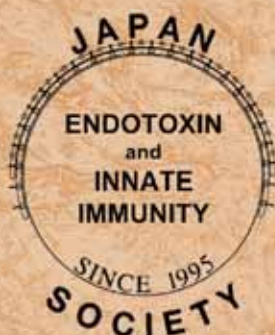


第21回 日本エンドトキシン・自然免疫研究会

The 21st Meeting of Japan Endotoxin and Innate Immunity Society

プログラム・抄録集



会 期

2015年12月4日(金)・5日(土)

会 場

がん研有明病院 吉田富三記念講堂

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

当番世話人

比企 直樹

がん研有明病院 消化器センター 胃外科部長

開催事務局

がん研有明病院 消化器センター

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

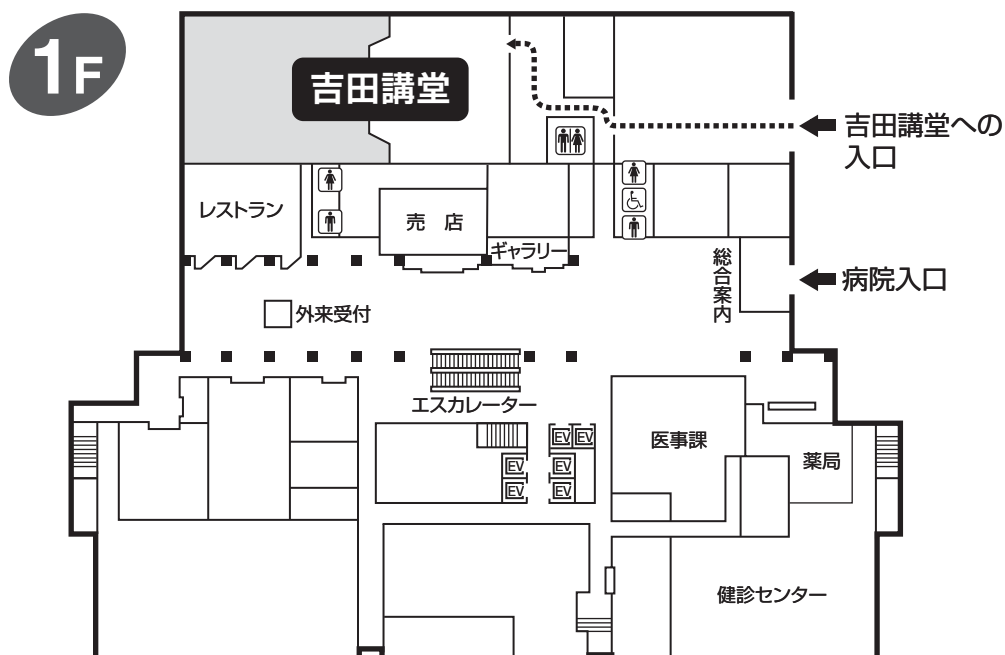
TEL: 03-3520-0111 FAX: 03-3520-0141

会場案内図



●りんかい線でお越しの場合…国際展示場駅から徒歩4分

●ゆりかもめでお越しの場合…有明駅から徒歩2分



参加者へのご案内

1. 参加登録会員ならびに未加入の方々へ

○参加費(5,000円)と引き換えに参加証をお受け取りの上、各自で所属・氏名をご記入下さい。期間中会場に入場するには必ずお付け下さい。

(学生・研修医は無料です)

○演者・共同演者は本会会員に限ります。研究会当日に事務局受付を設けておりますので、未入会の方はあらかじめ日本エンドトキシン・自然免疫研究会事務局にて入会手続きをとるか、研究会当日に入会手続きをお願いします(年会費5,000円)。

【研究会事務局】〒520-2192 大津市瀬田月輪町

滋賀医科大学 外科学講座 内

日本エンドトキシン・自然免疫研究会事務局

TEL: 077-548-2238 FAX: 077-548-2240

2. プログラム・講演抄録集

プログラム・講演抄録集は会場受付にて販売(1冊1,000円)いたします。

研究会会員の方は、プログラム・講演抄録集を必ずご持参下さい。お忘れになられた方への無料配布はいたしませんのでご注意下さい。

3. 関連行事

理 事 会 12月4日(金) 15時00分～16時00分

代議員会(総会) 12月4日(金) 16時10分～17時10分

イブニングセミナー 12月4日(金) 17時20分～18時20分

会 場: 吉田富三記念講堂

懇 親 会 12月4日(金) 18時30分～20時00分

会 場: 吉田富三記念講堂

4. お問い合わせ先

第21回日本エンドトキシン・自然免疫研究会開催事務局

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

がん研有明病院 消化器センター

TEL: 03-3520-0111 / FAX: 03-3520-0141

座長の皆様へ

ご担当のセッションの進行・形式・分担を一任いたしますので、プログラム時間にご配慮いただき、進行くださいますよう宜しくお願い致します。

演者の皆様へ

- 1) ご自身のセッションの開始時刻30分前までに、PC受付にて発表データの受付をお済ませ下さい。
- 2) 発表はPCプレゼンテーションのみといたします。
優秀賞選考セッション 発表時間：12分、質疑応答：6分
一般演題 発表時間：7分、質疑応答：6分
座長者の指示に従って発表、討論を行って下さい。時間厳守をお願いします。
- 3) スクリーンは演台中央に1面です。
- 4) 演者は前演者口演開始までに次演者席について待機して下さい。
- 5) PC での発表について
 - ・事務局で用意するPCのOSはWindows7、プレゼンテーションソフトはPowerpoint 2007、2013です。
 - ・データはUSBメモリーで受付が可能です。
 - ・前セッションが始まる前までにPC受付において動作が正常であることを確認して下さい。
 - ・使用フォントは特殊なものではなく、Powerpointに設定されている標準フォントをご使用下さい。
 - ・Powerpoint以外のアプリケーションおよび動画入りでの発表など、不具合が生じる不安がある場合は、各自のPCによる発表も可能です。その場合は、事前にPC受付にその旨お伝え下さい。
 - ・PC持ち込みの場合は、電源アダプター、モニタ変換コネクタ(必要な方のみ)もご持参下さい。PCからプロジェクター等につなぐコネクタは「D-Sub15ピン」メスです。マッキントッシュPC等を使われる場合にはD-Sub15ピンへの変換コネクタを必ず持参して下さい。
 - ・当日は演者自身で演台上の機材を操作して頂きます。
 - ・ファイル名は抄録掲載の「演題番号」と「氏名」を入力して下さい。
(例)一般演題1-1 鈴木一郎.ppt

研究会日程

12月4日(金) 会場：がん研有明病院 吉田富三記念講堂

- | | | |
|-------------|-----------|--|
| 15:00～16:00 | 理事会 | |
| 16:10～17:10 | 代議員会(総会) | |
| 17:20～18:20 | イブニングセミナー | 座長：高村(赤司) 祥子(愛知医科大学)
演者：三宅 健介(東京大学 医科学研究所 感染遺伝学分野)
協賛：東レ・メディカル株式会社 |
| 18:30～20:00 | 会員懇親会 | |

12月5日(土) 会場：がん研有明病院 吉田富三記念講堂

- | | | |
|-------------|-------------------|---|
| 9:30～9:35 | 開会の辞 | 比企 直樹 |
| 9:40～10:52 | 一般演題1(優秀賞選考セッション) | 座長：長岡 功(順天堂大学) |
| 10:57～11:49 | 一般演題2 | 座長：深瀬 浩一(大阪大学) |
| 12:00～13:00 | ランチョンセミナー | 座長：谷 徹(滋賀医科大学)
演者：小野 聡(東京医科大学八王子医療センター 集中治療部 教授)
協賛：ミヤリサン製薬株式会社 |
| 13:20～13:30 | 表彰式(優秀賞) | |
| 13:35～14:27 | 一般演題3 | 座長：川原 一芳(関東学院大学) |
| 14:32～15:23 | 一般演題4 | 座長：畑尾 史彦(東京都立多摩総合医療センター) |
| 15:25～15:30 | 閉会の辞 | 次期当番世話人 |

プログラム

12月4日(金)

イブニングセミナー 17:20～18:20

座長：高村（赤司）祥子（愛知医科大学医学部 感染免疫学講座 教授）

〔核酸代謝と核酸認識〕

三宅 健介（東京大学 医科学研究所 感染遺伝学分野）

協賛：東レ・メディカル株式会社

12月5日(土)

一般演題1 9:40～10:52

（優秀賞選考セッション）

座長：長岡 功（順天堂大学医学部 生化学・生体防御学 教授）

1-1 *Lactobacillus* 属細菌の細胞表層におけるリポテイコ酸の局在

○白石 宗、横田 伸一

札幌医科大学 医学部 微生物学講座

1-2 補体系制御因子 C4BP は TLR2 応答も制御する

○森田 奈央子、高村（赤司）祥子

愛知医科大学 医学部 感染・免疫学講座

1-3 CD8 α ⁺DC is crucial for NK cell activation in response to dsRNA via IPS-1 and TRIF dependent pathways

