

細菌・免疫学

1-1 構成員

平成29年3月31日現在

教授	1人
病院教授	0人
准教授	0人
病院准教授	0人
講師(うち病院籍)	0人 (0人)
病院講師	0人
助教(うち病院籍)	0人 (0人)
診療助教	0人
特任教員(特任教授、特任准教授、特任助教を含む)	0人
医員	0人
研修医	0人
特任研究員	0人
大学院学生(うち他講座から)	4人 (4人)
研究生	2人
外国人客員研究員	0人
技術職員(教務職員を含む)	0人
その他(技術補佐員等)	1人
合 計	8人

1-2 教員の異動状況

堀井 俊伸(教授)(H24.3.1～現職)

2 講座等が行っている研究・開発等

1	(1) 研究・開発等のテーマ名	新生児集中治療室(NICU)においてグラム陰性桿菌の伝播を防止するために有効な制御法の探索
	(2) 研究・開発等の背景、目的、内容の概略	NICUにおいてグラム陰性桿菌が伝播(拡大)する過程を微生物学的ならびに遺伝学的に明らかにし、また、児から分離されたグラム陰性桿菌の抗菌薬耐性と抗菌薬使用との関連を解析することにより、グラム陰性桿菌のNICU内伝播の制御法(医療関連感染対策および抗菌薬使用法)を見出すことを目的とする。
	(3) 前年度までの状況	本研究は平成27年度より開始しており、平成27年度は、2事例について、NICUでグラム陰性桿菌が伝播(拡大)していく過程について微生物学的モニタリングを行い、遺伝学的解析の結果を踏まえて事例ごとに伝播動向をパターン化し、このデータを蓄積した。
	(4) 当該年度内の進捗	平成28年度はさらに2事例について解析を進めることができた。
	(5) 翌年度の方針と予想	平成29年度は、学内施設・設備の大規模な改修工事にあたり、必要な実験機器などの利用が大幅に制限されることが予想されるため、実施は困難である。
2	(1) 研究・開発等のテーマ名	静岡県におけるカンジダ血症の臨床的特徴の解析
	(2) 研究・開発等の背景、目的、内容の概略	カンジダ血症はいまだ死亡率の高い感染症である。これまで、カンジダ血症に関する臨床報告や統計解析が多くなされてきているが、いまだ解決すべき問題点も残されている。そこで、入院患者におけるカンジダ血症の臨床的特徴を解析し、カンジダ血症のリスク因子、最適な診断・治療法、感染管理法を明らかにすることを目的に、多施設共同研究を実施する。
	(3) 前年度までの状況	プロトコルに沿って多施設共同研究を進めてきた。
	(4) 当該年度内の進捗	平成28年度はプロトコルに沿って多施設共同研究を継続した。
	(5) 翌年度の方針と予想	平成29年度は、データ解析を進め、中間報告を行う予定としている。
3	(1) 研究・開発等のテーマ名	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> の抗菌薬投与前後における抗菌薬感受性の変化に関する研究
	(2) 研究・開発等の背景、目的、内容の概略	<i>P. aeruginosa</i> は種々の抗菌薬に耐性を獲得していることが多く、日常診療においてその感染症治療に難渋することも少なくない。そこで、抗菌薬療法中に繰り返し検出される <i>P. aeruginosa</i> の抗菌薬感受性の変化を調査し、背景や抗菌薬耐性の分子生物学的機序を解析することにより、最小発育阻止濃度の上昇のリスクならびに適切な抗菌薬使用法を明らかにすることを目的に、多施設共同研究を実施する。
	(3) 前年度までの状況	プロトコルに沿って多施設共同研究を進めてきた。
	(4) 当該年度内の進捗	平成28年度はプロトコルに沿って多施設共同研究を継続した。
	(5) 翌年度の方針と予想	平成29年度もプロトコルに沿って多施設共同研究を継続する。

