

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08789

研究課題名(和文) 肝臓の血液浄化機能に着目した新たな敗血症治療法の確立～LL-37ペプチドを用いて

研究課題名(英文) Evaluation of the antimicrobial peptide LL-37 as an agent of LPS clearance

研究代表者

鈴木 香 (Suzuki, Kaori)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：90631929

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：敗血症では、グラム陰性菌の外膜成分であるリポ多糖/LPSが血液循環を介して全身の細胞に作用し、制御不能な全身性炎症を引き起こす。我々は、ヒト抗菌ペプチドのLL-37がLPSと直接結合して肝臓洞内皮細胞に速やかに取り込まれることを見出している。本研究では、LL-37によるLPSの取り込みと分解のメカニズムを調べた。その結果、LL-37-LPS複合体は肝臓洞内皮細胞表面のヘパラン硫酸プロテオグリカンに結合して取り込まれ、オートファジーを介してリソソームによって分解されると考えられた。さらに、LL-37はLPSによるTLR4下流のシグナル活性化を抑制した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

LL-37は元々、抗菌ペプチドとして単離されたが、種々の宿主細胞に作用して炎症応答や免疫応答を調節する。さらに近年、LL-37が宿主細胞に内在化して働く報告も相次ぐ。今回の結果は、細菌の菌体成分を宿主細胞に運ぶというLL-37の新たな機能を示すものである。一方、敗血症の治療として血中のLPSを取り除く療法があるが、その効果は十分でなく、また適応に限られるなどの問題がある。今回、LL-37が血液フィルターとして機能する肝臓においてLPSを取り込ませて分解を促進するメカニズムが明らかになったため、血中LPSの除去剤としての応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Sepsis is a systemic inflammatory response triggered by bacterial infection. Lipopolysaccharide (LPS), an outer membrane component of Gram negative bacterial, is recognized as a virulence factor of sepsis. We have previously found that human antimicrobial peptide LL-37 enhances the LPS uptake by liver sinusoidal endothelial cells. The liver is a major organ that removes waste substances, including LPS, from the blood. Thus, LL-37-mediated LPS uptake possibly contributes to the efficient LPS clearance by liver sinusoidal endothelial cells. In this study, we found that the LL-37-LPS complex was incorporated into liver sinusoidal endothelial cells by interacting with cell surface heparan sulfate proteoglycans via endocytosis. Moreover, incorporated LL-37-LPS did not activate TLR4 signaling.

研究分野：自然免疫

キーワード：敗血症 エンドトキシン 抗菌ペプチド LL-37 肝臓洞内皮細胞 LPS

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

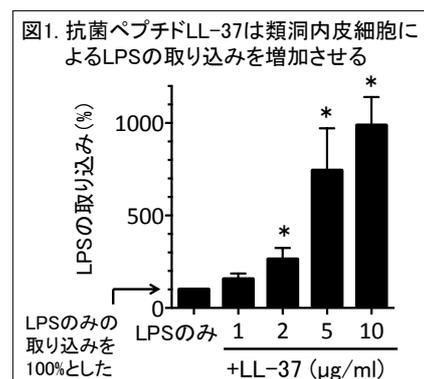
敗血症は局所の細菌感染が全身に波及した全身性の炎症反応症候群であり、救急医療の発達した今日においても致死率の高い疾患である。敗血症では、病原菌の増殖や壊死にともなって血中に放出された有害な菌体成分が全身に影響を及ぼす。なかでも、グラム陰性菌の外膜成分であるリポ多糖 (LPS/エンドトキシン) は、血液循環を介して血球、血管や臓器の細胞に結合し、大量のサイトカインの産生を誘導するなどして過剰な全身性炎症を引き起こす。このことから、LPS は敗血症の主要な病原因子として位置づけられている。こうしたことから、血中のLPS を速やかに取り除くことが敗血症の治療法の一つとして重要な位置を占めており、今日の医療現場においては LPS 吸着能をもつポリミキシンを繊維固定化したポリミキシンカラムによる全血灌流エンドトキシン吸着療法が実施されている。しかしながら、ポリミキシンカラムの使用が必ずしも血中 LPS レベルを改善しないこと、また、ポリミキシンカラム法は体外循環によるリスクを伴うため適用に限られるなどの問題がある。