○三宅 亨¹⁾、審良 静男²⁾、谷 徹³⁾、谷 真至¹⁾

1) 滋賀医科大学 外科学講座、2) 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

3) 滋賀医科大学 バイオメディカル・イノベーションセンター

1-4 敗血症血清因子は DAMPs 活性を抑制する

○Ho Minh Van¹⁾、廣橋 伸之¹⁾、Kong Weng Sheng²⁾、菅野 雅元²⁾³⁾⁴⁾、志馬 伸朗¹⁾

1) Department of Emergency and Critical Care,

2) Department of Immunology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University,

3) JST/AMED (CREST), 4) JST/AMED (Sentan)

2-1 Low Endotoxin Recovery (LER) におけるリポ多糖の形態学的変化

○土谷 正和

Charles River, Microbial Solutions

2-2 TLR7 アゴニスト複合体の合成と活性評価

○若尾 雅広、隅田 泰生

鹿児島大学大学院理工学研究科

2-3 TRAF6 を介したシグナル伝達とシグナル抑制に必要な IRAK-1 の構造領域

○室井 正志、棚元 憲一

武蔵野大・薬

2-4 NETs (neutrophil extracellular traps) induce the IL-1 β production by macrophages

○ Zhongshuang Hu¹⁾, Kaori Suzuki¹⁾, Hiroshi Tamura²⁾, Isao Nagaoka¹⁾

1) Department of Host Defense and Biochemical Research, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan,

2) LPS Consulting Office, Tokyo, Japan

ランチョンセミナー 12:00～13:00

座長：谷 徹（滋賀医科大学バイオメディカル・イノベーションセンター 特任教授）

〔 外科侵襲と腸管免疫 〕

小野 聡（東京医科大学八王子医療センター 集中治療部 教授）

協賛：ミヤリサン製薬株式会社

一般演題3 13:35～14:27

座長：川原 一芳（関東学院大学・理工学部・理工学科 生命学系・生命科学コース 教授）

3-1 歯周病がアルツハイマー病の分子病態ならびに認知機能障害を増悪させる機序の解明

○松下 健二¹⁾、石田 直之¹⁾²⁾、石原 裕一²⁾、多田 浩之³⁾、王 静舒¹⁾、高田 鮎子¹⁾、石田和人⁴⁾、道川 誠⁵⁾、

1) 国立長寿医療研究センター・口腔疾患研究部、2) 松本歯科大学歯科保存学講座、

3) 東北大学大学院歯学研究科・口腔微生物学分野、

4) 名古屋市立大学大学院医学研究科病態生化学講座、

5) 名古屋大学大学院医学研究科リハビリテーション療法学専攻

3-2 *Porphyromonas gingivalis* ジンジパインによるヒトマスト細胞からのIL-31 産生誘導

○多田 浩之¹⁾、高瀬 彩¹⁾、松下 健二²⁾、高田 春比古¹⁾

1) 東北大学大学院歯学研究科 口腔微生物学分野、

2) 国立長寿医療研究センター研究所 口腔疾患研究部

3-3 横紋筋融解症性急性腎傷害ラットモデルにおけるヘムー Bach1 の動態

○高橋 徹

岡山県立大学保健福祉学部

3-4 Endotoxin tolerance による殺菌活性増強効果を利用した重症敗血症救命治療戦略

○木下 学¹⁾、宮崎 裕美²⁾、小野 聡³⁾、中島 正裕¹⁾、中島 弘幸¹⁾、関 修司¹⁾

1) 防衛医大免疫微生物学講座、2) 防衛医学研究センター 外傷研究部門、

3) 東京医大八王子医療センター 特定集中治療部

一般演題4 14:32～15:23

座長：畑尾 史彦（東京都立多摩総合医療センター）

4-1 DEP、ナノマテリアルの細菌誘発性肺障害

○三崎 健太郎¹⁾、高野 裕久²⁾、金澤 寛明¹⁾、井上 健一郎¹⁾

1) 静岡県立大学看護学部、2) 京都大学大学院工学研究科都市環境工学専攻

4-2 術後間質性肺炎に対して PMX-DHP 療法を行った2症例

○山本 豊

公益財団法人がん研究会有明病院 集中治療部

4-3 血中エンドトキシン除去治療の新たな視点

○小路 久敬

東レ・メディカル株式会社 国際部門

4-4 透析患者の動脈硬化と自然炎症

○近森 正昭

近森病院臨床工学部

イブニングセミナー

[核酸代謝と核酸認識]

三宅 健介

東京大学 医科学研究所 感染遺伝学分野

12月4日(金) 17:20～18:20

座長：高村（赤司）祥子（愛知医科大学医学部 感染免疫学講座 教授）

協賛：東レ・メディカル株式会社

核酸代謝と核酸認識

三宅 健介

東京大学 医科学研究所 感染遺伝学分野

自然免疫システムにおいては、病原体センサーが病原体の侵入を察知する。核酸は病原体センサーが認識するリガンドの中でも中心的な役割を果たしている。細胞内のエンドソーム・リソソームには TLR3、TLR7・TLR8、TLR9 が発現しており、2重鎖 RNA、1重鎖 RNA、1重鎖 DNA にそれぞれ応答する。一方細胞質内にも DNA、RNA センサーが発現している。それぞれ STING、IPS-1 シグナル伝達経路を活性化する。これらのセンサーは炎症性サイトカイン、I 型インターフェロン (IFN) 産生を通して、感染防御応答を誘導する。核酸センサーの自己と病原体の識別は必ずしも厳密ではなく、そのため核酸センサーは自己由来の核酸にも応答する危険性を抱えている。核酸センサーの自己核酸に対する応答は自己免疫疾患をはじめとする非感染性炎症疾患を誘導することが明らかとなってきた。核酸は、健常時においても常に分解代謝されている。この分解、代謝に支障をきたすと、核酸蓄積を招き、核酸センサーを活性化してしまう。実際に核酸分解酵素の機能欠損変異により、炎症病態を誘導する事が報告されている。Aicardi-Goutières 症候群はその代表的な疾患である。核酸認識 TLR の構造が明らかになりつつあり、その核酸認識機構についても明らかになりつつある。核酸分解、核酸代謝の異常が、核酸特異的 TLR の核酸認識・応答に如何に影響するのか、またどの核酸代謝経路がどの核酸センサーと関係しているのか、明らかになりつつある。これらの点についての、我々の最近の知見を紹介したい。

一般演題 1

(優秀賞選考セッション)

12月5日(土) 9:40～10:52

座長：長岡 功 (順天堂大学医学部 生化学・生体防御学 教授)

Lactobacillus 属細菌の細胞表層におけるリポテイコ酸の局在

○白石 宗、横田 伸一

札幌医科大学 医学部 微生物学講座

【背景と目的】リポテイコ酸(LTA)は、グラム陽性細菌の細胞表層の構成分子の一つであり、細菌と宿主との相互作用(定着や免疫誘導など)において重要な分子とされている。我々は、腸内乳酸菌 *Lactobacillus gasseri* JCM 1131^T において、対数期では LTA が細胞壁に埋没し、細胞外には露出していないことを示している。一方で *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 7469^T, *Lactobacillus fermentum* ATCC 9338 では LTA が細胞外に露出しているとの報告がある。本研究は、免疫電子顕微鏡法に使用する抗 LTA 抗体の結合特異性を詳細に評価し、両菌株の LTA の局在を検討して *Lactobacillus* 属細菌の LTA の局在を明らかにすることを目的とする。さらに、*L. gasseri* JCM 1131^T の各生育段階における LTA の局在を検討し、「細胞表面に露出していない LTA が宿主との相互作用に寄与するのか？」について言及したい。

【方法】各生育段階の菌体、その超薄切片、溶菌酵素ムタノリシン処理菌体、および膜小胞について、LTA の局在を抗 LTA モノクローナル抗体 Clone 55 (Hycult Biotech) と金コロイド標識二次抗体を用いて透過電子顕微鏡で観察した。Clone 55 の結合特異性は、酢酸により部分加水分解した LTA 分子への結合および LTA 以外の細胞表層分子への交差反応によって評価した。細胞外の膜小胞は、対数期まで培養した上清をフィルターに通した後、超遠心分離によって取得した。

【結果と考察】*L. rhamnosus* ATCC 7469^T, *L. fermentum* ATCC 9338 の対数期の菌体において、LTA の細胞外への露出は認められず、*L. gasseri* JCM 1131^T と同様に LTA は細胞壁に埋没していると考えられた。過去の報告と本研究の結果の矛盾は、使用した抗体の違いによる可能性がある。一方で、定常期から死滅期において自己溶解した菌体の細胞膜、ムタノリシン処理菌体、および対数期における膜小胞の表面において抗 LTA 抗体の結合が認められた。以上の結果から、対数期における LTA を介した宿主との相互作用は菌体ではなく、膜小胞を介して行われる可能性が示唆された。これは、細菌と宿主との相互作用メカニズム解明において重要な知見と考える。

非会員共同研究者：横田 篤、吹谷 智、伊藤 利章、佐藤 耶舞羽(北大)

補体系制御因子 C4BP は TLR2 応答も制御する

○森田 奈央子、高村（赤司）祥子

愛知医科大学 医学部 感染・免疫学講座

Toll-like receptor (TLR) とは、病原体成分の受容体であるが、外来成分だけでなく自己由来成分も認識する。これらによる異常活性が疾患の発症に関与することもあり、TLR 制御機構の解明が重要視されている。本研究では、TLR2 に着目し、新たな TLR2 制御分子の探索を試みた。