4	(1) 研究・開発等のテーマ名	炎症性腸疾患 (IBD) の新しい治療法の構築に関する研究
	(2) 研究・開発等の背景、目的、内容の概略	マクロファージ (Mφ) は自然免疫を担当する細胞の1つで、腸管や腹腔内に豊富に存在し、2種類のサブタイプ (M1とM2) がありその粘膜組織の恒常性を維持している。M1は抗微生物作用や抗腫瘍作用を持ち、M2は抗炎症作用、組織再生効果、腫瘍促進作用を持つといわれるが、その確認には骨髄由来Mφが用いられている。最近の報告で、マウス腹腔内Mφを取り出し、M2に分化させ再び腹腔内にMφを戻すという実験で、実験腸炎を減弱するという報告がなされている。腹腔内MφのM2も抗炎症作用を持つと考えられることから、腹腔内Mφの2種類のサブタイプの作用について、マウス腸炎モデルを用いて解析を行うこととした。
	(3) 前年度までの状況	マウス腸炎モデルを用いて解析を進め、腹腔内MφのM2は、調整性および抑制性サイトカインの産生を誘導し、 <i>in vitro</i> でT細胞増殖を抑制することを明らかにすることができた。
	(4) 当該年度内の進捗	平成28年度は、本研究の成果をImmunology誌に発表することができた。
	(5) 翌年度の方針と予想	本研究は終了とする。
5	(1) 研究・開発等のテーマ名	DigoxinのTh17細胞抑制効果が実験動物腸炎に及ぼす影響の検討
	(2) 研究・開発等の背景、目的、内容の概略	Digoxinは、Na/K-ATPaseに作用し、心不全の治療薬として臨床の場で広く使用されてきた薬物であるが、近年、DigoxinがTh17細胞のmaster regulatorであるRORγtのantagonistとして働き、その活性を抑制することでTh17細胞の分化や維持を阻害することが報告され、多発性硬化症や関節リウマチの動物モデルで重症度を軽減することが報告されてきた。IBD、特にクローン病は、Th17/Th1細胞が疾患に対してpathogenicに作用していると報告されており、Digoxinの有効性が期待できるが、臨床的にも動物実験においてもともにIBDに対するDigoxinの効果は報告されていない。そこで、腸炎モデルを用いてDigoxinのTh17細胞抑制効果が実験動物腸炎にどのような影響を及ぼすか検討することとした。
	(3) 前年度までの状況	C.B-17/SCIDマウスを用いたナイーブCD4陽性T細胞移入大腸炎モデルにおいて、Digoxin投与は有意に腸炎マウスの体重減少を抑制し、病理学的にも大腸炎を抑制し、また、大腸の粘膜固有リンパ球は、IL-17A陽性CD4陽性T細胞 (Th17細胞) の比率が減少し、Foxp3陽性CD4陽性T細胞 (Treg) の比率が上昇することを明らかにした。このように、Digoxinを用いたRORγt阻害 (Th17細胞阻害) は腸炎を抑制し、Th17細胞は大腸炎においてpathogenicに働いていると考えられ、今後、クローン病においてTh17細胞を標的とした治療の開発が有用であると考えられた。
	(4) 当該年度内の進捗	平成28年度は、本研究の成果をInflammatory Bowels Diseases誌に発表することができた。
	(5) 翌年度の方針と予想	本研究は終了とする。
6	(1) 研究・開発等のテーマ名	小腸粘膜に対するIL-22の防御機構の解明
	(2) 研究・開発等の背景、目的、内容の概略	IL-22は粘膜防御機能を増強させるサイトカインとして近年注目されている。潰瘍性大腸炎モデルマウスの大腸粘膜にIL-22を強制発現させることで、大腸粘膜バリア機構を増強させ腸炎を改善させることが報告されているが、小腸粘膜に対するIL-22の防御機構は明らかになっていない。そこで、まずマウス小腸より小腸上皮内リンパ球 (IEL) を単離し、IL-22の産生を誘導すると報告されているサイトカイン (IL-23あるいはIL-12+IL-18など) でIELを刺激しIELにおいてもIL-22の産生が誘導されるかを検討することとした。また、最近の研究では芳香族炭化水素受容体 (Aryl Hydrocarbon Receptor: AhR) がIL-22の発現に重要であることが報告されているため、AhR-activator (Curcumin, Carotenoids, Dibenzoylmethanes, Flavonoidsなど) によりIL-22の産生が誘導されることも検討することとした。