一方、人体最大の臓器である肝臓は血液浄化の機能をもつ。通常、血液循環に存在するレベルの LPS は、肝臓の毛細血管網である類洞を通過する間に類洞内皮細胞や肝常在マクロファージのクッパー細胞に取り込まれ分解されている。すなわち、肝臓はいわば巨大な血液フィルターであるといえる。この肝臓の血液浄化機能を活性化して血中 LPS レベルを下げる新たなエンドトキシン除去療法の開発が期待されてきたものの、LPS の取り込みを活性化する方法は見出されておらず、実現に至っていない。

2. 研究の目的

LL-37 はヒト好中球や上皮細胞が産生する 37 アミノ酸の抗菌ペプチドであり、幅広い菌種に対して主に膜傷害によって抗菌活性を示す。また、LL-37 はグラム陰性菌から放出された LPS に直接結合して LPS の毒性を中和する。我々の研究グループはこれまでに、エンドトキシンショックモデルマウスに LL-37 を投与することによって LPS が中和され、その結果、マウスの生存率が上昇することを見出している。このことから、敗血症治療に対する LL-37 の有効性が示唆されてきた。しかしながら、LL-37 によって中和された LPS がその後どのような運命をたどるのかについては不明であった。

こうしたなか、我々は、LL-37 が肝臓の類洞内皮細胞による LPS の取り込みを 10 倍に増やすこと (図 1)、また、このとき、LL-37 は LPS と結合した状態で類洞内皮細胞に速やかに取り込まれることを見出した。すなわち、LL-37 は LPS と結合してその毒性を中和するのみならず、中和した LPS を肝類洞に取り込まれやすくする働きがあると考えられた。このことから、LL-37 の投与によって肝臓のフィルター機能を活性化し、血中の LPS を効率的に取り除く方法が生み出せる可能性が示された。一方、将来的に LL-37 を用いた新しいエンドトキシン除去法を開発するにあたって、その取り込みや細胞内消化 (分解) のメカニズム、また、LL-37 を用いることの安全性を明らかにする必要がある。そこで本研究では、LL-37 を投与することによって血中の LPS を速やかに取り除く敗血症治療法の確立を目差し、LL-37 による肝臓の LPS 取り込みの活性化メカニズムを明らかにするとともに、それによる細胞への影響を明らかにすることを目的とした。



3. 研究の方法

(1) LL-37-LPS 複合体の取り込みに関わる受容体の解明

LL-37 と結合した LPS (LL-37-LPS 複合体) が類洞内皮細胞に取り込まれる際の受容体を明らかにするため、LL-37 受容体である Formyl-peptide receptor like-1 (FPR1) のアンタゴニストとして WRW4 ペプチド、また、P2X7 のアンタゴニストとして KN-62、oxidized-ATP を作用させて 2 時間後に LL-37 (ビオチン化 LL-37) の取り込みをフローサイトメトリーで調べた。また、LPS 受容体である Toll-like receptor 4 (TLR4) とそのアダプター分子で CD14 の中和抗体を作用させて LL-37 の取り込みを調べた。

さらに、LL-37 の取り込みに関わるとされるヘパラン硫酸プロテオグリカンの関与を調べるため、ヘパリン、デキストラン硫酸、対照としてコンドロイチン硫酸を添加した。また、細胞を Heparinase あるいは Chondroitinase で処理した。

(2) LL-37-LPS 複合体の細胞内消化メカニズムの解明

類洞内皮細胞に取り込まれた LL-37-LPS 複合体の細胞内消化のメカニズムを明らかにするため、まず、取り込まれた LPS と LL-37 の局在を免疫細胞染色法で調べた。このとき、細胞内消化に関わるリソソームのマーカーとして Lysosomal-associated membrane protein-1 (LAMP-1) 抗体との共染色をおこなった。

さらに、LL-37 の分解におけるオートファジーの関与を検討するため、リソソームプロテアーゼ阻害剤である E-64d と Pepstatin A、また、オートファジー阻害剤であるクロロキンの存在下で LL-37 の時間依存的分解 (~12 時間) をウェスタンブロット法で調べた。

