

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：34104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08850

研究課題名(和文) 経口抗凝固薬(DOAC)が示す抗腫瘍作用の分子薬理的研究

研究課題名(英文) Molecular pharmacological studies on anti-tumor activity of direct oral anticoagulants (DOACs)

研究代表者

鈴木 宏治 (SUZUKI, Koji)

鈴鹿医療科学大学・薬学部・教授

研究者番号：70077808

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：直接経口抗凝固薬(DOACs)は、脳血栓塞栓症や下肢深部静脈血栓症の予防薬として広く用いられている。本研究では、DOACsの抗腫瘍作用について解析した。大腸がん細胞を移植した担癌マウスに、抗トロンピン薬(ダビガトラン)と抗Xa薬(エドキサバン[EDX]、リバーロキサバン)を連日経口投与し、21日目のマウスから血液および腫瘍組織を採取し解析した。その結果、解析したDOACsのうち、特にEDXは投与量依存性に腫瘍細胞の増殖を抑制し、血中及び腫瘍組織中の腫瘍増殖関連因子の発現と細胞分裂関連因子の発現を抑制するとともに、腫瘍組織のアポトーシスを促進するなど、EDXの抗腫瘍作用が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌患者数は増加の一途にあり、これまでにない新しい視点からの癌の発生や増殖・転移阻止の方策の確立が求められている。私はこれまでの研究で、血液の流動性維持に重要な凝固制御因子が癌細胞の増殖や転移を抑制する可能性を示してきた。そこで本研究では、癌細胞の増殖に及ぼす直接経口抗凝固薬DOACsの影響を解析した。その結果、DOACsの一つEDXが凝固第Xa因子受容体の活性化を阻害して癌細胞の増殖を著しく抑制するとともに、EDXが腫瘍組織のアポトーシスを誘導し、抗腫瘍作用を示すことを明らかにした。本研究成果は独創的で学術的にも重要であり、癌制御に向けた社会的意義は非常に大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Direct oral anticoagulants (DOACs) are widely used as preventive agents for cerebral thromboembolism due to atrial fibrillation and deep vein thrombosis of the lower extremities. In this study, we analyzed the antitumor effects of DOACs. Anti-thrombin DOAC (dabigatran etexilate) and anti-Xa DOAC (edoxaban [EDX] and ribaroxaban) are orally administered daily to tumor-bearing BALB/c mice to which colon cancer Colon26 cells have been inoculated, and blood and tumor tissues are obtained from the mice on day 21 were collected and analyzed. As a result, EDX dose-dependently and significantly suppressed the tumor growth, the expression of plasma levels of IL-6, MMP-2 and tissue factor which induce coagulation and inflammation in host mice, the expression of tissue levels of factor Xa receptor PAR2 and various cancer cell proliferation related factors. EDX also promoted apoptosis of tumor tissue cells. These findings suggest that EDX may be used as a new antitumor agent.

研究分野：血栓止血学

キーワード：抗凝固薬 DOACs Xa因子阻害薬 Xa因子受容体 抗腫瘍作用 大腸癌細胞

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 血液循環の維持に重要な血液凝固制御系の一つプロテインC (PC) 制御系の因子である PC、トロンボモジュリン (TM)、プロテインS (PS)、血管内皮 PC 受容体 (EPCR)、プロテインCインヒビター (PCI) などは抗凝固・抗炎症・抗腫瘍・細胞保護作用などを有し、各因子の先天性ヘテロ欠損症では高頻度に血栓塞栓症を発症し、またホモ接合体欠損症は胎児期の血管・臓器の形成異常、出生直後からの致死的な播種性血管内凝固症候群 (DIC) や多臓器不全をきたすなど、PC 制御系因子は生体諸臓器の機能維持に不可欠と考えられている。私はこれまでに、PCI の発見とその病態生理的役割の解明、世界初のヒト TM の遺伝子クローニング、遺伝子組み換え TM (rTM) を用いた敗血症・白血病・各種固形癌・産科疾患などに起因する DIC に対する治療薬の創製、PC、PS、アンチトロンビンの先天性並びに後天性異常症の分子病態解析など PC 制御系因子 (PC、PS、TM、EPCR、PCI など) に関する様々な分子医学的研究を行ってきた。

