

令和6年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		敗血症起炎菌の菌種および菌数と自然免疫応答の解析		
新規・継続の別		継続		
研究代表者	所属	富山大学 学術研究部医学系医学系 臨床分子病態検査学講座	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	教授 仁井見 英樹		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	富山大学附属病院 検査・輸血細胞治療部	/	/
	職名・氏名	技師長 横田 綾		
	所属	富山大学附属病院 検査・輸血細胞治療部	/	/
	職名・氏名	大槻 晋也	○	
	所属	富山大学附属病院 検査・輸血細胞治療部		
職名・氏名	杉江 和茂	○	○	
受け入れ教員	職名・氏名			
概要 (100～150字程度)	<p>今年度は新規バイオマーカーNE-WYの有用性を検討した。NE-WYは敗血症発症後で高値を示し、病態改善と共に低下した。また、白血球数、NE-WY、CRPを比較した際に治療効果による炎症改善の反映はNE-WYが早く、病態の改善を素早く感知できると考えられた。敗血症以外でNE-WYが高値を示した検体の検討ではG-CSF投与、新生児の出生時があげられた。</p>			
研究目的 (300字程度)	<p>我々は独自開発した eukaryote-made thermostable DNA polymerase (特許第 5583602 号), Tm mapping 法 (特許第 4590573 号, 国際特許 EP1997886) および細菌数の定量方法 (特許第 7023465 号) により、敗血症の起炎菌を4時間以内に同定かつ定量する検査法を開発した。この試験運用では敗血症血液検体(4 ml)中の起炎菌の同定、および定量を行うが、菌をペレット化して用いるため、残りの血漿、および白血球等を含む血球は全て廃棄している。</p> <p>本研究の目的は、上記のように現在廃棄している検体の血漿や血球を有効活用し、敗血症における血漿中のサイトカインや白血球の自然免疫応答(シグナル伝達)を解析することで、将来的に敗血症検査に有用となる免疫応答を見出すことである。これらの検体は臨床データと共に起炎菌の同定と定量の情報があるため、敗血症の自然免疫応答の解析に有用な試料となり得る。</p>			
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)	<p>今年度は敗血症の経時的モニタリングにおける新規バイオマーカーNE-WY(好中球領域の蛍光分布幅指標)の有用性の検討、敗血症以外でNE-WYが高値を示した検体を検討した。</p> <p>解析症例として、敗血症と診断され敗血症の定義(Sepsis3)を</p>			

	<p>満たした敗血症症例 25 例中、再燃等を除く敗血症と敗血症性ショックを合わせた 18 症例、敗血症を含む感染症症例以外で NE-WY が高値を示した G-CSF 投与 4 例、新生児 10 例を対象とした。また、症例数の少ない炎症再燃時、トシリズマブ使用時、新生児における敗血症は個々で解析を行った。解析方法として、各症例の白血球数、NE-WY、CRP を総合電子カルテ、検体検査システムで調べ、当日の病態を解析し、経時的モニタリングを行った。</p> <p>その結果、敗血症、敗血症性ショック時における経時的モニタリング結果では、発症前と比較し、発症後で NE-WY は高値を示し、病態改善と共に低下した。また、白血球数、NE-WY、CRP を比較した際に治療効果による炎症改善の反映は NE-WY が早く、病態の改善を素早く感知できる可能性が考えられた。なお検討した全例は敗血症発症から改善した結果である。</p> <p>敗血症以外で NE-WY が高値を示した検体の検討では G-CSF 投与、新生児の出生時があげられた。まず G-CSF 投与では、投与前と比較し投与期間中で NE-WY が高値を示した。G-CSF 投与期間終了後の NE-WY は正常値へと低下した。過去の報告より G-CSF 投与による NE-WY の影響が示唆されていたが、経時的モニタリングによる NE-WY への影響は確認できておらず、今回の検討で確認できた。次に新生児の出生時では感染徴候がなく、CRP が低値でも NE-WY が全ての症例で 700 以上と高値であり、数日かけて正常値付近へと低下した。</p> <p>炎症再燃時では白血球数、CRP よりいち早く NE-WY が高値を示した。トシリズマブ使用時での CRP は偽陰性化し、NE-WY は炎症を反映し高値を示した。新生児における敗血症では出生後まもなくは NE-WY が敗血症の有無に関わらず高値を示すためバイオマーカーとして不適であった。しかし出生後数日経過し NE-WY が低下した後の再度 NE-WY 上昇は炎症を反映していた。</p> <p>以上に関し、北海道大学にて 2 回の研究打合せを行った。</p>
成果	<p>【学会発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> 仁井見 英樹. 血流感染症における新規バイオマーカー「菌数」および「NE-WY」の有用性について. 第 98 回日本感染症学会学術講演会・第 72 回日本化学療法学会総会合同学会シンポジウム 13「診療各科における遺伝子検査の課題と展望」. 2024 年 6 月 29 日 仁井見 英樹. 菌数検査の有用性とその測定方法の開発について. 第 31 回 日本遺伝子診療学会大会 シンポジウム 4 微生物遺伝子診療の最前線. 2024 年 9 月 6 日 <p>【論文発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> Hitoshi Kawasuji, Yoshitomo Morinaga, Kentaro Nagaoka, Hideki Tani, Yoshihiro Yoshida, Hiroshi Yamada, Yusuke