(3) LL-37-LPS 複合体の取り込みが炎症応答、細胞傷害に及ぼす影響

LL-37 を用いた新しいエンドトキシン除去法を開発するにあたり、LL-37-LPS 複合体が類洞内皮細胞に取り込まれた結果として有害な炎症応答や細胞傷害が誘導されないことを確認する必要がある。このため、LL-37-LPS 複合体が TLR4 を活性化する可能性を想定し、TLR4 のアダプター分子である Myeloid differentiation primary response 88 (MyD88) に依存的な炎症応答と非依存的な応答のそれぞれについて LL-37 の影響を調べた。MyD88 依存的な応答として、接着因子 Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) とシグナル伝達分子 NF- κ B p65 のリン酸化レベルをウェスタンブロット法で検討した。また、MyD88 非依存的な応答として、Interferon (IFN) - β の発現を RT-PCR 法で、転写因子 Interferon regulatory factor 3 (IRF3) のリン酸化レベルをウェスタンブロット法で検討した。また、細胞傷害性を逸脱酵素である乳酸デヒドロゲナーゼの放出で確認した (LDH アッセイ)。

4. 研究成果

(1) LL-37-LPS 複合体の取り込みに関わる受容体

LL-37 の受容体として報告される FPRL1 のアンタゴニスト WRW4 ペプチド、また、P2X7 のアンタゴニスト KN-62、oxidized-ATP を作用させた結果、LL-37 の取り込みに変化はなかった。また、LPS 受容体である TLR4 とそのアダプター分子 CD14 の中和抗体を作用させた結果、同様に LL-37 の取り込みに変化はなかった。したがって、LL-37-LPS 複合体の取り込みには LL-37 受容体 FPRL1、P2X7 や LPS 受容体 TLR4、CD14 以外の分子が関わることを示唆された (図 2)。

そこで、機能性ペプチドの取り込みに関わると報告されるヘパラン硫酸プロテオグリカンの関与を検討した。細胞表面に存在するヘパラン硫酸プロテオグリカンの競合阻害剤としてヘパリン、デキストラン硫酸を添加したところ、LL-37 および LPS の取り込みが濃度依存的に低下した。一方、対照として用いたコンドロイチン硫酸 (ガラクトサミノグリカン) では取り込みは低下しなかった (図 3)。さらに、細胞表面のヘパラン硫酸プロテオグリカンを除く目的で細胞を Heparinase あるいは Chondroitinase で処理した。その結果、Heparinase 処理によって LL-37 および LPS の取り込みが酵素の濃度依存的に低下した。一方、Chondroitinase 処理では取り込みは低下しなかった。これらの結果から、LL-37 と結合した LPS (LL-37-LPS 複合体) は類洞内皮細胞の表面に存在するヘパラン硫酸プロテオグリカンを介して取り込まれることが明らかになった。

(2) LL-37-LPS 複合体の細胞内消化メカニズム

LPS と LL-37 を類洞内皮細胞に作用させて 4 時間後に、LPS (LPS-biotin) と LL-37 (抗 LL-37 抗体) の細胞内局在を免疫細胞染色法で調べた。LPS と LL-37 は核の周囲に集まって観察された。また、リソソームのマーカーである LAMP-1 (抗 LAMP-1 抗体) との共染色をおこなった結果、LPS と LL-37 のどちらも LAMP-1 と共局在を示した。このことから、LL-37-LPS 複合体は類洞内皮細胞に取り込まれてリソソームに運ばれると考えられた。

リソソームが関与する細胞内消化の機構としてオートファジーがある。そこで、LL-37 の細胞内消化におけるオートファジーの関与を調べるため、リソソームプロテアーゼの阻害剤である E-64d と Pepstatin A、また、オートファジー阻害剤であるクロロキンの存在下で LL-37 の経時的変化をウェスタンブロット法で調べた。LL-37 のプロットは時間経過とともに減弱したため、LL-37 は類洞内皮細胞に取り込まれて次第に分解されると考えられたが、E-64d & Pepstatin A およびクロロキンの処理によって分解は遅延した。したがって、LL-37-LPS 複合体は類洞内皮細胞に取り込まれ、オートファジーを介してリソソームのプロテアーゼによって分解されることが示唆された。