(2) 一方、白血病、膀胱癌、肺癌などの悪性腫瘍患者では深部動静脈血栓症や脳塞栓症などを併発しやすく、また高頻度に致死的な DIC を発症する。この原因は、腫瘍細胞が血液凝固惹起因子の組織因子 (tissue factor) を高発現し、血液凝固反応と炎症反応を亢進し、これにより癌細胞の増殖と転移、腫瘍血管新生などが促進されるためと考えられていた。他方、血栓症を併発する癌患者に対して低分子ヘパリンなどによる抗凝固療法を施行すると、一定数の癌患者において腫瘍の縮小がみられることが報告されている。また低分子ヘパリンは、*in vitro* 実験で血管新生を阻害し、担癌マウスでは腫瘍細胞のアポトーシスを誘導して抗腫瘍作用を示し、進行癌患者に対しては、抗凝固薬を用いない治療と比較して、有意に癌患者の生存性を高めることなどが報告されている。また、低分子ヘパリンにはインテグリン依存性の細胞接着を抑制して癌転移を抑制すること、さらに、血小板凝集阻害薬のアスピリンは抗炎症作用をもち大腸癌などの発生を予防することが示唆されていた。これらの基礎的・臨床的結果は、凝固促進物質には腫瘍促進作用があり、逆に凝固阻害物質には腫瘍抑制作用があることを示唆している。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究では、日常診療で非弁膜症性心房細動患者や股関節置換手術後あるいは膝関節置換手術後に高頻度に発症する血栓塞栓症の発症予防に広く用いられている直接経口凝固阻害薬 (direct oral anticoagulants: DOACs) に抗腫瘍作用があるか否かを検証し、抗腫瘍作用が認められた場合にはその分子薬理的機序を明らかにすることを目的とした。すなわち、腫瘍細胞移植マウスにおける腫瘍組織の増殖に及ぼす DOACs の影響を解析し、抗腫瘍作用がみられた場合にはその分子薬理的機序を明らかにするための研究を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) 腫瘍細胞移植マウスにおける腫瘍増殖に及ぼす DOACs の影響

白色雄性 BALB/c マウス (6 週齢、各群 n=5) の下肢大腿部皮下に Colon26 細胞 ( $1 \times 10^5$  個/100  $\mu$ L) を接種し、腫瘍細胞が定着される摂種 7 日後からマウスに経口ゾンデにて 100  $\mu$ L の生理食塩水投与 (対照群) または各種濃度の抗トロンビン薬 (Dabigatran etexilate [DABE]) 及び抗 FXa 薬 (Edoxaban [EDX]、Rivaroxaban [RVX]) を連日経口投与した。DOACs の投与量は各 DOAC の開発過程にマウスあるいはラットを用いて実施された基礎研究の既報論文に記載されている濃度を参考にして設定した。すなわち、出血副作用を示さずに十分な抗凝固作用を発現する経口投与量とした (この投与量は、ヒトの臨床で用いられている投与量の約 10 倍に相当する)。各週に体重と腫瘍サイズを測定し、DOAC の投与開始 21 日目のマウスからヘパリン採血液 (ヘパリン血漿) 及び腫瘍組織を採取した。血漿中の IL-6、MMP-2、組織因子 (TF) の濃度は ELISA

キットを用いて測定した。腫瘍組織はホルマリン固定処理後、グルコース浸漬処理、包埋処理した後に薄切処理して組織片をスライド面に接着固定化した。腫瘍組織片に対しては HE 染色して形態変化を解析するとともに、トロンビン受容体 (PAR1)、FXa 受容体 (PAR2)、転写因子 STAT3、細胞周期調節因子 CD1、細胞増殖マーカー Ki67、血管新生関連因子 (VEGFA、VEGFR1)、細胞増殖抑制因子 p53 などに対する抗体で処理し、蛍光色素結合二次抗体で増幅処理して蛍光顕微鏡観察を行った。腫瘍組織中の TF、PAR1、PAR2、VEGFA、VEGFR1 などの濃度変動は各因子特異抗体を用いた Western blot 解析とともに可溶化組織を用いた ELISA 測定を行って定量化した。