まず、TLR2 会合分子を探索するため、マウス B 細胞株を用いて、抗 TLR2 抗体で免疫沈降を行った。その結果、補体経路抑制因子として知られる C4b-binding protein (C4BP) が結合していたことが分かった。

次に、C4BP の TLR2 への生体レベルでの影響を調べるため、WT および C4BP KO マウスに TLR1/2 のリガンドである Pam3SCK4 を腹腔注射し、血中の IL-6 量を測定した。その結果、KO マウスにおいて IL-6 産生量が増加していた。さらに、C4BP 強発現細胞では、Pam3SCK4 刺激による IL-8 産生量が C4BP 発現量依存的に減少しており、C4BP が TLR2 応答を抑制することが示唆された。

最後に、C4BP による抑制機構を調べるため、TLR2 への Pam3CSK4 結合量を蛍光顕微鏡で比較した。その結果、C4BP 強発現細胞では Pam3CSK4 結合量が減少しており、C4BP が Pam3CSK4 と TLR2 の結合を阻害することが示唆された。さらに、TLR1/2 発現細胞への C4BP 発現上清添加でも、Pam3SCK4 刺激による活性化シグナルが抑制され、IL-8 産生量も減少した。

以上の結果から、C4BP は TLR2 に結合することで Pam3CSK4 の TLR2 への結合を阻害し、TLR2 応答を抑制することが示された。生体内では C4BP が血中を循環していることから、サイトカインストームによるショックを和らげたり、自己に対する反応を抑えたりする可能性があると考えられる。

CD8 α ⁺DC is crucial for NK cell activation in response to dsRNA via IPS-1 and TRIF dependent pathways

○三宅 亨¹⁾、審良 静男²⁾、谷 徹³⁾、谷 眞至¹⁾

1) 滋賀医科大学 外科学講座

2) 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

3) 滋賀医科大学 バイオメディカル・イノベーションセンター

NK 細胞 (NK) は自然免疫において重要なリンパ球の1つであり、細胞障害活性により腫瘍細胞を排除し、IFN- γ を産生し獲得免疫を誘導する。NK の活性化には樹状細胞 (DC) が重要な役割を果たしており、活性化した DC は炎症性サイトカインや I 型インターフェロンの産生、細胞間の直接接触により NK を活性化することが知られている。合成2本鎖 RNA である PolyI : C は MDA5、TLR3 の両受容体で認識され、それぞれ IPS-1、TRIF の2種類の adaptor を介することが知られているが、メカニズムは明らかではなく、今回遺伝子欠損マウスを用いて検討した。PolyI : C の経静脈的に投与すると血中 IL12、IFN α が上昇し、IL-12p4 は TRIF -/- マウスで、IFN- α は IPS-1 -/- マウスで完全に欠損した。これより IL-12p40 は TLR3-TRIF 経路に、IFN- α は MDA5-IPS-1 経路に依存していることが明らかとなった。次に PolyI : C をマウスに投与し NK の活性化 (細胞障害活性、IFN γ 産生、Granzyme B 産生、CD69 発現) を検討したところ、TRIF -/- IPS-1 -/- マウスで活性化が完全に消失し、IPS-1、TRIF の両方を介した PolyI : C の認識が NK 活性化に重要と考えられた。脾臓から NK、DC を分離し in vitro で刺激したところ、NK 単独では IFN- γ の産生は認められなかった。一方 DC との共培養で野生型と TRIF -/- IPS-1 -/- NK の両群とも IFN γ 産生が認められた。IFN α 6/GFP マウスを用いて、PolyI : C 投与に対する IFN α の産生を検討したところ、CD8 α 陽性 DC から GFP 発現を認めた。DC を CD8 α 陽性、陰性でそれぞれ sorting したところ、CD8 α 陽性 DC で I 型 IFN だけでなく IL-12p40、IL-6 の発現が認められた。CD8 α 陽性 DC と NK を PolyI : C 刺激下に共培養を行ったところ、CD8 α 陽性 DC が NK の PolyI : C の刺激に対する IFN γ の産生を誘導した。また、CD8 α 陽性 DC は TLR3 の高発現を認めた。以上より PolyI : C は CD8 α 陽性 DC の TLR3、MDA5 を介して NK を活性化することが明らかとなった。

敗血症血清因子は DAMPs 活性を抑制する

○Ho Minh Van¹⁾、廣橋 伸之¹⁾、Kong Weng Sheng²⁾、菅野 雅元²⁾³⁾⁴⁾、志馬 伸朗¹⁾

1) Department of Emergency and Critical Care

2) Department of Immunology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

3) JST/AMED (CREST)

4) JST/AMED (Sentan)

We collected human serum samples from 5 healthy donors and 49 septic patients admitted to the ICU at the time of admission. For DAMP activity assays, THP-1 derived macrophages were treated with the serum or mixture of serum and DAMP molecules (ATP, Monosodium Urate (MSU), etc.), and cell-culture medium was collected for detection of IL-1 β .

We found a group of septic serum (n=42, 85.7%) resulted in significantly lesser IL-1 β production than those of healthy donors. Moreover, the suppression of IL-1 β secretion was observed in almost all of septic patients in the presence of ATP, but not in MSU. The serum from twenty septic patients was further examined at three points: the first day, the 3rd day, and the 7th day from admission. In the addition of ATP, the immunosuppressive activities were evident from the first week and the IL-1 β secretion was inhibited the strongest at the 3rd day. Interestingly, we observed clear difference between survival and non-survival group on suppressive profile of IL-1 β secretion in the presence of ATP at the 7th day. The recovery of IL-1 β production of stimulation from the 7th day serum was significantly larger than those of stimulation from the 3th day serum in survival group. Conversely, in the non-survival group, the recovery activities were not presented and in contrast, IL-1 β production of stimulation from the 7th day serum was lower than those of stimulation from the 3rd day serum.

This study indicates that the measurement of DAMPs activities in septic patient serum might be a good biomarker for predicting mortality rate. Further clinical studies will be required.

Handwriting practice lines consisting of 24 horizontal dashed lines.

一般演題 2

12月5日(土) 10:57～11:49

座長：深瀬 浩一（大阪大学大学院理学研究科 教授）

Low Endotoxin Recovery (LER)におけるリポ多糖の形態学的変化

○土谷 正和

Charles River, Microbial Solutions

欧米の医薬品分野で Low Endotoxin Recovery (LER) が問題となっている。LER とは、試料に添加したエンドトキシンの活性が、試料の測定系への影響がないにもかかわらず回収されない現象である。この現象の機構を解明するため、高速原子間力顕微鏡 (HS-AFM) 及び動的光散乱式粒子径分布測定装置 (DLS) を用いて、キレート剤と界面活性剤による LER 環境下における LPS の形態学的挙動を観察した。水中における *E. coli* O55 : B5 由来の LPS 凝集体は、DLS で数十 nm と数百 nm に大きいピークを示し、HS-AFM における小粒子と大粒子の観察結果と整合性があると考えられた。一方、LER 環境下における LPS 粒子は、HS-AFM で小粒子しか観察されなかったのに対し、DLS では依然として数百 nm の粒子が観測された。この原因として、LPS 凝集体の表面の性質が界面活性剤により変化し、HS-AFM 観察に用いるチップ上に付着しにくくなっている可能性が考えられる。また LER 環境下では、LPS 小粒子が徐々に消滅する様子が観察されたこと (HS-AFM)、LPS 凝集体のピークが不安定となったこと (DLS) などから、LER 現象は、キレート剤により不安定になった LPS 凝集体から徐々に界面活性剤が LPS 分子を引き剥がしていくという機構で起こっていることが予想された。LPS が生物活性を発現するためにはある程度の大きさの集合体である必要があると考えられており、引き剥がされた LPS 分子に生物活性がないと仮定するとキレート剤と界面活性剤による LER 現象は、活性のある LPS 凝集体の減少と考えることができる。

TLR7 アゴニスト複合体の合成と活性評価

○若尾 雅広、隅田 泰生

鹿児島大学大学院理工学研究科

自然免疫タンパク質の1つである TLR7 は、エンドソームに局在しており、ウイルスなどの一本鎖 RNA を認識し、免疫系を活性化する。TLR7 の活性化は、アダプタータンパク質である MyD88 または TRAM を介して伝達され、炎症性サイトカインやインターフェロンの産生を促進し、適応免疫反応を引き起こす。TLR7 アゴニストによる自然免疫の活性化は、抗ウイルス療法や抗がん療法に有用と考えられており、イミキモドに代表される TLR7 アゴニストは、現在、抗ウイルス薬として使用されている。我々の研究グループにおいては、これまでに TLR7 アゴニスト活性をもつ 1V209 [2-メトキシエトキシ-8-オキソ-9-(4-カルボキシベンジル) アデニン] を見出している。本研究では、1V209 の溶解性や生理活性を向上させることを目的として、糖類やジアミン類、との複合化について検討した。

TLR7 アゴニストである 1V209 は、これまでの方法にしたがい、2,6-ジクロロプリンを出発化合物に用いて合成した¹⁾。続いて、1V209 の複合化について検討した。糖類との複合化においては、遊離のアミノ基をもつグルコサミン、ガラクトサミンを用いた。縮合は、1V209 と糖類を DMF に溶解させた後、HATU を加えることによって行い、良好な収率で対応する複合体を得ることができた。またジアミン類については、エチレンジアミンと 2,2'-(エチレンジオキシ) ジエチルアミンを用いて、先と同様のアミド化条件で縮合することによって、1V209 の二量体を調製した。合成した複合体は RAW 細胞を用いて活性評価を行った。その結果、糖類を導入した 1V209 に、1V209 より強い活性があることが分かった。

【引用文献】

- 1) Christina C. N. Wu, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 3990-3995.

