総 説

REVIEW ARTICLE

PDT における好中球の重要性

守本 祐司¹, 田中 優砂光², 木下 学³¹ 防衛医科大学校 分子生体制御学講座² 陸上自衛隊 第7師団医務官³ 防衛医科大学校 免疫微生物講座

(平成 25 年 8 月 29 日受理, 平成 25 年 9 月 19 日掲載決定)

The Importance of Neutrophils in PDT

Yuji Morimoto¹, Masamitsu Tanaka², Manabu Kinoshita³¹*Department of Integrative Physiology and Bio-Nano Medicine, National Defense Medical College*²*Surgeon, JGSDF 7th Division*³*Department of Immunology and Microbiology, National Defense Medical College*

(Received August 29, 2013, Accepted September 19, 2013)

要 旨

光線力学療法 (photodynamic therapy: PDT) は, 病巣局所に集積した光増感剤が光によって励起され, 発生した活性酸素種が病変を傷害することによって治療効果を発揮すると信じられている. しかし最近, PDT による免疫反応が治療効果の一翼を担っていることを示唆する報告が増えてきた. 本総説では, 自然免疫である好中球への PDT 作用ならびに PDT 作用を受けた好中球の病巣・病態への働きかけについて言及する.

キーワード: 光線力学療法, 好中球, メチシリン耐性ブドウ球菌

Abstract

Photodynamic therapy (PDT) is believed to exert a therapeutic effect by attacking pathological cells (cancer cells, microorganisms, etc.) with the active oxygen species which originate from photoexcited photosensitizers. Recent studies, however, suggest that PDT-induced immunological reactions are also play an important role in the therapeutic effect. Therefore, this review discusses the PDT effects on neutrophils, which work as an innate immunity, and refers to the actions of PDT-activated neutrophils on lesions.

Key words : photodynamic therapy, neutrophils, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

1. はじめに

従来、細菌に対する光線力学療法 (photodynamic therapy: PDT) (以下、細菌 PDT) の効果メカニズムは、一重項酸素を中心とする活性酸素による直接殺菌作用と考えられてきた。しかし著者らの最近の研究によって、このメカニズムは *in vivo* における細菌 PDT ではあまり機能していないことがわかった。現在までに、PDT の何らかの作用が自然免疫である好中球に働き、その遊走・集積を促進させることが、*in vivo* における細菌 PDT の主要な効果メカニズムであるとする証拠を得ている¹⁾。他方、がんへの PDT に目を向けると、PDT による免疫調整作用が抗がん効果をもたらすことが古くから言われており、なかでも好中球の作用を論じる報告は多い。

本稿では、細菌への PDT やがんへの PDT において、好中球への PDT 作用ならびに PDT 作用を受けた好中球の病巣・病態への働きかけについてまとめてみたい。前半は、細菌 PDT における好中球の働きに関して著者らの研究紹介を中心に進めるが、意外にも細菌感染への対処治療方法として PDT の歴史は古い。そこで次章 (2 章) では、PDT の歴史的経緯を紹介したのち、細菌への殺菌手段としての PDT を概説する。そして、第 3 章では、生体細菌感染に対する PDT では好中球が鍵となる役割を果たすことを述べたい。後半となる第 4 章では、腫瘍への PDT の作用メカニズムにおける好中球の影響力を論じて、最終章では、効果的な PDT を追及する上での好中球の重要性について言及する。

2. 従来の細菌 PDT の効果メカニズム

今から 100 年以上前に、ドイツの学生 Raab は無害と考えられていた染色色素 (アクリジンオレンジ) をゾウリムシが浮遊する水槽に添加したところ、太陽光線が当たるとゾウリムシが死ぬことを偶然に見つけた。Raab の指導教官であった Tappeiner 博士は、この現象には、染色色素、光、酸素が関与していることを実証して²⁾、'Photodynamic action' という言葉を創出した。PDT の夜明けである。このように PDT は、微生物学の分野で産声を上げ、細菌感染治療への応用が期待されたが、1940 年における抗生物質の発見により、細菌 PDT は顧みられなくなって、むしろ、がん治療や眼科疾患への応用研究が進められた。しかしながら、昨今の薬剤耐性菌の台頭によって、抗生物質に依らない代替治療法として、PDT による殺菌が 1990 年代より再び脚光をあびるようになってきた。PDT は広い抗菌スペクトルを有し、細菌のみならず、寄生原虫、真菌、酵母、ウイルスなどの病原体に効果があることが知られている。さらに、PDT は侵襲性の低い治療方法であり、その作用原理 (後述) より耐性菌を産みだすことはないと思われている。