Takegoshi, Makito Kaneda, Yushi Murai, Kou Kimoto, Hideki Niimi, Yoshihiro Yamamoto. High interleukin-6 levels induced by COVID-19 pneumonia correlate with increased circulating follicular helper T cell frequency and strong neutralization antibody response in the acute phase of Omicron breakthrough infection. *Frontiers in Immunology* 15, 2024. (IF = 5.7)

2. Shinya Ootsuki, Hideki Niimi, Tomohiro Ueno, Masashi Mori, Homare Tabata, Hiroshi Minami, Isao Kitajima. Melting temperature mapping method using imperfect-match linear long probes. *Scientific Reports* 14(11055 (2024)) 1-11, 2024 (IF = 4.997)
3. Seiji Kubo, Keito Amai, Jin Tanaka, Hideki Niimi. Female sample screening using colorimetric reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) targeting non-coding RNA XIST. *Forensic Science International* 112081-112081, 2024. (IF = 2.2)
4. Yusuke Takegoshi, Kentaro Nagaoka, Toshiki Kido, Hitoshi Kawasuji, Yushi Murai, Makito Kaneda, Kou Kimoto, Hideki Tani, Hideki Niimi, Yoshitomo Morinaga. Hideki Niimi, Yoshihiro Yamamoto. Association between sore throat and early immune responses against COVID-19 before and after the emergence of the Omicron variant. *Annals of Translational Medicine* 12(5) 87-87, 2024. (IF = 3.616).
5. Yoji Uejima, Isao Kitajima, Saori Kurita, Masaki Shimizu, Hideki Niimi. Method for Identification and Bacterial Count Quantification in a Case of Ureaplasma Meningitis. *Pediatrics* 154(6), 2024. (IF = 8.0).
6. Seiji Kubo, Keito Amai, Fumitaka Nakano, Jin Tanaka, Hideki Niimi. High-throughput sperm screening using one-step RT-qPCR: Improvement and re-evaluation. *Analytical Biochemistry* 698 115727-115727, 2025. (IF = 2.6)

【新聞報道】

1. 大学発スタートアップ、5年で9割増
日本経済新聞, 2024年6月21日
2. お医者さんに聞いてみよう「遺伝カウンセリングとは？」
北日本新聞, 2025年1月14日

【学位取得者】

富山大学医学部 医学修士取得 (2024年度)

- | | |
|--|---|
| | <ol style="list-style-type: none">1. 小荷田 麻妃：富山大学附属病院 臨床検査技師2. 森 咲月：富山大学附属病院 臨床検査技師3. 大山 陽平：富山大学附属病院 臨床検査技師4. 大木 龍志：富山大学附属病院 臨床検査技師 |
|--|---|