共同研究者：中村 直輝¹⁾、馬場 暁斗¹⁾、杜若 祐平¹⁾、新地 浩之¹⁾、Michael Chan²⁾、
林 公子²⁾、Howard B. Cottam²⁾、Dennis A. Carson²⁾

1) 鹿児島大学大学院理工学研究科、

2) カリフォルニア大学サンディエゴ校ムアがんセンター

TRAF6を介したシグナル伝達とシグナル抑制に必要な IRAK-1の構造領域

○室井 正志、棚元 憲一

武蔵野大・薬

【目的】 IRAK-1は Toll-like receptor (TLR) のシグナル伝達に重要な役割を果たしている。一方で、TLR が持続的に刺激されると IRAK-1が TRAF6を分解することにより過剰なシグナルを抑制することを当研究室では見出している。今回はこの TLR シグナル伝達と抑制機構の関連を知る目的で、これらに必要な IRAK-1の構造領域の違いについて検討した。

【方法】 HEK293に IRAK-1野生型又は各 IRAK-1変異体を導入し、NF- κ B 依存性のレポーター活性、及び、TRAF6の発現量を Western blot により検出した。TRAF6との結合は免疫沈降により測定した。

【結果】 IRAK-1構造領域のうち、Death 領域(D：アミノ酸2-102)を欠失した変異体では NF- κ B の活性化、TRAF6との結合および TRAF6の分解誘導のいずれも抑制されたが、Internal 領域(I：103-197)、Kinase 領域(K：198-522)および C2領域(C2：619-712)をそれぞれ単独で欠失しても影響を受けなかった。一方で、C1領域(C1：523-618)を欠失すると NF- κ B の活性化と TRAF6との結合は影響を受けなかったが TRAF6の分解は見られなくなった。D 単独の変異体ではいずれの活性も見られず、D と C1の両方(DC1)を持つ変異体は野生型と同様な活性を示した。

【結論】 以上より、TRAF6を介したシグナル伝達と TRAF6の分解誘導には IRAK-1の D と C1のみで十分であることを見出した。また、C1領域の要求性の違いから、TRAF6の分解と NF- κ B の活性化は独立した事象であることを示唆した。

NETs (neutrophil extracellular traps) induce the IL-1 β production by macrophages

○ Zhongshuang Hu¹⁾, Kaori Suzuki¹⁾, Hiroshi Tamura²⁾, Isao Nagaoka¹⁾

1) Department of Host Defense and Biochemical Research, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

2) LPS Consulting Office, Tokyo, Japan

Background : NETs are the network structures of extracellular fibers containing nuclear DNA, histone and granule proteins, which are released from neutrophils in response to bacterial or sterile stimuli. In addition to the well described antimicrobial capability, NETs are involved in the modulation of inflammatory reactions in the host. Importantly, the components of NETs are reportedly associated with the IL-1 β production. Thus, in this study, we focused on the effect of NETs on the IL-1 β production by macrophages.

Methods : Mouse bone marrow derived neutrophils were treated with LPS (lipopolysaccharide) to induce NETs, and NETs were recovered. Thereafter, mouse J774 macrophage-like cells were treated with NETs in the absence or presence of LPS, and the cell supernatants were used for the assay of IL-1 β production. Moreover, to clarify the components of NETs involved in the IL-1 β production, J774 cells were incubated with NETs and LPS in the presence of serine protease inhibitors and endonucleases.

Results and conclusion : NETs significantly increased the IL-1 β production in the presence of LPS. Interestingly, the NETs/LPS-induced IL-1 β production was suppressed by the caspase-1 and caspase-8 inhibitors, confirming that caspase-1 and caspase-8 are involved in the processing of IL-1 β . Importantly, serine protease inhibitors and endonucleases inhibited the NETs/LPS-induced IL-1 β production. Together these observations indicate that both NETs and LPS are required for the induction of IL-1 β production by macrophages, and neutrophil granule-derived serine proteases and nuclear DNA are the essential components for triggering the NETs/LPS-induced IL-1 β production.

Handwriting practice lines consisting of 24 horizontal dashed lines.

ランチオンセミナー

[外科侵襲と腸管免疫]

小野 聡

東京医科大学八王子医療センター 集中治療部 教授

12月5日(土) 12:00～13:00

座長：谷 徹(滋賀医科大学バイオメディカル・イノベーションセンター 特任教授)

協賛：ミヤリサン製薬株式会社

外科侵襲と腸管免疫

小野 聡

東京医科大学八王子医療センター 集中治療部 教授

一般演題 3

12月5日(土) 13:35～14:27

座長：川原 一芳(関東学院大学・理工学部・理工学科 生命学系・生命科学コース 教授)

歯周病がアルツハイマー病の分子病態ならびに認知機能障害を増悪させる機序の解明

○松下 健二¹⁾、石田 直之¹⁾²⁾、石原 裕一²⁾、多田 浩之³⁾、王 静舒¹⁾、高田 鮎子¹⁾、石田和人⁴⁾、道川 誠⁵⁾、

1) 国立長寿医療研究センター・口腔疾患研究部、2) 松本歯科大学歯科保存学講座、

3) 東北大学大学院歯学研究科・口腔微生物学分野、

4) 名古屋市立大学大学院医学研究科病態生化学講座、

5) 名古屋大学大学院医学研究科リハビリテーション療法学専攻

【緒言】近年、アルツハイマー病(AD)と生活習慣病との関連性が報告されているが、同じ生活習慣病の一種である歯周病との関連性は不明である。本研究では、アルツハイマー病モデルマウスに歯周病原菌である *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) を口腔内に感染させ実験的歯周炎モデルを作製後、感染群と非感染群における認知機能および脳内の病態を比較した。ついで、*P.g.* 口腔内感染がアルツハイマー病を増悪する機序を検討した。

【材料と方法】62週齢アルツハイマー病モデルマウス(APP-Tg マウス)に *P.g.* ATCC 33277株を口腔内投与し、実験的歯周炎を惹起した。認知機能を評価するため行動試験を行った。海馬および皮質のアミロイド β ($A\beta$)量をELISA法で、また $A\beta$ 沈着を免疫染色でそれぞれ解析した。マウス脳抽出物中のエンドトキシン、TNF- α とIL-1 β 濃度をリムルス法およびELISAでそれぞれ検討した。さらに、ミクログリア培養系において *P.g.* LPS および $A\beta$ によるサイトカイン誘導をELISAで検討した。

【結果と考察】*P.g.* 投与により歯周病を発症したマウスでは、行動試験において認知機能の低下を認めた。また、 $A\beta$ の沈着面積は *P.g.* 投与群で有意に広く($p < 0.01$)、 $A\beta$ 量も有意に高かった($p < 0.05$)。さらに、*P.g.* 投与群の脳内において、エンドトキシン濃度の上昇とともにTNF- α とIL-1 β 濃度の増加が認められた。さらに、ミクログリア培養系において *P.g.* LPS は $A\beta$ と協働してTNF- α とIL-1 β の産生を増強した。

【結論】以上の結果より、歯周病はアルツハイマー病の病態増悪に関与している可能性が確認された。加えて、脳内に移行したエンドトキシンが $A\beta$ と協働して炎症反応を惹起することがその増悪の一機序として考えられた。

Porphyromonas gingivalis ジンジパインによる ヒトマスト細胞からの IL-31 産生誘導

○多田 浩之¹⁾、高瀬 彩¹⁾、松下 健二²⁾、高田 春比古¹⁾

1) 東北大学大学院歯学研究科 口腔微生物学分野、

2) 国立長寿医療研究センター研究所 口腔疾患研究部

【緒言】慢性歯周炎の主要な病原性細菌である *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*) は、システインプロテアーゼのジンジパインを産生することで病態形成に密接に関わる。Interleukin-31 (IL-31) はマスト細胞や Th2 細胞から産生され、IL-31 受容体を発現する上皮細胞からケモカインやサイトカインの産生誘導を介して、皮膚炎の病態形成に関わる可能性が示唆されている。本研究では *P.g* によるヒトマスト細胞からの IL-31 産生誘導について検討した。

【材料と方法】WBB6F1-*W/W^v* (マスト細胞欠損) および WBB6F1-+/+ (野生型) マウスの口腔に *P.g* を感染後、歯肉の IL-31 mRNA 発現を real-time PCR で測定した。ヒトマスト細胞 HMC-1 (Mayo Clinic, J. H. Butterfield 教授より分与) に *P.g* 野生型株ないしジンジパイン欠損株 (長崎大学・中山浩次教授より分与) を感染後、IL-31 産生量を ELISA で測定した。*P.g* によるマスト細胞の IL-31 産生が歯肉上皮細胞のバリア機能に及ぼす影響について、Transwell 膜に培養したヒト歯肉上皮細胞株 Ca9-22 (JCRB) を *P.g* 感染後の HMC-1 細胞培養上清で処理した際の FITC-dextran 透過性を測定した。