#### (2) Colon26 細胞の発現遺伝子と TF の活性測定

培養した Colon26 細胞 ( $1 \times 10^6$  細胞) から mRNA を調製し、非定量的 PCR 法を用いて TF、PAI-1、PAR1、PAR2、IL-6、FX、FVII などの発現の有無を測定した。また、Colon26 細胞の可溶化蛋白質について Western blot 解析を行い TF 蛋白質の発現と分子量を測定した。さらに TF については  $\text{Ca}^{2+}$  添加血漿凝固時間法にて TF の凝固促進活性を測定した。

#### (3) Colon26 接種マウスにおける凝固活性化に及ぼす EDX 投与の影響

Colon26 接種マウスへの EDX の経口投与の前後から毎週心臓採血してクエン酸血漿を調製し、血漿中のトロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT) 濃度を ELISA で測定した。

#### (4) マウスにおける移植腫瘍細胞の臓器転移に及ぼす EDX の影響

C57BL/A 雌性マウス (8 週齢) に B16 メラノーマ細胞 ( $1 \times 10^6$  個/ $100 \mu\text{L}$ ) を尾静脈から注射し、同日から 2 週間にわたって毎日 1 回 (合計 14 回)、経口ゾンデを用いて抗 FXa 薬 (EDX) (10 mg/kg) を投与し、週 1 回体重を測定した。15 日目にマウスからへパリン採血し、肺、腸管 (結腸・空腸)、肝臓、卵巣、腸間膜リンパ節、脳 (線条・海馬) を採取し、ホルマリン固定した。血漿は凍結保存し、ELISA キットを用いて IL-6 と MMP-2 濃度を測定した。各組織上皮組織を HE 染色し、メラノーマ細胞中に存在するメラトニン前駆物質であるドーパ陽性細胞を光学顕微鏡で観察し、その写真像を CPU に保存した。その後、解析ソフトを用いて、写真から無作為に 5 視野の  $1 \text{ mm}^2$  面積内に存在するドーパ陽性細胞数を計測し、5 視野の平均ドーパ陽性細胞数についてメラノーマ細胞転移の有意差検定を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 大腸癌 Colon26 細胞接種マウスにおける腫瘍増殖に及ぼす DOACs の影響

マウスへの 3 種の DOACs 投与量は既報の出血副作用を起こさず十分な抗凝固作用を示す投与量 (DABE: 75 mg/kg/日、EDX: 10 mg/kg/日、RVX: 5 mg/kg/日) に設定した。Colon26 細胞接種マウスへの通常飲料水を投与した群 (対照群) マウスと比較して、いずれの薬物投与群でも体重に及ぼす影響はみられなかった。Colon26 細胞投与対照群の腫瘍サイズは 3 週間後 (21 日目) には平均  $1000 \text{ mm}^3$  に達したが、DABE 投与マウスの平均腫瘍サイズは平均  $700 \text{ mm}^3$  (有意差なし)、EDX 投与マウスの腫瘍サイズは平均  $300 \text{ mm}^3$  ( $p < 0.05$ : 有意差あり)、RVX 投与マウスの腫瘍サイズは平均  $600 \text{ mm}^3$  ( $p < 0.05$ : 有意差あり) であり、EDX に強い抗腫瘍 (増殖抑制) 作用のあることが明らかになった。マウス血漿中の炎症マーカー IL-6 濃度は Colon26 細胞接種対照群では平均  $130 \text{ pg/mL}$  であったが、EDX 投与群では平均  $45 \text{ pg/mL}$  であり、有意 ( $p < 0.01$ ) に低下していた。なお、腫瘍サイズ抑制効果が弱かった DABE 投与群では平均  $65 \text{ pg/mL}$ 、RVX 投与群では平均  $75 \text{ pg/mL}$  であり、共に対照群と比較して有意 ( $p < 0.01$ ) に低下していた。また、組織マトリックス溶解酵素 MMP-2 濃度は Colon26 細胞接種対照群では平均  $240 \text{ ng/mL}$  であったが、EDX 投与群では平均  $105 \text{ pg/mL}$  で無処置群の血漿濃度と同程度に有意 ( $p < 0.01$ ) に低下していた。また、対照群と比較して、DABE 投与群では平均  $200 \text{ pg/mL}$  ( $p < 0.05$ )、RVX 投与群では平