(3) LL-37-LPS 複合体の取り込みが炎症応答、細胞傷害に及ぼす影響

LL-37 をエンドトキシン除去剤として用いるためには、LL-37-LPS 複合体が類洞内皮細胞に取り込まれた結果として有害な炎症応答や細胞傷害がおこらないなど、安全性の確認が重要

図2. LL-37-LPS複合体の取り込みに対するLL-37受容体およびLPS受容体のアンタゴニストの影響

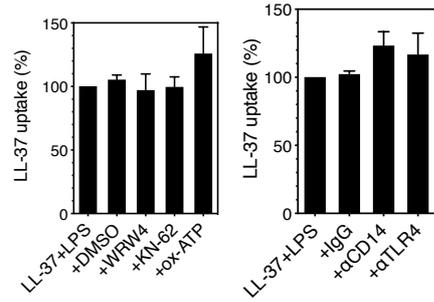
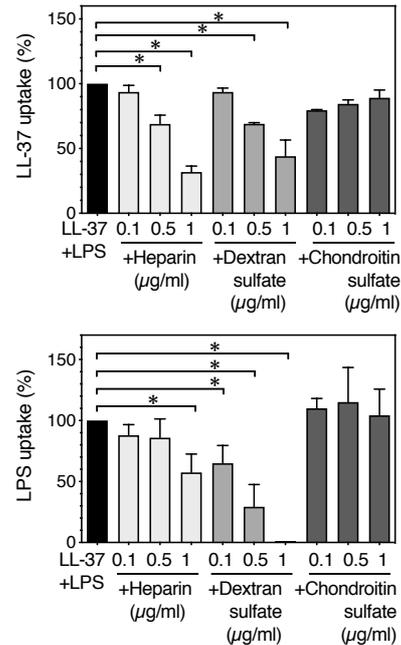
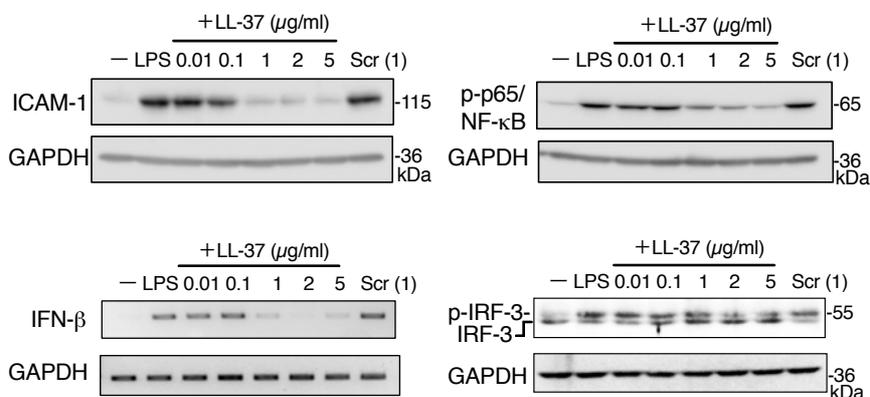


図3. LL-37-LPS複合体の取り込みに対するヘパラン硫酸およびコンドロイチン硫酸の影響



である。そこで、LPS によって誘導される MyD88 依存的な応答として ICAM-1 の発現 (24 時間) と NF- κ B p65 の活性化 (2 時間) をウェスタンブロット法で検討した。その結果、LL-37 は濃度依存的に ICAM-1 の発現と NF- κ B p65 のリン酸化を抑制した (図 4 上段)。また、MyD88 非依存的な応答として IFN- β の発現 (4 時間) を RT-PCR 法で、IRF3 のリン酸化 (2 時間) をウェスタンブロット法で検討した。その結果、LL-37 は濃度依存的に IFN- β の発現と IRF3 のリン酸化を抑制した (図 4 下段)。これらの結果から、LL-37-LPS 複合体が類洞内皮細胞に取り込まれた結果、LPS による炎症誘導は活性化されずに抑えられることがわかった。