【結果と考察】

- 1) *P.g* 感染により野生型マウス歯肉の IL-31 mRNA 発現が亢進したのに対して、*W/W^v* マウスでは IL-31 誘導はみられなかった。
- 2) HMC-1 細胞に *P.g* を感染させると IL-31 が産生されたのに対して、ジンジパイン欠損株では同作用は弱かった。
- 3) *P.g* による HMC-1 細胞からの IL-31 産生は、JNK ならびに NF- κ B 阻害剤により抑制された。
- 4) Ca9-22 細胞を *P.g* 感染後の HMC-1 細胞培養上清で処理すると、FITC-dextran 透過性が IL-31 依存的に亢進した。

【結論】*P.g* のジンジパインによりマスト細胞から産生された IL-31 は、歯肉上皮細胞のバリア機能を低下させ、慢性歯周炎の病態形成に関与する可能性が示唆された。

横紋筋融解症性急性腎傷害ラットモデルにおける ヘム－Bach1の動態

○高橋 徹

岡山県立大学保健福祉学部

【背景】横紋筋融解症性急性腎傷害（RML-AKI）では、筋肉から遊離したミオグロビンによる酸化ストレスがその病態に大きな役割を果たしており、そのメカニズムの一つとして傷害されたミオグロビンから遊離したヘム（脂溶性の鉄）の酸化ストレス増幅作用が挙げられる。実際、げっ歯類の RML-AKI モデルにおいてはヘム分解の律速酵素 Heme Oxygenase-1（HO-1）が腎に誘導され腎保護的に働くことが報告されている。Bach1 は HO-1 の抑制性転写因子であり、遊離ヘムが増加するとヘム－Bach1 複合体が形成され核外に汲み出され、HO-1 が誘導されることが *in vitro* の系を用いて明らかとなっている。しかし、RML-AKI モデルにおける遊離ヘムと Bach1 の動態は未だ完全に明らかではない。

【目的】ラット RML-AKI モデルにおける Bach1 の動態をヘム代謝と関連させて検討する。

【方法】雄性 SD ラットの両下肢にグリセロール（Gly）を 10 ml/kg 筋注し、RML-AKI の成立を血清学的・組織学的（HE 染色）に評価した。腎を経時的に採取し、Northern blot 法により肝 Bach1、HO-1 およびヘム合成の律速酵素 δ アミノレブリン酸合成酵素（ALAS1）mRNA の発現を測定した。さらに、腎の HO-1 蛋白、核内 Bach1 蛋白の発現を Western blot 法で経時的に検討した。

【結果】Gly 投与後に血清 CK、AST の上昇に引き続き血清 BUN、Cr の著明な上昇と、組織学的に著しい尿細管傷害・円柱形成が観察された。また、HO-1 の発現増加と ALAS1 の発現低下が認められた。ヘムは HO-1 を誘導し ALAS1 の発現を抑制することから、腎遊離ヘム濃度の上昇が示唆された。核内 Bach1 は Gly 投与 3 時間後に著明に減少しその後、回復し元のレベルに復した。一方、Bach1 mRNA レベルは Gly 投与後早期に増加し 6 時間後には最大値となった。

【考察・結論】RML-AKI モデル腎では遊離ヘムの増加にともない Bach1 が核外に運び出され、その結果核内に枯渇した Bach1 を代償するために Bach1 mRNA が誘導されると考えられた。

Endotoxin tolerance による殺菌活性増強効果を利用した重症敗血症救命治療戦略

○木下 学¹⁾、宮崎 裕美²⁾、小野 聡³⁾、中島 正裕¹⁾、中島 弘幸¹⁾、関 修司¹⁾

1) 防衛医大免疫微生物学講座、2) 防衛医学研究センター 外傷研究部門、

3) 東京医大八王子医療センター 特定集中治療部

Endotoxin (LPS) tolerance は極微量の LPS による priming で、大量の LPS 刺激に不応性となる病態である。LPS tolerance の誘導で致死性 endotoxin 血症でも TNF などの炎症性 cytokine が抑制されるため予後が改善することが知られている。しかし炎症反応の抑制は菌排除を減弱させるため、抗 TNF 療法と同様に実際の感染症での効果は疑問視されていた。我々は LPS tolerance が致死性大腸菌感染症に与える影響を詳細に検討し敗血症治療への可能性を探った。

【方法】

1. C57BL/6 mice (20 g) に LPS 5 μ g/kg を 3 日間腹腔内投与 (ip) し 1 日後に致死量の LPS を投与して LPS 血症での tolerance 誘導を試みた。
2. 同様に 1 日後に致死量の大腸菌を投与し致死性大腸菌感染症での効果をみた。
3. マウスのマクロファージ細胞株 RAW246.7 を用い、*in vitro* での LPS tolerance を検討した。

【結果】

1. LPS 5 μ g/kg の 3 日間 ip で致死性 LPS 血症での TNF の著明な産生抑制と伴に全例を救命し得、LPS tolerance を誘導出来た。
2. LPS tolerance により大腸菌感染時の TNF 産生抑制と伴に肝での菌クリアランスが劇的に増強し全例を救命し得た。肝で TNF 産生は認められたが肝外への流出が顕著に減少していた。肝には貪食旺盛な肝固有 CD68⁺ クッパー細胞 (KC) と TNF 産生旺盛な骨髄由来 CD11b⁺KC が存在するが、tolerance 誘導により CD11b⁺KC が著増すると伴に TNF 産生性の減弱と殺菌貪食活性の劇的な増強が認められ、この変化が tolerance 誘導に重要であった。
3. CD11b⁺ macrophages の RAW 細胞でも LPS priming で TNF 産生性の減弱と大腸菌殺菌活性の増強が認められた。

【結語】 LPS tolerance は炎症反応抑制と殺菌活性増強を誘導することが示唆され、重症敗血症での治療への有用性が期待された。

Handwriting practice lines consisting of 24 horizontal dashed lines.

一般演題 4

12月5日(土) 14:32～15:23

座長：畑尾 史彦(東京都立多摩総合医療センター)

DEP、ナノマテリアルの細菌誘発性肺障害

○三崎 健太郎¹⁾、高野 裕久²⁾、金澤 寛明¹⁾、井上 健一郎¹⁾

1) 静岡県立大学看護学部、2) 京都大学大学院工学研究科都市環境工学専攻

【目的】 エンドトキシン曝露に伴う生体応答の増大因子に関する研究は少ない。一方、大気中浮遊粒子状物質 (PM) の濃度上昇と感染性呼吸器疾患の有病率、死亡率は正相関するとの疫学的報告があり、特に大都市における PM の多くを占めるディーゼル排気微粒子 (DEP) やナノ粒子、さらにナノマテリアルの健康影響が指摘されている。本研究では、LPS 誘発肺障害の環境悪化要因探索を目的に、DEP、ナノマテリアルに対して動物疾患モデルを用いて、その増悪作用を病理所見、サイトカイン発現レベル、血液凝固反応等で評価した。

【方法】 ICR 系雄性マウス (6wk) に対する気管内投与を 1) vehicle 群、2) LPS 群、3) 曝露物質群、4) 曝露物質 +LPS 併用群、に対して実施した。曝露物質は、DEP と数種類のカーボンナノチューブ (single-wall carbon nanotube : SWCNT、multi-wall carbon nanotube : MWCNT 等)、ラテックス等で、投与 24 時間後に、気管支肺胞洗浄液中の細胞分画、肺水分量、肺内サイトカイン濃度、凝固線溶系パラメーター、血清サイトカイン濃度等を測定した。

【結果】 LPS 群、DEP 群と比較し、DEP+LPS 併用群で著明な好中球浸潤、肺水腫、肺胞出血、相乗的な肺障害増悪を認め、炎症性サイトカインやケモカインの発現増加を伴った。一方、ナノマテリアルでは、LPS 誘発肺炎症及び血管透過性の亢進を相加・相乗的に、また随伴して発現する全身炎症反応及び血液凝固異常も増悪し、これらの増悪影響は概して粒子径がより小さなものでより強く発揮された。また肺中及び血中での炎症性サイトカインレベルが病態の増悪影響と相関し、これらの肺や血中での産生増強の増悪の寄与が考えられた。

【結語】 大気中の PM の増加は LPS に関連する肺傷害を増悪させる可能性があり、DEP やある種のナノマテリアルが LPS 誘発急性肺傷害、また CNT ではそれに随伴する全身炎症反応及び凝固線溶障害を増悪し、各種サイトカインレベルとの相関性が認められた。

術後間質性肺炎に対して PMX-DHP 療法を行った2症例

○山本 豊

公益財団法人がん研究会有明病院 集中治療部

【症例1】78歳男性。原発性肺癌術後13PODに呼吸不全で緊急入院となる。全身精査にて間質性肺炎(interstitial pneumonia, IP)と診断しステロイドパルス療法を中心とした治療を開始したが呼吸状態の改善なく14PODにAPACHE II 15点& SOFA4点でICU入室とした。非侵襲的陽圧換気を開始して一時的に小康状態は得られたがその後病勢が再燃し22PODに気管挿管し人工呼吸を開始した。25PODに気管切開術を施行、26PODから急性腎傷害に対して腎代替療法を導入した。27PODと29PODにPMX-DHP療法を行い血圧の上昇は得られたが酸素化の改善はなかった。救命に至らず55PODに死亡退院した。

