ 866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12030866	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 Miyazaki Hiromi, Kinoshita Manabu, Nakashima Hiroyuki, Nakamura Shingo, Saitoh Daizoh	4. 巻 23
2. 論文標題 Pioglitazone Modifies Kupffer Cell Function and Protects against Escherichia coli-Induced Bacteremia in Burned Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 12746 ~ 12746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms232112746	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 Goto Hiroyasu, Nakashima Masahiro, Nakashima Hiroyuki, Noguchi Midori, Imakiire Toshihiko, Oshima Naoki, Kinoshita Manabu, Kumagai Hiroo	4. 巻 323
2. 論文標題 Heat acclimation ameliorated heat stress-induced acute kidney injury and prevented changes in kidney macrophages and fibrosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F243 ~ F254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00065.2022	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 Nakashima Masahiro, Kinoshita Manabu, Nakashima Hiroyuki, Kato Azusa, Mori Kazuma, Koiwai Kazuki, Shinomiya Nariyoshi, Seki Shuhji	4. 巻 209
2. 論文標題 Mouse Liver B Cells Phagocytose <i>Streptococcus pneumoniae</i> and Initiate Immune Responses against Their Antigens	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 26 ~ 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2100520	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 Goto Hiroyasu, Shoda Shinichi, Nakashima Hiroyuki, Noguchi Midori, Imakiire Toshihiko, Ohshima Naoki, Kinoshita Manabu, Tomimatsu Soichi, Kumagai Hiroo	4. 巻 38
2. 論文標題 Early biomarkers for kidney injury in heat-related illness patients: a prospective observational study at Japanese Self-Defense Force Fuji Hospital	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 644 ~ 654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfac166	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 Ito Seigo, Nakashima Masahiro, Ishikiriyama Takuya, Nakashima Hiroyuki, Yamagata Akira, Imakiire Toshihiko, Kinoshita Manabu, Seki Shuhji, Kumagai Hiroo, Oshima Naoki	4. 巻 47
2. 論文標題 Effects of L-Carnitine Treatment on Kidney Mitochondria and Macrophages in Mice with Diabetic Nephropathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney and Blood Pressure Research	6. 最初と最後の頁 277 ~ 290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000522013	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 Maeda H, Ishima Y, Saruwatari J, Kinoshita M, Shuto T, Kai H, Tanaka M, Sasaki Y, Iwakiri Y, Otagiri M, Watanabe H, Maruyama T	4. 巻 341
2. 論文標題 Nitric oxide facilitates the targeting Kupffer cells of a nano-antioxidant for the treatment of NASH	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 457 ~ 474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2021.11.039	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 Kinoshita Manabu, Ito Seigo, Ishikiriyama Takuya, Sekiguchi Kumiko, Yamaguchi Ryota, Tsuruhara Ryoichi, Matsuda Akihisa, Koiwa Kazuki, Nakashima Masahiro, Nakashima Hiroyuki, Miyashita Masao, Seki Shuhji	4. 巻 13
2. 論文標題 The Efficacy of Posttreatment with Synthetic C-Reactive Protein in Murine Bacterial Peritonitis via Activation of Fc RI-Expressing Kupffer Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Innate Immunity	6. 最初と最後の頁 306 ~ 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000515333	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 Hsueh An-Ju, Park Sunho, Satoh Tatsuya, Shimizu Tetsuro, Koiwai Kazuki, Nakashima Masahiro, Morimoto Yuji, Kinoshita Manabu, Suzuki Hiroaki	4. 巻 93
2. 論文標題 Microdevice with an Integrated Clark-Type Oxygen Electrode for the Measurement of the Respiratory Activity of Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 5577 ~ 5585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.1c00227	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 Kinoshita M, Nakashima M, Seki S, Nakashima H	4. 巻 11
2. 論文標題 Generalized Shwartzman reaction as an experimental endotoxin shock model -role of intermediate T cell receptor-expressing innate T lymphocytes in its pathogenesis-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Fungal Genomics & Biology	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35248/2165-8056.21.s2.001	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 Nakashima Hiroyuki, Nakashima Masahiro, Kinoshita Manabu, Seki Shuhji	4. 巻 1
2. 論文標題 Role of Kupffer Cells in Systemic Anti-Microbial Defense	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IntechOpen	6. 最初と最後の頁 39-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5772/intechopen.97256	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 Rump A., Eder S., Hermann C., Lamkowski A., Kinoshita M., Yamamoto T., Abend M., Shinomiya N., Port M.	4. 巻 95
2. 論文標題 A comparison of thyroidal protection by iodine and perchlorate against radioiodine exposure in Caucasians and Japanese	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Toxicology	6. 最初と最後の頁 2335 ~ 2350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00204-021-03065-5	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 Nagano Hisato, Suematsu Yoshitaka, Takuma Megumi, Aoki Shimpō, Satoh Ayano, Takayama Eiji, Kinoshita Manabu, Morimoto Yuji, Takeoka Shinji, Fujie Toshinori, Kiyosawa Tomoharu	4. 巻 11
2. 論文標題 Enhanced cellular engraftment of adipose-derived mesenchymal stem cell spheroids by using nanosheets as scaffolds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-93642-6	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 Ishikiriyama Takuya, Nakashima Hiroyuki, Endo-Umeda Kaori, Nakashima Masahiro, Ito Seigo, Kinoshita Manabu, Ikarashi Masami, Makishima Makoto, Seki Shuhji	4. 巻 16
2. 論文標題 Contrasting functional responses of resident Kupffer cells and recruited liver macrophages to irradiation and liver X receptor stimulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0254886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0254886	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 Ono Takeshi, Yamaguchi Yoko, Nakashima Hiroyuki, Nakashima Masahiro, Ishikiriyama Takuya, Seki Shuhji, Kinoshita Manabu	4. 巻 89
2. 論文標題 Lipopolysaccharide Preconditioning Augments Phagocytosis of Malaria-Parasitized Red Blood Cells by Bone Marrow-Derived Macrophages in the Liver, Thereby Increasing the Murine Survival after Plasmodium yoelii Infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Infection and Immunity	6. 最初と最後の頁 e0024921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/IAI.00249-21	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 Ito Seigo, Nakashima Hiroyuki, Ishikiriyama Takuya, Nakashima Masahiro, Yamagata Akira, Imakiire Toshihiko, Kinoshita Manabu, Seki Shuhji, Kumagai Hiroo, Oshima Naoki	4. 巻 321
2. 論文標題 Effects of a CCR2 antagonist on macrophages and Toll-like receptor 9 expression in a mouse model of diabetic nephropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F757 ~ F770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00191.2021	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 Goto Hiroyasu, Kinoshita Manabu, Oshima Naoki	4. 巻 10
2. 論文標題 Heatstroke-induced acute kidney injury and the innate immune system	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 1250457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2023.1250457	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 Nakashima Hiroyuki, Kearney Bradley M., Kato Azusa, Miyazaki Hiromi, Ito Seigo, Nakashima Masahiro, Kinoshita Manabu	4. 巻 103
2. 論文標題 Novel phenotypical and functional sub classification of liver macrophages highlights changes in population dynamics in experimental mouse models	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cytometry Part A	6. 最初と最後の頁 902 ~ 914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cyto.a.24783	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 Goto Hiroyasu, Nakashima Hiroyuki, Mori Kazuma, Tanoue Keiko, Ito Seigo, Kearney Bradley M., Kato Azusa, Nakashima Masahiro, Imakiire Toshihiko, Kumagai Hiroo, Kinoshita Manabu, Oshima Naoki	4. 巻 326
2. 論文標題 <sc>Carnitine pretreatment ameliorates heat stress-induced acute kidney injury by restoring mitochondrial function of tubular cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F338 ~ F351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00196.2023	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 Shirato Yusuke, Hsueh An-Ju, Ab Mutalib Nurul Asyikeen, Deng Yi, Suematsu Ryohei, Kato Azusa, Kearney Bradley M., Kinoshita Manabu, Suzuki Hiroaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Bipolar Clark-Type Oxygen Electrode Arrays for Imaging and Multiplexed Measurements of the Respiratory Activity of Cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 10825 ~ 10833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.3c09802	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 Nakashima Hiroyuki, Nakashima Masahiro, Kinoshita Manabu, Seki Shuhji	4. 巻 1
2. 論文標題 Role of Kupffer Cells in Systemic Anti-Microbial Defense	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antimicrobial Immune Response	6. 最初と最後の頁 39-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5772/intechopen.97256	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 -