図4. LPS応答に対するLL-37の効果
-MyD88依存的応答(上段)と非依存的応答(下段)について-



高濃度の LL-37 は細胞傷害性をもつことが報告される。今回使用した LL-37 の濃度においては、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) の放出の上昇はみられなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Suzuki Kaori, Ohkuma Mari, Nagaoka Isao	4. 巻 44
2. 論文標題 Bacterial lipopolysaccharide and antimicrobial LL-37 enhance ICAM-1 expression and NF- κ B p65 phosphorylation in senescent endothelial cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 1187-1196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2019.4294	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 Reich J, Tamura H, Nagaoka I.	4. 巻 53
2. 論文標題 Investigation of the kinetics and mechanism of low endotoxin recovery in a matrix for biopharmaceutical drug products.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biologicals	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biologicals.2018.04.001.	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 該当する
1. 著者名 Iba T, Levy JH, Hirota T, Hiki M, Sato K, Murakami T, Nagaoka I.	4. 巻 171
2. 論文標題 Protection of the endothelial glycocalyx by antithrombin in an endotoxin-induced rat model of sepsis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2018.09.042.	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 Murakami T, Suzuki K, Niyonsaba F, Tada H, Reich J, Tamura H, Nagaoka I.	4. 巻 18
2. 論文標題 MrgX2-mediated internalization of LL-37 and degranulation of human LAD2 mast cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 4951-4959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2018.9532.	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 鈴木 香、村上 泰介、胡 忠双、長岡 功	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 肝類洞内皮細胞の血液浄化作用に対するヒト生体防御ペプチドLL-37の効果 - エンドトキシン除去作用に着目して - .	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本血管血流学会誌	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Hosoda H, Nakamura K, Hu Z, Tamura H, Reich J, Kuwahara-Arai K, Iba T, Tabe Y, Nagaoka I	4. 巻 16
2. 論文標題 Antimicrobial cathelicidin peptide LL-37 induces NET formation and suppresses the inflammatory responses in a mouse septic model.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 5618-5626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2017.7267.	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Hu Z, Murakami T, Tamura H, Reich J, Kuwahara-Arai K, Iba T, Tabe Y, Nagaoka I	4. 巻 39
2. 論文標題 Neutrophil extracellular traps (NETs) induces the IL-1 production by macrophages in combination with lipopolysaccharide.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 549-558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2017.2870.	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 Takehara K, Murakami T, Kuwahara-Arai K, Iba T, Nagaoka I, Sakamoto K	4. 巻 13
2. 論文標題 Evaluation of the effect of recombinant thrombomodulin on a lipopolysaccharide-induced murine sepsis model.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Experimental and Therapeutic Medicine	6. 最初と最後の頁 2969-2974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2017.4308.	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 Iba T, Sasaki T, Ohshima K, Sato K, Nagaoka I, Thachil J	4. 巻 1
2. 論文標題 The comparison of the protective effects of - and -antithrombin against vascular endothelial cell damage induced by histone in vitro.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 TH Open	6. 最初と最後の頁 e3-e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1603926	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 Iba T, Hirota T, Sato K, Nagaoka I	4. 巻 107
2. 論文標題 Protective effect of a newly developed fucose-deficient recombinant antithrombin against histone-induced endothelial damage.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 528-534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2402-x	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 Hu Z, Murakami T, Suzuki K, Tamura H, Reich J, Kuwahara-Arai K, Iba T, Nagaoka I	4. 巻 28
2. 論文標題 Antimicrobial cathelicidin peptide LL-37 inhibits the pyroptosis of macrophages and improves the survival of polybacterial septic mice.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Int Immunol	6. 最初と最後の頁 245-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxv113	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 Suzuki K, Murakami T, Hu Z, Tamura H, Kuwahara-Arai K, Iba T, Nagaoka I	4. 巻 196
2. 論文標題 Human host defense cathelicidin peptide LL-37 enhances the lipopolysaccharide uptake by liver sinusoidal endothelial cells without cell activation.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Immunol	6. 最初と最後の頁 1338-1347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1403203	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 Suzuki K, Nagaoka I	4. 巻 62
2. 論文標題 The Effects of the Human Host Defense Peptide LL-37 on Endothelial Cells	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 105-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14789/jmj. 62.105	査読の有無 無
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34件(うち招待講演 5件/うち国際学会 10件)