2.1 細菌 PDT の効果メカニズム (従來說) の概略

PDT による細菌への作用は、従来殺菌効果と考えられている。光増感剤に光照射された際に起こる光化学反応で発生した活性酸素 (一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) が主体) が標的対象である細菌を傷害して、細菌死が惹起される (Fig.1 上段)。ただし、光化学反応で産生される $^1\text{O}_2$ の拡散距

Fig.1 Upper: Conventional theory for the mechanism of PDT for bacteria. Being applied a photosensitizer to bacteria (a), the bacteria are stained (b). Light irradiation (c) triggers photochemical reactions, and induced free radicals (mainly singlet oxygen) (d) destroy cell walls, resulting in sterilization (e).

Lower: Presumed mechanism of PDT in bacterial infection of the body (Neutrophil migration theory). Being applied a photosensitizer to an infected tissue (a), the cells and bacteria are stained (b). Light irradiation (c) triggers some unknown reactions which trigger the neutrophil migration (d), inducing phagocytosis of bacteria (e).

離 (飛程距離) は $0.3 \mu\text{m}$ 程度 (この距離は $^1\text{O}_2$ の寿命より見積もられる³⁾) なので、 $^1\text{O}_2$ が細菌に作用できるのは、光増感剤分子が細菌に結合もしくは取り込まれている場合に限定され、そこに直接光が当たることが必要である。もし、光増感剤分子と細菌との距離が $0.3 \mu\text{m}$ より大きい場合、産生された $^1\text{O}_2$ は細菌内部に到達できない。

2.2 細胞壁構造の寄与

そもそも細菌は動物細胞にはない「細胞壁 (Cell wall)」を有する。抗生物質のうちペニシリン系やセフェム系などは細胞壁合成阻害作用によって選択的に細菌を死滅させると考えられている。ところで、デンマークの学者ハンス・グラムによって発明 (1884 年) された細菌の染色法であるグラム染色によって細菌類は大きく 2 種類に大別される (紫色に染まるものをグラム陽性菌、紫色に染まらず赤く見えるものをグラム陰性菌)。1992 年に PDT に対する反応性がグラム陽性菌とグラム陰性菌では異なり、グラム陽性菌は抗菌 PDT に関してグラム陰性菌に比して感受性が高いことが報告された⁴⁾。その感受性の差は細胞壁構造に起因すると考えられている。グラム陽性菌では、10-100 nm の厚みを持つ一層のペプチドグリカン層からなる細胞壁を有しており、脂質であるタイコ酸、リボタイコ酸などの成分を含むが、多孔質構造となっているため、光増感剤は容易にここに浸透する⁵⁾。一方でグラム陰性菌では、多層の薄いペプチドグリカン層の外側に、脂質二重膜からなる外膜を持ち、さらにこの

外膜にはリポ多糖と呼ばれる脂質成分を多く含むため、光増感剤の浸透を容易に許容しない。

2.3 細胞壁が光増感剤に「染色」されていないと PDT による殺菌効果は期待できない

動物細胞ではエンドサイトーシスという物質の取り込み機構が存在するが、細菌にはこれがない。よって、生命維持に不要な物質(光増感剤など)は細菌の細胞壁を超えて細胞膜内に取り込まれることはほとんどないと考えられる。先述した $^1\text{O}_2$ の短い拡散距離(最大 $0.3\mu\text{m}$)と細胞壁の特徴をあわせて考慮すると、PDT による殺菌効果が発揮されるには、光増感剤分子が細菌に付着していること、すなわち、細胞壁が光増感剤によって「染色」されていることが必要であると言える⁶⁾。以上をまとめると、PDT による殺菌効果が誘導できる要件は、①光増感剤分子が細菌の細胞膜に存在すること、②産生された $^1\text{O}_2$ が細菌内部に到達すること、の2つに集約できる。