[学会発表] 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Goto H, Shoda S, Nakashima H, Noguchi M, Imakiire T, Oshima N, Kinoshita M, Tomimatsu S, Kumagai H
2. 発表標題 Early biomarkers for kidney injury in heat-related illness patients: A prospective observational study at Japanese Self-Defense Force Fuji Hospital.
3. 学会等名 Military Health System Research Symposium (MHSRS) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kinoshita M, Nakashima H, Nakashima M, Sato A, Miyazaki H, Shinomiya N
2. 発表標題 Synthetic C-reactive protein as an effective compound to augment bacterial phagocytosis of macrophages thereby being resistant to bacterial infections.
3. 学会等名 Chemical and Biological Defense Science and Technology Conference (CBD S&T) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miyazaki H, Tsunoi Y, Hata Y, Kinoshita M, Nakamura S
2. 発表標題 Construction of vascularized three-dimensional skin equivalents for risk assessment against chemical and biological agents.
3. 学会等名 Chemical and Biological Defense Science and Technology Conference (CBD S&T) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakashima M, Nakashima H, Seki S, Kinoshita M
2. 発表標題 Pioglitazone reinforces liver innate immunity against bacterial infection via functional regulation of recruited macrophages in aged mice.
3. 学会等名 Biodefense World Summit (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ono T, Yamaguchi Y, Kinoshita M
2. 発表標題 Lipopolysaccharide preconditioning augments phagocytosis of malaria-parasitized red blood cells by bone marrow-derived macrophages in the liver, thereby increasing the murine survival after Plasmodium yoelii infection.
3. 学会等名 16th meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society 2021 (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	中島 弘幸  (Nakashima Hiroyuki)  (10574064)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、 動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・免疫・ 微生物学・准教授  (82406)	

6. 研究組織（つづき）

	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	鈴木 博章  (Suzuki Hiroaki)  (20282337)	筑波大学・数理物質系・教授    (12102)	
研究分担者	小野 岳史  (Ono Takeshi)  (20535182)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・国際感染症学・助教    (82406)	
研究分担者	小野 聡  (Ono Satoshi)  (30531355)	東京医科大学・医学部・兼任教授    (32645)	
研究分担者	中島 正裕  (Nakashima Masahiro)  (70738103)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・免疫・微生物学・助教    (82406)	
研究分担者	熊谷 裕生  (Kumagai Hiroo)  (50170048)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・内科学・教授    (82406)	

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