1. 発表者名 長岡 功、熊谷 由美、細田 浩司、村上 泰介、鈴木 香
2. 発表標題 生体防御ペプチドLL-37 の敗血症モデルに対する保護効果
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木 香、大熊 真理、長岡 功
2. 発表標題 ヒト抗菌ペプチドLL-37 が血管内皮細胞のオートファジーおよび細胞死に及ぼす影響
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木 香、大熊 真理、長岡 功
2. 発表標題 ヒト抗菌ペプチドLL-37が血管内皮細胞のオートファジーおよび細胞死に及ぼす影響
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 香、長岡 功
2. 発表標題 老化血管内皮細胞におけるLPS炎症応答の増幅効果
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上 泰介、鈴木 香、長岡 功
2. 発表標題 MrgX2 を介した抗菌ペプチドLL-37 のマスト細胞内への移行と脱顆粒
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 香、大熊 真理、長岡 功
2. 発表標題 老化血管内皮細胞におけるLPS応答の増強効果
3. 学会等名 第25回日本エンドトキシン・自然免疫研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長岡 功
2. 発表標題 宿主細胞の細胞死に注目した、抗菌ペプチドLL-37の敗血症マウスモデルに対する効果
3. 学会等名 第33回日本Shock学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Murakami T, Suzuki K, Niyonsaba F, Reich J, Tamura H, Nagaoka I
2. 発表標題 MrgX2-mediated internalization of LL-37 and degranulation of human LAD2 mast cells.
3. 学会等名 2018 Joint Meeting of the Society for Leukocyte Biology & the International Endotoxin and Innate Immunity Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 香、大熊 真理、長岡 功
2. 発表標題 ヒト抗菌ペプチドLL-37による血管内皮細胞のオートファジーと細胞死に対する作用
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上 泰介、森林 淑子、鈴木 香、長岡 功
2. 発表標題 Mas-related gene X2を介した、マスト細胞への抗菌ペプチドLL-37細胞内移行と脱顆粒応答
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 香、大熊 真理、長岡 功
2. 発表標題 ヒト抗菌ペプチド LL-37 による血管内皮細胞のオートファジー誘導
3. 学会等名 第91回日本細菌学会総会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Li Yan、熊谷 由美、鈴木 香、長岡 功
2. 発表標題 Analysis of the components of neutrophil-derived microparticles with antibacterial activity.
3. 学会等名 第91回日本細菌学会総会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上 泰介、鈴木 香、長岡 功
2. 発表標題 Involvement of MrgX2-mediated LL-37 internalization in degranulation of human mast cells.
3. 学会等名 第91回日本細菌学会総会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 香、長岡 功
2. 発表標題 ヒト抗菌ペプチドLL-37は血管内皮細胞のオートファジーを活性化する.
3. 学会等名 第4回日本血管血流学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 香、長岡 功
2. 発表標題 ヒト抗菌ペプチドLL-37 による肝類洞内皮細胞のLPS 取り込み促進作用
3. 学会等名 第100回日本細菌学会関東支部会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Murakami T, Suzuki K, Nagaoka I
2. 発表標題 Involvement of MrgX2 in the internalization of LL-37 and degranulation of LAD2 human mast cells.
3. 学会等名 Society for Leukocyte Biology 50th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 香、長岡 功
2. 発表標題 ヒト抗菌ペプチドLL-37は血管内皮細胞にオートファジーを誘導する
3. 学会等名 第64回トキシシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長岡 功、細田 浩司、中村 果歩、胡 忠双、村上 泰介、鈴木 香、田村弘志
2. 発表標題 NETs形成に注目した、抗菌ペプチドLL-37の敗血症マウスモデルに対する効果の検討.
3. 学会等名 第23回日本エンドトキシン・自然免疫研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 香
2. 発表標題 エンドトキシンによる宿主細胞応答に対する生体防御ペプチドの制御機構
3. 学会等名 第22回日本エンドトキシン・自然免疫研究会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hu Z, Suzuki K, Murakami T, Reich J, Tamura H, Nagaoka I
2. 発表標題 Neutrophil extracellular traps (NETs) induces the IL-1 production by macrophages in combination with lipopolysaccharide.
3. 学会等名 14th Biennial Meeting International Endotoxin and Innate Immunity Society (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Suzuki K, Murakami T, Nagaoka I
2. 発表標題 The mechanism for a cathelicidin peptide LL-37-mediated LPS uptake by liver sinusoidal endothelial cells.
3. 学会等名 14th Biennial Meeting International Endotoxin and Innate Immunity Society (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 村上 泰介、鈴木 香、森林 淑子、長岡 功
2. 発表標題 抗菌ペプチドLL-37によるマスト細胞の活性化機序.
3. 学会等名 第89回日本生化学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鈴木 香、田村 弘志、長岡 功
2. 発表標題 ヒト抗菌ペプチドLL-37は血管内皮細胞にオートファジーを誘導する
3. 学会等名 第90回日本細菌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村上 泰介、鈴木 香、長岡 功
2. 発表標題 Involvement of Mas-related genes X2 in the internalization of LL-37 into mast cells.
3. 学会等名 第90回日本細菌学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 長岡 功、熊谷 由美、村上 泰介、狩野 裕考、深瀬 浩一、Sandro Sonnino、井ノ口 仁一、Michael Kracklauer、田村 弘志、Johannes Reich、土谷 正和、木下 学、Carson A. Dennis、隅田 泰生、松下 健二、藤本 ゆかり、川原 一芳、尾之上 さくら、橋本 雅仁、川畑 俊一郎、多田 浩之、高村(赤司) 祥子 他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学図書出版株式会社	5. 総ページ数 82
3. 書名 エンドトキシン・自然免疫研究22	