3. *in vivo* 細菌 PDT における好中球の重要性

3.1 生体での細菌感染症に対する PDT で治療効果を発揮させるのは難しい

上述したように、細菌 PDT では光増感剤が細菌の細胞壁に結合していることが殺菌効果をもたらすための前提条件であるが、さらには光増感剤分子に光が到達することが光化学反応を惹起させるための必要条件である。培養皿に培養した細菌であれば、光を到達させることは容易だ。過去のほとんどの報告例が、このような条件(もしくは類似した条件)での検討に過ぎない。実際に著者らも、培養皿のメチシリン耐性ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)に対する PDT による殺菌効果の検討をフォトフリン®を用いて行ったところ、強力な殺菌効果を認めた⁷⁾。しかし、生体の場合、事はさほど簡単ではない。光の透過に関して、生体表面から数 mm の深さになると(PDT で用いる波長の)光は容易に到達しないからである。事実、生体内に感染した細菌に対して高い治療効果が得られたという報告は今までにほとんどない。著者らも、膝関節に MRSA による感染(関節炎)を生じさせたマウスを用いて検討したところ、PDT による直接的殺菌効果でマウスの MRSA 関節炎を十分に治癒させることができなかった⁷⁾。

3.2 生体感染症に対する PDT の効果が発揮されるとき

上述の MRSA によるマウス膝関節炎モデルを用いてさらに検討を進めたところ、条件(照射する光エネルギー(照射強度(W)×時間(s))やフォトフリン®の濃度)がある一定の範囲にあるとき、弱いながらも感染治療効果が発揮されることがわかった⁸⁾。このとき、感染部位を観察すると、光を照射した感染部位に通常よりも多くの「好中球」が集まっていることをつきとめた⁸⁾。好中球は自然免疫として機能し、細菌を貪食する作用を持つことが知られているので、PDT によって感染巣に遊走・集積した好中球が MRSA を捕捉・貪食していると考えられる。言い換えると、生体における細菌感染症に対する PDT は、好中球を感染部位に呼び寄せて、集まった

Fig.2 The effect of PDT on the mouse model having MRSA-infected knee-joint. Graphs shows time course of the bioluminescence intensity of MRSA.

好中球が細菌を貪食し、感染治癒効果を発揮すると推測できる。

3.3 好中球の遊走が生体感染症に対する PDT 効果の鍵となる

フォトフリン®を用いた PDT の検討で生体感染症を抑制できる条件が存在することが明らかになったが、いずれにしてもその抑制効果は弱く、細菌数で 1/3 程度にしか減弱することができなかった。そこで著者らは、PDT 効果を強力に誘導できる光増感剤を探索した。前述のように、好中球の遊走が *in vivo* PDT 効果の発揮に重要との知見を得ていたので、好中球への傷害作用が軽微な光増感剤を探してみたところ、メチレンブルーやトルイジンブルーなど、フェノチアジン系色素が適していることがわかった⁹⁾。そこで著者らは、生体深部への光到達が有利な(吸収波長が長波長である)メチレンブルーを選択し、これを光増感剤として用いた PDT を MRSA マウス膝関節炎モデルに適用し、PDT における好中球の挙動や働きに関して、さらなる検討をくわえた¹⁾。

はじめに臨床像に近い感染モデルとして、難治性の MRSA 関節炎マウスモデルを作製した。マウス膝関節内にルシフェラーゼ発現発光 MRSA (1×10^8 CFU) とマイクロ粒子(バイオフィルム形成を促進させるため)を膝内へ同時投与(注入)してやり、生体イメージング装置を用いて細菌の発光強度を計測することで、同一個体における関節炎の経時的変化を非侵襲的に計測できるようにした。この感染モデルマウスでは、Fig.2 上段に示すように、MRSA 注入後 3 日目をピークとして MRSA 数が投与量の約 10 倍に増加し、投与後 7 日間以上感染が遷延する。このモデルに対してメチレンブルー(膝関節内に注入: $100\mu\text{M}$)を用いた PDT (波長 $660 \pm 15\text{ nm}$, 照射光強度 50 J/cm^2)を行ったところ、PDT 後数日かけて、MRSA 数は減少し、PDT 後 6 日目 (Day7) には 1/100 以下となった (Fig.2 中段)。この PDT 効果への好中球の関与を調べるために、病理学的検討をくわえたところ、PDT 実施 1 日後 (Day2) に大量の好中球が関節内に動員されている像が見られた。しかしこの好中球集積は、短期間で終結し