【症例2】71歳男性。原発性肺癌術後10PODから酸素化が不良となり全身精査にてIPと診断した。ステロイドパルス療法を中心とした治療を開始したが呼吸状態の改善なく13PODにAPACHE II 12点& SOFA4点でICU入室とした。気管挿管し人工呼吸を開始してPMX-DHP療法とエンドキサンパルス療法を行った。14PODに2回目のPMX-DHP療法を施行したところP/F比160→224と酸素化に改善を認めた。同日から2回目のステロイドパルス療法も開始し、17PODに気管切開術を施行し人工呼吸を離脱した。しかしながら、その後、真菌血症や細菌性肺炎を合併し人工呼吸器の再装着を余儀なくされた。41PODにICUを退室したが肺硬化から呼吸不全終末期となり88PODに死亡退院した。

【結語】肺癌肺切除術後にIPを合併した場合の予後は不良で有効な治療も少ない。PMX-DHP療法の効果などを文献的考察も含めて報告する。

血中エンドトキシン除去治療の新たな視点

○小路 久敬

東レ・メディカル株式会社 国際部門

ポリミキシン B 固定化繊維を吸着材として応用した吸着式血液浄化用浄化器（エンドトキシン除去向け）トレミキシン[®]（PMX）は、1994年7月より健保適用のもと、重症敗血症、敗血症性ショックの症例を対象に臨床使用されて来た。現在では、欧州、アジアの国々でも使用が広がっている。さらに、北米では、FDA 承認取得を目指した二重盲検法による多施設無作為比較対照試験が進行中である。

PMX は、固定化されたポリミキシン B のエンドトキシンとの高い親和性を利用して設計された血中エンドトキシン除去カラムであるが、臨床応用の進展とともに、エンドトキシンの除去を超えて（あるいは除去の結果として）、種々の生体応答反応が惹起され、メディエータやマーカの濃度レベルが変化することが報告されて来た。炎症性・抗炎症性サイトカイン濃度の低下、過凝固促進因子の低下、アポトーシス促進因子の低下、炎症性細胞の除去、免疫調節作用の発現などである。

PAMPs に対する生体応答において、とりわけ抗炎症性・免疫抑制性反応は、患者の予後を左右する重要な応答反応であると理解されている。PMX 治療によって、機能不全になった単球や好中球が吸着除去され、新たに動員された免疫細胞においては、HLA-DR や CD16 等の表面抗原の発現が変化することが報告されている。また、免疫抑制性の regulatory T 細胞の割合が減少することも報告され、免疫抑制状態の改善することが示唆されている。

血中エンドトキシン除去治療は、多面的な治療側面を有していることが分かって来た。これらの反応メカニズムの解明が、治療意義の確立、適切な症例の選択に繋がるものと期待される。

透析患者の動脈硬化と自然炎症

○近森 正昭

近森病院臨床工学部

【はじめに】透析患者は動脈硬化の進行が早く、先行的腎移植では10年後の心大血管疾患による死亡率が透析後の移植よりも低く、保存期腎不全患者はGFR低下で心血管事故と死亡のハザード比が高くなる。

カナダSPECTRAL社のエンドトキシン活性レベル測定装置でEAレベルを測定し動脈硬化との相関を検討した。

【対象と方法】保存期腎不全患者72例、男性57例、女性15例、平均年齢71.9歳、糖尿病患者33例、スタチン服用者25例、外来維持透析患者34例、男性29例、女性5例、平均年齢68歳、心大血管手術で入院した42例、男性25例、女性17例、平均年齢71.3歳、PCI 22例、CABG14例、弁合併手術5例、弁置換術5例、大動脈解離1例、腎機能正常ボランティアでブラバスタチン服用後にEAレベルを測定した。

【結果】保存期腎不全患者ではGFR低下とEAレベル上昇は線形に相関、外来維持透析患者は保存期腎不全患者の中央値0.25より0.285と高く一峰性の患者群、心大血管手術で入院した患者のヒストグラムは一峰性でEAレベルは維持透析患者よりも高い0.34だった。

ボランティアではスタチン服用後にEAレベルが低下した。

【考察】エンドトキシンはTLR4を介して作用する最も強力な自然免疫活性物質でTLR4/MD-2を構成するMD-2は飽和脂肪酸と結合し肥満や動脈硬化を進展させる。

エンドトキシンがTLR4を刺激しIL-6が増加、IL-6によってCRPが肝臓で合成され、CRP、IL-6は心筋梗塞と相関する。

保存期腎不全患者はGFR低下でEAレベルが上昇、維持透析患者よりも心大血管手術患者のEAレベルは高い。

保存期腎不全患者で糖尿病とスタチン服用に統計的な有意差がなく、GFR低下が動脈硬化促進の誘因だと考えられた。

維持透析患者と手術患者は時期横断的患者群であり、動脈硬化でEAレベルが高い。

腎機能正常者でスタチンはEAレベルを低下させ、スタチンの自然炎症抑制作用が推測された。

【まとめ】スタチンでEAレベルは低下するが、GFR低下は動脈硬化を促進する。

Handwriting practice lines consisting of 24 horizontal dashed lines.

日本エンドトキシン・自然免疫研究会 定款施行細則

役員名簿

研究会開催記録

一般社団法人 日本エンドトキシン・自然免疫研究会定款施行細則

第1章 代議員の選出および退任

第1条 代議員に立候補する正会員は、代議員選出委員会（以下「選出委員会」という）の代議員資格審査を経るものとする。

- ② 前項の選出委員会の審査を経た代議員候補者の中から正会員による選挙により代議員を選出する。

第2条 選出委員会の代議員資格審査は、代議員の任期満了1ヵ月前に行うものとする。

- ② 代議員に欠員および補充の必要性が生じたときは、理事長の要請により、補充の代議員の代議員資格審査を行うため選出委員会を開催するものとする。

第3条 選出委員会は、総ての正会員に対し、選出委員会の審査日の1ヵ月前に代議員資格審査を告示しなければならない。

第4条 代議員資格審査を申請する者（以下「申請者」という）は、次の第1号及び第2号の要件を充たし、かつ代議員選出委員会が別に定める所定の代議員審査申請書及びその他の書類を提出することが必要である。

- (1) 正会員であり、かつ会費を完納していること。
- (2) エンドトキシン研究に従事し貢献していること。

第5条 選出委員会は、全代議員候補者の各分野配分を考慮し代議員資格審査を行う。

第6条 選出委員会は、審査の結果を理事長に報告するとともに、すべての申請者に審査の結果を通知しなければならない。

第7条 理事長は、前条の審査の結果を受け、代議員の任期満了までに代議員候補者の中から代議員選挙を行わなければならない。

第8条 代議員は、理事会において、退任届けを提出することにより任期の途中でも職務を退くことができる。

第2章 代議員選出委員会

第8条 代議員選出委員（以下「選出委員」という。）は、監事1名と基礎系・臨床系の専門委員4名の合計5名で構成する。

- ② 監事が2名いる場合は、理事長が選出委員を指名する。
- ③ 基礎系・臨床系の専門委員は、理事会において選任し、社員総会の承認を得るものとする。

第9条 選出委員会の決議は、選出委員の過半数が出席し、その過半数をもって行う。

第10条 選出委員会の運営についての細則は、理事会において定める。

第3章 役員の選任

第11条 役員の選任に関する事務は、事務局が行う。

- ② 役員に立候補する代議員は、定められた期日までに、理事長が定めた所定の様式の書類を事務局に提出する。

第12条 役員は、前条の立候補者の中から定時社員総会において選任する。

第4章 日本エンドトキシン・自然免疫研究会奨励賞

第13条 本賞は「日本エンドトキシン・自然免疫研究会 最優秀賞」および「日本エンドトキシン・自然免疫研究会 優秀賞」と称する。

第14条 本賞は、日本エンドトキシン・自然免疫研究会（以下、本研究会）の賞とし、エンドトキシン・自然免疫研究に関する学術、及び技術の進歩について貢献をしたと認められる本研究会会員に授与するものとする。

第15条 本賞は、賞状ならびに副賞よりなる。

第16条 本賞は、本研究会において、理事長より授与されるものとする。受賞者は研究会での発表を原則とし、また表彰された研究内容を受賞者本人がとりまとめて本研究会刊行物に執筆するものとする。

第17条 本賞は、下記の要領により、原則として若干名選考される。

- (1) 「最優秀賞」の対象となる者は、研究会開催年の10月1日時点で50歳未満であり本研究会の会員歴が3年以上あること、「優秀賞」の対象となる者は、同じく40歳未満であることを原則とする。
- (2) 「日本エンドトキシン・自然免疫研究会 最優秀賞」の受賞は、エンドトキシン・自然免疫研究に関する受賞候補者の学術業績の評価によるものとする。本研究会会員1名の推薦（他薦）または本人の申請（自薦）による。受賞候補推薦書は別に定める。なお、この申請書の提出期限は当該年度の8月31日（必着）とする。受賞者は候補推薦書をもとに選考委員会において選考し、定時社員総会の承認を得て決定される。
- (3) 「日本エンドトキシン・自然免疫研究会 最優秀賞」の選考委員会の委員長の任には、理事長が当たるものとする。選考委員は理事長、その年度の当番世話人、および理事長、当番世話人がそれぞれ代議員の中から選出した各1名以上の委員の計4名以上によって構成される。ただし推薦された受賞候補者と直接的に利害関係者となる者は選考委員にならないものとする。
- (4) 「日本エンドトキシン・自然免疫研究会 優秀賞」受賞は、当該年度の受賞候補者の研究会での研究発表に対する評価によるものとする。演題申込時に対象者は「優秀賞」に応募し、応募演題の5題に1題程度の割合で選出する。選考委員および選