7	(1) 研究・開発等のテーマ名
	IBDにおける5ASAへのCurcuminのadd-on効果に対する基礎的検討
	(2) 研究・開発等の背景、目的、内容の概略
	Natural productであるCurcuminは、転写因子であるNF- κ Bの活性を阻害し、IL-6やIFN- γ などの炎症性サイトカインの産生を抑制することにより抗炎症効果を発揮することが知られており、近年、潰瘍性大腸炎に対しては5ASAにCurcuminを上乗せすることで、さらなる内視鏡的ならびに臨床的改善が得られることが報告されている。クローン病に対しても、Curcuminの上乗せ効果が期待されることから現在臨床試験が行われているが、5ASAにCurcuminを上乗せした場合の抗炎症効果を増強するメカニズムについてはいまだ明らかになっていない。そこで、マウスの脾臓、リンパ節、腸管粘膜などより抽出したリンパ球、M ϕ 、樹状細胞などの炎症担当細胞にex vivoにおいて5ASAに加えてCurcuminを添加することで炎症性サイトカイン産生にどのような相乗/相加効果が起こるのかを解明し、さらには、マウス腸炎モデルにin vivoで5ASA+Curcuminを投与し、どのような炎症担当細胞にどのようなサイトカイン産生の変化をもたらすかについてその作用機序を明らかにすることとした。
	(3) 前年度までの状況
非該当	
(4) 当該年度内の進捗	
平成28年度は、マウスの脾臓、リンパ節、腸管粘膜などより抽出した炎症担当細胞にex vivoにおいて5ASAに加えてCurcuminを添加することで炎症性サイトカイン産生にどのような相乗/相加効果が起こるのかを解明するための実験を進めた。	
(5) 翌年度の方針と予想	
平成29年度も本研究を継続して進める予定である。	

3 論文、症例報告、著書等

	平成28年度
(1) 原著論文数(うち和文のもの)	1編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	4.087
(2) 論文形式のプロシーディングズ及びレター	0編
そのインパクトファクターの合計	0.000
(3) 総説数(うち和文のもの)	1編 (1編)
そのインパクトファクターの合計	0.000
(4) 著書数(うち和文のもの)	1編 (1編)
(5) 症例報告数(うち和文のもの)	0編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	0.000

(1) 原著論文

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

筆頭著者, 共著者: タイトル, 雑誌名, 巻, 初頁-終頁, 掲載年.	IF
1. Oishi S, Takano R, Tamura S, Tani S, Iwazumi M, Hamaya Y, Takagaki K, Nagata T, Seto S, Horii T, Osawa S, Furuta T, Miyajima H, Sugimoto K: M2 polarization of murine peritoneal macrophages induces regulatory cytokine production and suppresses T-cell proliferation, . Immunology, 149, 320-358, 2016.	4.087

論文数(A)小計 1 うち和文 0 IF小計 4.087

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの(学内の共同研究)

論文数(B)小計 0 うち和文 0 IF小計 0.000

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

論文数(C)小計 0 うち和文 0 IF小計 0.000

(3) 総説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

筆頭著者, 共著者: タイトル, 雑誌名, 巻, 初頁-終頁, 掲載年.	IF
1. 堀井俊伸: 糖尿病を診るポケット検査事典. 14 感染症. 培養検査(好気性菌, 嫌気性菌, 抗酸菌), 別冊ブラックティス, 182-185, 2016.	0.000

総説数(A)小計 1 うち和文 1 IF小計 0.000

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの(学内の共同研究)

総説数(B)小計 0 うち和文 0 IF小計 0.000

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

総説数(C)小計 0 うち和文 0 IF小計 0.000

(4) 著書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

著者: タイトル, 出版社名, 巻, 初頁-終頁(頁数), 発行年.	IF
1. 堀井俊伸(監修): 微生物検査ナビ第2版, 栄研化学株式会社, 2016.	