て Day5 には見られなくなった。一方で未治療のマウスでは、PDT 群で見られた Day2 における好中球の大量動員が観察されず、じわじわと好中球が集積して、Day5 においてまだ関節内に好中球が存在しており、感染が遷延化(長期化)していることが示唆された。そこで次に、抗好中球 (GR-1) 抗体を全身投与して好中球を減少させたマウス MRSA 膝感染モデルに PDT を行ってみた。その結果、PDT の治療効果が失われ (Fig.2 下段)、MRSA 数は、PDT を施行していない未治療の感染マウスのそれ (Fig.2 上段) とほぼ同じ時間的推移を示した。

以上の結果より、メチレンブルーを用いた PDT は、好中球の感染局所への遊走・集積を介して、難治性 MRSA 関節炎を治癒させることがわかった。すなわち、局所細菌感染症に対する PDT の治療効果は、従来言われていた直接的な殺菌効果 (Fig.1 上段) よりむしろ、好中球の遊走・集積亢進による細菌の貪食作用の方がより重要であることがわかった (Fig.1 下段)。

4. 腫瘍に対する PDT における好中球の重要性

腫瘍に対する PDT でも、従来の活性酸素による細胞死誘導という直接的な殺細胞メカニズムに加えて、生体の免疫反応による間接的な治療メカニズムが最近注目をあびている。PDT の免疫システムへの影響は、免疫賦活的に免疫抑制的にも働くと考えられており、その詳細はいまだ不明である。本総説では、膨大な免疫システムの中で好中球の働きに焦点を絞ってみたい。腫瘍への PDT における免疫反応を好中球中心に眺めると、好中球が腫瘍を縮退させるのに重要な鍵を握っていることがわかる。

PDT によって腫瘍細胞の壊死が起こると、細胞内小器官が細胞外に漏出して、炎症反応が惹起される。この際、いくつかのストレスタンパク (HSP) の発現が亢進することが知られており、なかでも HSP70 はその代表格だ¹⁰⁾。PDT によって誘導発現された HSP は腫瘍細胞内において細胞死に対抗するべく、高次構造の破壊された細胞内タンパク質の修復およびタンパク質変性の抑制機能を発揮する¹¹⁾。加えて HSP は腫瘍細胞内において、腫瘍関連抗原 (腫瘍細胞に存在し、それに対する免疫応答が生じるような抗原のこと) を含むタンパク複合体の形成を促進する。そして腫瘍関連抗原は腫瘍細胞表面に表出する、あるいは (腫瘍関連抗原を含むタンパク複合体として) 細胞外に逃れる。しかし、腫瘍関連抗原を含むタンパク複合体は腫瘍細胞の外に放出されると宿主 (腫瘍に罹患した個体) の抗原提示細胞 (APCs) と反応して、宿主の抗腫瘍免疫が賦活化され、樹状細胞の活性化が促進される¹²⁾。

他方、PDT による急性反応の誘発によって免疫が賦活化され、腫瘍細胞や腫瘍内血管内皮細胞などから、サイトカイン (IL6, IL10) やケモカイン (MIP2) が放出される¹³⁾。さらに、いくつかの接着分子 (E-selectin など) も誘導され、MIP2 などの発現亢進とともに、好中球の腫瘍への遊走・集積が活性化される。PDT 後の腫瘍においては好中球が 200 倍に達するとの報告もあって¹⁴⁾、好中球の遊走・

集積は腫瘍を縮退させるのに重要な働きをしていると考えられている。事実、抗好中球抗体を投与された腫瘍モデルラットでは、PDT による腫瘍増殖抑制効果が完全に消失されたことが報告されている¹⁵⁾。また、PDT による好中球増加に先立って血清 IL1 β の増大が観察されているが、IL1 中和抗体によって PDT 効果が減弱したとする報告もある。さらに好中球は、腫瘍破壊性のキラー T 細胞 (CD8⁺T 細胞) の増殖を誘導する可能性も示唆されている¹⁶⁾。一方、細菌に対する好中球の貪食作用においては、補体によるオプソニン化 (好中球の貪食を促進する作用) が重要な役割を果たすことは良く知られているが、PDT による抗腫瘍効果においても補体の関与が言われている。すなわち、PDT の 1-3 日後に補体活性化の第二経路 (alternative pathway) が亢進していること、補体 C3a や C5a の受容体をブロックすると PDT 効果が抑制されることなどの報告が見られる¹⁷⁾。このことは、PDT によって腫瘍細胞が活性化補体と結合して、好中球が傷害的に作用することを示唆しており興味深い。