考方法は、原則、当番世話人に一任されるが、選考委員と優秀賞セッション参加者による投票を総合して評価する。

第18条 本賞に関する事務局は、日本エンドトキシン・自然免疫研究会事務局とする。

第19条 本賞の募集、選考などに関する内規は別に定める。

第5章 会 費

第20条 設立時における会費の額は、次のとおりとする。

正 会 員 金5,000円／年

(ただし、学部学生および大学院生は割引適応し3,000円／年とする。)

賛助会員 金100,000円／年

第6章 定款施行細則の変更

第21条 本施行細則は、理事会並びに社員総会で、出席構成員の過半数の賛成によって変更することができる。

第7章 補 則

第22条 本法人設立時に任意団体日本エンドトキシン研究会の会員であった者は、本施行細則の施行日に本法人に入会したものとみなす。

附 則

1. 本法人は、平成6年11月5日に創立された日本エンドトキシン研究会が、平成22年10月17日に一般社団法人日本エンドトキシン・自然免疫研究会として設立登記をして、法人格を取得したものである。
2. 本施行細則は、理事会及び社員総会の承認を得て、平成22年11月12日に施行された。

第二版：平成24年10月23日改訂

第三版：平成25年12月7日改訂

第三版：平成27年12月6日改訂

役員名簿

理事長 谷 徹

名誉会員 天野憲一、加藤延夫、楠本正一、窪田達也、小玉正智、芝 哲夫、
中野昌康、吉田昌男、嶋田 紘、松浦基博、上西紀夫、熊沢義雄、
嶋田 紘、高橋愛樹、丸山征郎、望月英隆、横地高志、
吉川敏一

理事 安藤 朗、池田寿昭、井上健一郎、切替照雄、隅田泰生、
筒井ひろ子、長岡 功、比企直樹、平田公一、深瀬浩一、
福井 博、川畑俊一郎、川原一芳、高村祥子、横田伸一、
藤本ゆかり、小野 聡、小谷穰治、志賀英敏、瀬戸泰之

代議員

(基礎系) 天野憲一、井上健一郎、大野尚仁、川畑俊一郎、川原一芳、
木下 学、切替照雄、小出直樹、齋藤伸一郎、杉山剛志、
隅田泰生、高田春比古、高村祥子、竹田 潔、筒井ひろ子、
長岡 功、西島正弘、橋本雅仁、深瀬浩一、藤本ゆかり、
松下健二、横田伸一、横地高志

(臨床系) 安藤 朗、池田寿昭、遠藤重厚、小野 聡、小谷穰治、小林誠人、
阪本雄一郎、志賀英敏、清水智治、瀬戸泰之、高橋 徹、
竹下誠一郎、谷 徹、西田正人、比企直樹、平田公一、
廣橋伸之、福井 博

(賛助会員) 穂苅直人、小田俊男

会計監事 木下 学、高橋 徹

事務局長 清水智治

研究会開催記録

第1回日本エンドトキシン研究会	1995年11月17日	嶋田 紘	横 浜
第2回日本エンドトキシン研究会	1996年10月22日	横地 高志	名古屋
第3回日本エンドトキシン研究会	1997年 9月 5日	近藤 元治	京 都
第4回日本エンドトキシン研究会	1998年 9月25日	恩田 昌彦	東 京
第5回日本エンドトキシン研究会	1999年11月27日	山本 俊輔	大 分
第6回日本エンドトキシン研究会	2000年11月24日	窪田 達也	栃 木
第7回日本エンドトキシン研究会	2001年11月24日	望月 英隆	埼 玉
第8回日本エンドトキシン研究会	2002年11月30日	楠本 正一	大 阪
第9回日本エンドトキシン研究会	2003年11月29日	遠藤 重厚	岩 手
第10回日本エンドトキシン研究会	2004年11月15日	吉川 敏一	京 都
第11回日本エンドトキシン研究会	2005年11月26日	熊沢 義雄	東 京
第12回日本エンドトキシン研究会	2006年11月17日	上西 紀夫	東 京
第13回日本エンドトキシン研究会	2007年11月20日	丸山 征郎	鹿児島
第14回日本エンドトキシン研究会	2008年10月25日	高田春比古	仙 台
第15回日本エンドトキシン研究会	2009年11月14日	池田 寿昭	東 京
第16回日本エンドトキシン・自然免疫研究研究会	2010年11月13日	福井 博	奈 良
第17回日本エンドトキシン・自然免疫研究研究会	2011年12月10日	筒井ひろ子	西 宮
第18回日本エンドトキシン・自然免疫研究研究会	2012年10月10日	三宅 健介	東 京
第19回日本エンドトキシン・自然免疫研究研究会	2013年12月 7日	谷 徹	大 津
第20回日本エンドトキシン・自然免疫研究研究会	2014年12月 6日	長岡 功	東 京
第21回日本エンドトキシン・自然免疫研究研究会	2015年12月 5日	比企 直樹	東 京

謝 辞

本研究会の趣旨にご賛同とご理解を賜り、ご支援頂きました共催企業の皆様に心から厚く御礼申し上げます。

アストラゼネカ株式会社

エーザイ株式会社

MSD 株式会社

株式会社大塚製薬工場

科研製薬株式会社

コヴィディエン ジャパン株式会社

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

大鵬薬品工業株式会社

武田薬品工業株式会社

テルモ株式会社

東レ・メディカル株式会社

日本イーライリリー株式会社

日本製薬株式会社

ビー・ブラウンエースクラブ株式会社

株式会社明治

(五十音順)

第21回日本エンドトキシン・自然免疫研究会
当番世話人 比企 直樹

第21回 日本エンドトキシン・自然免疫研究会 プログラム・抄録集

当番世話人：比企 直樹

事務局：がん研有明病院 消化器センター
〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31
TEL：03-3520-0111 FAX：03-3520-0141

出版：株式会社セカンド
〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F
TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025
<http://www.secand.jp/>

What science can do

オンコロジー 併用療法

アストラゼネカは、バイオ医薬品と低分子医薬品を併用することで、がん細胞を直接攻撃すると同時に、身体の自己免疫システムを活性化することにより、がん細胞の細胞死を誘発する治療法の開発に取り組んでいます。



アストラゼネカ株式会社

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号 グランフロント大阪タワーB
www.astrazeneca.co.jp/

■CUBICIN®

■「効能・効果」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「禁忌を含む使用上の注意」等については製品添付文書をご参照ください。



製造販売元【資料請求先】
MSD株式会社

〒102-8557 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
http://www.msd.co.jp/

2014年1月作成
DAP14AD012-0119

環状リポペプチド系抗生物質製剤
処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）（薬価基準収載）

■キュービシン®

静注用350mg CUBICIN® IV 350mg 注射用ダブトマイシン

処方箋医薬品* 薬価基準収載

高カロリー輸液用 糖・電解質・アミノ酸・総合ビタミン・微量元素液

エルネオパ® 1号・2号 輸液

ELNEOPA® No.1 Injection
ELNEOPA® No.2 Injection

*：注意—医師等の処方箋により使用すること



製造販売元 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
販売提携 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町2-9

処方箋医薬品* 薬価基準収載

ビタミンB1・糖・電解質・アミノ酸液

ビーフリッド® 輸液

BFLUID® Injection

*：注意—医師等の処方箋により使用すること



◇効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等は、製品添付文書をご参照ください。

資料請求先

株式会社大塚製薬工場 輸液DIセンター
〒101-0048 東京都千代田区神田司町2-2

（'14.10作成）

高度管理医療機器 保険適用

sepra/film®
ADHESION BARRIER

癒着防止吸収性バリア セスラフィルム®

ヒアルロン酸ナトリウム/カルボキシメチルセルロース癒着防止吸収性バリア

●一般的な使用方法及び禁忌・禁止、使用上の注意等の詳細については、添付文書をご参照ください。

製造販売元（輸入） サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号 JP.SEP.14.01.01

〔資料請求先〕



科研製薬株式会社

〒113-8650 東京都文京区本駒込2-28-8

医薬品情報サービス室 ☎0120-519-874

（受付時間／9:00～17:00、土・日・祝日・弊社休日を除く）

SPF02DP

（2014年1月作成）



私たちは人びとの健康を高め
満ち足りた笑顔あふれる 社会づくりに貢献します。



大鵬薬品工業株式会社

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<http://www.taiho.co.jp>

TERUMO



解熱鎮痛剤

薬価基準収載

アセトアミノフェン静注液

アセリオ[®] 静注液 1000mg

acelio[®] Intravenous Injection 1000mg

劇薬・処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

※効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

製造販売元：テルモ株式会社 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号 <http://www.terumo.co.jp/>

資料請求先：テルモ株式会社 コールセンター 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号 ☎0120-12-8195 (平日9:00-17:45受付)