著書数(A)小計 1 うち和文 1

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの(学内の共同研究)

著書数(B)小計 0 うち和文 0

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

著書数(C)小計 0 うち和文 0

4-1 特許等の知的財産権の取得状況

	平成28年度
特許等取得数(出願中含む)	0 件

4-2 薬剤、医療機器等の実用化、認証、承認、製品化、販売等の状況

	平成28年度
実用化、認証、承認、製品化、販売数	0 件

5 医学研究費取得状況

	平成28年度	
	件数	金額 (万円未満四捨五入)
(1) 科学研究費助成事業(文部科学省、日本学術振興会)	1 件	182 万円
(2) 厚生労働科学研究費	0 件	0 万円
(3) 日本医療研究開発機構(AMED)による研究助成	0 件	0 万円
(4) 科学技術振興機構(JST)による研究助成	0 件	0 万円
(5) 他政府機関による研究助成	0 件	0 万円
(6) 財団助成金	0 件	0 万円
(7) 受託研究または共同研究	0 件	0 万円
(8) 奨学寄附金	7 件	270 万円

(1) 科学研究費助成事業(文部科学省、日本学術振興会)

1. 堀井俊伸、新生児集中治療室においてグラム陰性桿菌の伝播を防止するために有効な制御法の探索、平成27~29年度、代表	182万円
--	-------

6 大型プロジェクトの代表、総括

7 学会活動

	(1) 国際学会	(2) 国内学会
1) 基調講演・招待講演回数	0 件	0 件
2) シンポジウム発表数	0 件	0 件
3) 学会座長回数	0 件	1 件
4) 学会開催回数	0 件	0 件
5) 学会役員等回数	1 件	3 件
6) 一般演題発表数	0 件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 役職についている国際学会名とその役割

1. 堀井俊伸 International Conference on Prevention & Infection Control(ICPIC Experts)

(2)国内学会の開催・参加

3)座長をした学会名

- 堀井俊伸、第32回日本環境感染学会総会・学術集会、神戸、2017年2月

5)役職についている国内学会名とその役割

- 堀井俊伸:日本感染症学会(評議員)
- 堀井俊伸:日本環境感染学会(評議員)
- 堀井俊伸:日本臨床微生物学会(評議員)

8 学術雑誌の編集への貢献

	(1)外 国	(2)国 内
学術雑誌編集数(レフリー数は除く)	0 件	0 件

(3)国内外の英文雑誌のレフリー

- 堀井俊伸:Scientific Reports 1回
- 堀井俊伸:日本環境感染学会誌 1回

9 共同研究の実施状況

	平成28年度
(1)国際共同研究	0 件
(2)国内共同研究	4 件
(3)学内共同研究	3 件

(2)国内共同研究

- 神戸俊夫(名古屋大学):*Candida albicans*の感染症発症能力に関する解析
- 村松英彰(浜松赤十字病院):静岡県におけるカンジダ血症の臨床的特徴の解析
- 志智大介(聖隷三方原病院):静岡県におけるカンジダ血症の臨床的特徴の解析
- 山口育男(豊橋市民病院):*Pseudomonas aeruginosa*の抗菌薬投与前後における抗菌薬感受性の変化に関する研究

(3)学内共同研究

- 飯嶋重雄(地域周産期医療学):新生児集中治療室においてグラム陰性桿菌の伝播を防止するために有効な制御法の探索
- 杉本 健(第一内科学):炎症性腸疾患の新しい治療法の構築に関する研究・小腸粘膜に対するIL-22の防御機構の解明
- 濱屋 寧(第一内科学):静岡県におけるカンジダ血症の臨床的特徴の解析

10 産学共同研究

	平成28年度
産学共同研究	0 件

11 受 賞

12 新聞、雑誌、インターネット等による報道

13 その他の業績