1. 著者名 長岡 功、細田浩司、中村 果歩、胡 忠双、村上 泰介、鈴木 香、田村弘志 他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学図書出版株式会社	5. 総ページ数 69
3. 書名 エンドトキシン・自然免疫研究21(小谷 穰治、長岡 功 編集)	

1. 著者名 深瀬 浩一、下山 敦史、藤本 ゆかり、鈴木 香、長岡 功、土谷 正和、清水 智治、小幡 徹、園田 寛道、三宅 亨、遠藤 善裕、谷 徹、谷 眞至、高橋 徹、萩沢 康介、木下 学、宮脇 博基、佐藤 俊一、鈴木 英紀、武岡真司 他	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医学図書出版株式会社	5. 総ページ数 67
3. 書名 エンドトキシン・自然免疫研究20(隅田 泰生、長岡 功 編集)	

1. 著者名 鈴木 香、長岡 功、川村 出、岩室 祥一、若林 裕之、橋本 茂樹、田口 精一、山崎 浩司、吉村 幸則、相沢 智康、谷口 正之、落合 秋人、加治 屋勝子、南 雄二、中神 啓徳、田村 弘志、Johannes Reich、伊藤 英晃、ニヨンサバ フランソワ、善藤 威史 他	4. 発行年 2017年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 239
3. 書名 抗菌ペプチドの機能解明と技術利用 (長岡 功 監修)	

1. 著者名 岡田 保典、梅垣 敬三、伊坂 聡子、染谷 明正、野沢 雅彦、井上 直樹、杉原 富人、長岡 功、金子 和夫、五十嵐 庸、坂本 廣司、橋口 素子、鈴木 香、鶴田 暁史、野村 義宏、伊福 伸介、山下 和彦、清水 俊雄、高橋 信之、福井 尚志 他	4. 発行年 2016年
2. 出版社 エイド出版	5. 総ページ数 98
3. 書名 Functional Food Research 12	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>順天堂大学 大学院医学研究科 生化学・生態防御学 (生化学第二) http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/seikagaku_seिताibogyo/html/index_j.html 日本エンドトキシン・自然免疫研究会 http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/seikagaku_seिताibogyo/jeiis/</p>
--

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	長岡 功 (Nagaoka Isao) (60164399)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (32620)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	田中 稔 (Tanaka Minoru) (80321909)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・細胞組織再生 医学研究部・細胞療法開発研究室長 (82610)	