TERUMO はテルモ株式会社の商標です。 acelio、アセリオはテルモ株式会社の登録商標です。 ©テルモ株式会社 2014年12月

2014年12月作成

‘TORAY’
Innovation by Chemistry



エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器
TORAYMYXIN
トレミキシン®
PMX-20R/PMX-05R/PMX-01R

グラム陰性菌感染症あるいはエンドトキシン血症に伴う全身性炎症反応症候群(SIRS)病態の改善に。
医療機器承認番号 20500BZZ00926000
製造販売業者: 東レ株式会社

東レの急性血液浄化システムは救急・集中治療をバックアップします。

多用途血液処理用装置
TR 55X-II

販売名: AcuFII Multi 55X-II

コンパクトボディと精密な流量制御機構で幅広い血液浄化療法に対応します。

医療機器承認番号 22500BZX00373000

製造販売業者: JUNKEN MEDICAL 株式会社



汎用血液ガス分析装置
GEM4000
with IQM®

独自の一体型カートリッジと自動品質保証システムで、信頼性の高いデータを提供します。

医療機器届出番号 13B3X00222000004

製造販売業者: アイ・エル・ジャパン株式会社



持続緩徐式血液濾過器
HEMOFEEL® CH
ヘモフィール® CH

PMMA中空糸膜により生体適合性を保ちます。

医療機器承認番号 20300BZZ00624000

製造販売業者: 東レ株式会社



持続緩徐式血液濾過器
HEMOFEEL® SHG
ヘモフィール® SHG

膜内表面の親水性を高めたPS中空糸膜により安定した物質除去性能が得られます。

医療機器承認番号 22100BZX01046000

製造販売業者: 東レ株式会社

効能・効果、使用方法、警告・禁忌及び使用上の注意等については製品添付文書をご参照ください。

販売業者

東レ・メディカル株式会社 <http://www.toray-medical.com/>

2015年2月作成

血漿分画製剤（血液凝固阻止剤）

特定生物由来製品・処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

薬価基準収載

献血 ノンスロン® 1500 注射用
生物学的製剤基準〈乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ〉



■ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（禁忌）等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元（資料請求先）
日本製薬株式会社
〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号

販売
武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

2014年10月作成(K)

Innovative

チタニウム製の独自の新しいクリップ形状システム

Reliable

2本のクリップレッグの平行閉鎖により
安定した閉鎖を実現

Convenient

S～XLまでのクリップサイズを
揃え、様々な組織に対応



DSクリップ (Double-shank Clip) は、2本のクリップレッグの平行閉鎖により、安定した把持力で組織や血管を結紮できるクリップです。

Aesculap® DS Titanium Ligation Clips

DSクリップ

販売名: DSクリップ
販売名: DSクリップ アプライヤー
販売名: DSクリップ リムーバー
承認番号: 22700BZX00114000
届出番号: 13B1X00218139038
届出番号: 13B1X002181390029

ビー・ブラウンエスクリップ株式会社 | 〒113-0033 東京都文京区本郷2-38-16
www.bbraun.jp | Aesculap - a B. Braun company

B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

明日をもっとおいしく
meiji

MEDICAL
NUTRITION
FACTORY

明治の新しいImmuno-Nutrition



1.0kcal/ml <フルーツフレーバー>



<商品についてのお問い合わせ先>

株式会社 明治

お客様相談センター
9:00～17:00 月～金曜日(土・日・祝日を除く)

☎0120-201-369

栄養ケア倶楽部

検索



処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

膵消化酵素補充剤

リパクレオン[®] 顆粒**300mg**分包装
カプセル**150mg**

〈パンクレリパーゼ製剤〉 **LipaCreon[®]**

●効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元 **Abbott**
アボット ジャパン 株式会社
東京都港区三田3-5-27

販売元 **Eisai** **エーザイ株式会社**
東京都文京区小石川4-6-10

製品情報お問い合わせ先：エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 9～18時(土、日、祝日 9～17時)

LPC1410M01



実力の黒。
選べる黒。



【 Black 3.0 】

エンド GIA™ トライステープル™ エクストラシック カートリッジ

従来型のステープラーでの適応限界は2.0mm。
ステープリングのデザインを根本から見直すことにより実現した
適応限界3.0mm。高い縫合力(自社比)には訳があります。

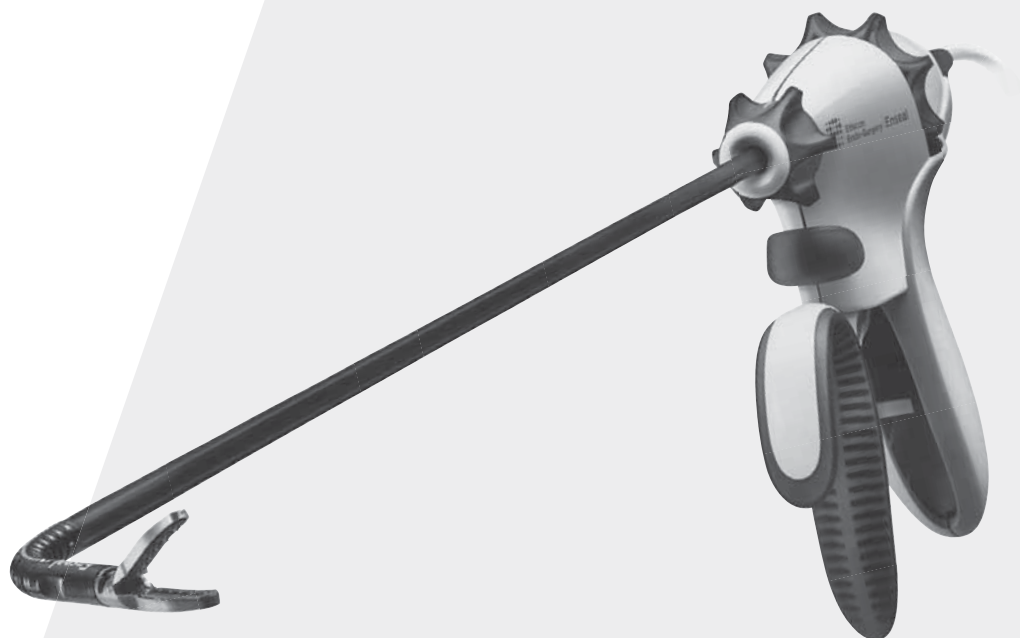
製造販売元 **コウイディエン ジャパン株式会社**

〒158-8615 東京都世田谷区用賀 4-10-2
TEL (03) 5717-1270 FAX (03) 5717-1279
<http://www.covidien.co.jp>

COVIDIEN及びCOVIDIENロゴマークはCovidien AGの商標です。
TMを付記した商標はCovidien companyの商標です。
©2015 Covidien.

販売名：エンド GIA 医療機器承認番号：22100BZX00167000
販売名：リンフォース トライステープル 医療機器承認番号：22600BZX00009000
販売名：ラディアリロード 医療機器承認番号：22400BZX00241000
販売名：エンド GIA ウルトラユニバーサルステープラー 医療機器承認番号：223AABZX00019000

Enseal



Generator GEN11



GEN11専用デバイス

ENSEAL® G2 Articulating

A turning point in vessel sealing

従来のテクノロジーはそのままに、G2 Articulatingを新たにラインナップに加えました。
組織への新たなアプローチが、より確実なシーリングをサポートします。

ETHICON
PART OF THE *Johnson & Johnson* FAMILY OF COMPANIES

製造販売元：ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 メディカル カンパニー
〒101-0065 東京都千代田区西神田3丁目5番2号 TEL (03)4411-7905
販売名：エンセール G2 ディシュージャー 承認番号：22500BZX00547000 クラス：Ⅲ 高度管理医療機器
販売名：EESジェネレーター 承認番号：22500BZX00119000 クラス：Ⅲ 高度管理医療機器

ETHC0122-01-201506
©J&J/KK 2015

Better Health, Brighter Future



タケダから、世界中の人々へ。
より健やかで輝かしい明日を。

一人でも多くの人に、かけがえのない人生をより健やかに過ごしてほしい。タケダは、そんな想いのもと、1781年の創業以来、革新的な医薬品の創出を通じて社会とともに歩み続けてきました。

私たちは今、世界のさまざまな国や地域で、予防から治療・治癒にわたる多様な医療ニーズと向き合っています。その一つひとつに応えていくことが、私たちの新たな使命。よりよい医薬品を待ち望んでいる人々に、少しでも早くお届けする。それが、いつまでも変わらない私たちの信念。

世界中の英知を集めて、タケダはこれからも全力で、医療の未来を切り拓いていきます。



CYRAMZA[®]

(ramucirumab)

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗VEGFR-2^注 モノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

サイラムザ[®] 点滴静注液 100mg
点滴静注液 500mg

CYRAMZA[®] Injection ラムシルマブ(遺伝子組換え)注射液

注) VEGFR-2: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (血管内皮増殖因子受容体2)

*注意—医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

「効能・効果」、「用法・用量」、「警告、禁忌を含む使用上の注意」等については
添付文書をご参照ください。

RAM-A010(RO)
2015年5月作成

製造販売元〈資料請求先〉

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605 (医療関係者向け)

受付時間: 月～金 8:45～17:30

Lilly