5. おわりに

このように見てくると、PDT は、細菌にせよ腫瘍にせよ、好中球の病巣局所への遊走・集積を促進して病変除去に寄与していることが強く示唆される。そこでこの稿を締めるにあたって、腫瘍細胞に対する PDT のもたらす免疫効果について好中球の果たす役割とともに展望したい。

腫瘍細胞では腫瘍関連抗原が産生されていることがあり、本来はこの抗原に対して、個体の免疫が非自己とみなし攻撃を仕掛ける (抗腫瘍免疫) はずであるが、実際には様々な機序によって抗腫瘍免疫が回避されてしまう。しかし上述したように、腫瘍細胞が PDT によって細胞死に近い状態になれば、新しい (腫瘍関連抗原を含む) タンパク複合体が形成され細胞膜上に表出する。この中には、当該の個体が今までに触れた (経験した) ことのない類のタンパクも存在する可能性があるため、その個体の持つ免疫によって再び排除することができるであろう。すなわち、PDT によって攻撃された結果として生じる PDT 誘導性の (腫瘍関連抗原を含む) タンパク複合体を産生する細胞は免疫機構で排除できる可能性が高い。これらの細胞をマクロファージが処理するのであろうが、活性化された補体を結合している腫瘍細胞に対しては、好中球が傷害的に働く可能性もある。したがって、すべての腫瘍細胞に対して、PDT によってあらたなタンパク複合体を作りだすような仕掛けを施してやれば、腫瘍の根治が可能かもしれない。

謝辞

本研究の一部は、JSPS 科研費 (挑戦的萌芽研究) 23659628 (守本) の助成を受けたものです。

利益相反の開示

利益相反なし。

参考文献

- 1) M. Tanaka, P. Mroz, T. Dai, L. Huang, Y. Morimoto, M. Kinoshita, Y. Yoshihara, K. Nemoto, N. Shinomiya, S. Seki, and M.R. Hamblin: Photodynamic therapy can induce a protective innate immune response against murine bacterial arthritis via neutrophil accumulation. *PLoS ONE*, 7: e39823, 2012.
- 2) A. Jodlbauer, H. Von Tappeiner: Über die wirkung photodynamischer (fluoreszierender) stoffe auf bakterien. *Münch. Med. Wochenschr.*, 51: 1096–1097, 1904.
- 3) J. Baier, M. Maier, R. Engl, M. Landthaler, W. Baumler: Time-resolved investigations of singlet oxygen luminescence in water, in phosphatidylcholine, and in aqueous suspensions of phosphatidylcholine or HT29 cells. *J. Phys. Chem. B*, 109: 3041–3046, 2005.
- 4) Y. Nitzan, M. Gutterman, Z. Malik, B. Ehrenberg: Inactivation of gram-negative bacteria by photosensitized porphyrins. *Photochem. Photobiol.*, 55: 89–96, 1992.
- 5) Z. Malik, H. Ladan, Y. Nitzan: Photodynamic inactivation of Gram-negative bacteria: problems and possible solutions. *J. Photochem. Photobiol. B*, 14: 262–266, 1992.
- 6) M.R. Hamblin, T. Hasan: Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease?. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 3: 436–450, 2004.
- 7) M. Tanaka, M. Kinoshita, Y. Yoshihara, N. Shinomiya, S. Seki, K. Nemoto, Y. Morimoto: Influence of intra-articular neutrophils on the effects of photodynamic therapy for murine MRSA arthritis. *Photochem. Photobiol.*, 86: 403–409, 2010.
- 8) M. Tanaka, M. Kinoshita, Y. Yoshihara, N. Shinomiya, S. Seki, K. Nemoto, M.R. Hamblin, Y. Morimoto: Photodynamic therapy using intra-articular Photofrin for murine MRSA arthritis: biphasic light dose response for neutrophil-mediated antibacterial effect. *Lasers Surg. Med.*, 43: 221–229, 2011.
- 9) M. Tanaka, M. Kinoshita, Y. Yoshihara, N. Shinomiya, S. Seki, K. Nemoto, T. Hirayama, T. Dai, L. Huang, M.R. Hamblin, Y. Morimoto: Optimal Photosensitizers for Photodynamic Therapy of Infections Should Kill Bacteria but Spare Neutrophils. *Photochem. Photobiol.*, 88: 227–232, 2012.
- 10) C.J. Gomer, S.W. Ryter, A. Ferrario, N. Rucker, S. Wong, A.M. Fisher: Photodynamic therapy-mediated oxidative stress can induce expression of heat shock proteins. *Cancer research*, 56: 2355–2360, 1996.
- 11) M.A. Yenari, J. Liu, Z. Zheng, Z.S. Vexler, J.E. Lee, R.G. Giffard: Antiapoptotic and anti-inflammatory mechanisms of heat-shock protein protection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1053: 74–83, 2005.
- 12) S. Todryk, A.A. Melcher, N. Hardwick, E. Linardakis, A. Bateman, M.P. Colombo, A. Stoppacciaro, R.G. Vile: Heat shock protein 70 induced during tumor cell killing induces Th1 cytokines and targets immature dendritic cell precursors to enhance antigen uptake. *J. Immunol.*, 163: 1398–1408, 1999.
- 13) S.O. Gollnick, S.S. Evans, H. Baumann, B. Owczarczak, P. Maier, L. Vaughan, W.C. Wang, E. Unger, B.W. Henderson: Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation. *Br. J. Cancer*, 88: 1772–1779, 2003.
- 14) G. Kros, M. Korblik, G.J. Dougherty: Induction of immune cell infiltration into murine SCCVII tumour by photofrin-based photodynamic therapy. *Br. J. Cancer*, 71: 549–555, 1995.
- 15) W.J. de Vree, M.C. Essers, H.S. de Bruijn, W.M. Star, J.F. Koster, W. Sluiter: Evidence for an important role of neutrophils in the efficacy of photodynamic therapy *in vivo*. *Cancer research*, 56: 2908–2911, 1996.
- 16) P.C. Kousis, B.W. Henderson, P.G. Maier, S.O. Gollnick: Photodynamic therapy enhancement of antitumor immunity is regulated by neutrophils. *Cancer research*, 67: 10501–10510, 2007.
- 17) I. Cecic, K. Serrano, M. Gyongyossy-Issa, M. Korblik: Characteristics of complement activation in mice bearing Lewis lung carcinomas treated by photodynamic therapy. *Cancer Lett.*, 225: 215–223, 2005.

著者紹介

守本 祐司 (Yuji Morimoto)

防衛医科大学校分子生体制御学講座 准教授。1999 年，防衛医科大学校医学研究科 修了。博士(医学)。神経内科指導医。専門は光医学，ナノメディシン，分子生体イメージング。日本生体医工学会，日本癌学会，日本生理学会，日本神経学会，日本内科学会，AACR，各会員。

田中 優砂光 (Masamitsu Tanaka)

陸上自衛隊第7師団 医務官。2011 年，防衛医科大学校医学研究科 修了，以後現職。2012 年，博士(医学)。日本整形外科学会専門医，同リウマチ医，同リハビリテーション医。専門は整形外科学，外傷学。日本整形外科学会，日本手外科学会，日本骨折治療学会，日本骨・関節感染症学会などに所属。

木下 学 (Manabu Kinoshita)

防衛医科大学校免疫微生物学講座 准教授。1998 年，防衛医科大学校医学研究科 修了。博士(医学)。2003 年，防衛医科大学校・防衛医学研究センター外傷研究部門 指定講師を経て，2007 年より現職。消化器外科指導医，外科専門医。専門は免疫学，外科侵襲学，Nano-medicine。日本エンドトキシン自然免疫研究会(理事)，日本ショック学会(評議員)，日本血液代替物学会(評議員)，日本腹部救急医学会(評議員)，日本外科代謝栄養学会(評議員，用語委員)，そのほか，米国ショック学会，日本免疫学会，日本細菌学会などに所属。