均 17 0pg/mL ( $p < 0.01$ ) で共に有意に低下していた。

次に抗腫瘍作用が最も強くみられた EDX について、その至適経口投与量を検討するため、異なる投与量 (5 mg/kg/日、10 mg/kg/日、20 mg/kg/日) の腫瘍サイズに及ぼす影響を検討した結果、EDX の投与量依存性に腫瘍増殖抑制効果がみられたが、10 mg/kg/日投与群と 20 mg/kg/日投与群に有意差がみられなかったことから、10 mg/kg/日を適正投与量とした。EDX (10 mg/kg/日) 投与群における血漿と腫瘍組織中の腫瘍関連因子の変化を測定し EDX の抗腫瘍作用について分子薬理的解析を行った。Colon26 接種マウスへの EDX 投与 21 日目に見られたマウス血漿中の IL-6、MMP-2、TF、PAI-1 濃度を測定した結果、IL-6 と MMP-2 濃度と同様に、TF と PAI-1 濃度も Colon26 接種対照群に比較して EDX 投与群の血漿では有意に ( $p < 0.01$ ) に低下していた。腫瘍組織におけるトロンビン受容体 (PAR1) と FXa 受容体 (PAR2) については、Colon26 接種対照群では PAR1、PAR2 共に著しく増加していたが、EDX 投与群では PAR2 は有意に ( $p < 0.01$ ) に低下していたが、PAR1 には変化はみられなかった。腫瘍組織中の転写因子 (STAT3)、細胞周期調節因子 (Cyclin D1)、細胞増殖マーカー (Ki67)、血管新生関連因子 (VEGFA、VEGFR1)、細胞増殖抑制因子 (p53) の発現量を免疫組織染色法と ELISA 法で測定した。その結果、STAT3 発現量は無処置群の正常組織に比較して、Colon26 接種対照群では約 16 倍に増加していたが、EDX 投与群ではその半分量に低下していた。Cyclin D1 発現量は無処置群の正常組織では 1.1 ng/100 mg 組織量であり、Colon26 接種対照群の腫瘍組織では約 12 倍に有意に増加し、EDX 投与群ではその 25%程に低下していた。また、Ki67 発現量は無処置群の正常組織 (23 ng/100 mg 組織蛋白量) に比較して、Colon26 接種対照群では約 6 倍増加していたが、EDX 投与群ではその 25%程に低下していた。さらに、腫瘍組織を TUNEL 法で染色すると、TUNEL 陽性 (アポトーシス) 細胞数は無処置群の正常組織では約 50 cells/mm<sup>2</sup>であったが、Colon26 接種対照群の腫瘍組織では 400 cells/mm<sup>2</sup>、EDX 投与群の腫瘍組織では 900 cells/mm<sup>2</sup>に著しく増加していた。アポトーシスに関係する p53 を測定したところ、無処置群の正常組織では 0.3 ng/100 mg 組織蛋白量であったが、Colon26 接種対照群の腫瘍組織では 1.3 ng/100 mg 組織蛋白量に有意に増加し、EDX 投与群の腫瘍組織では 4.3 ng/100 mg 組織蛋白量に著しく有意に増加していた。

これらの結果から EDX 投与群では PAR2 の発現低下にともない腫瘍増殖に関与する IL-6、MMP-2、TF、PAI-1 の発現低下と腫瘍細胞増殖に関与する STAT3、Cyclin D1、Ki67 の発現低下が生じていることが明らかになった。他方、Colon26 接種対照群の腫瘍組織で生じる p53 関連アポトーシスは EDX の経口投与により一層促進されることが示唆された。

なお、VEGF-A と VEGFR-1 の発現量は共に、無処置群の正常組織に比較して Colon26 接種腫瘍組織 (対照群) では約 5 倍増加していたが、EDX 投与群では Colon26 接種対照群と同程度に発現しており、EDX 投与による発現量の変化は見られなかった。この結果は、EDX 投与は腫瘍血管新生の抑制には関与していないことが示唆された。

## (2) Colon26 細胞の発現遺伝子と TF の活性測定

培養した Colon26 細胞 (1x10<sup>6</sup>細胞) から mRNA を調製し、非定量的 PCR 法を用いて TF、PAI-1、PAR1、PAR2、IL-6 及び FX の発現を確認した。しかし、FVII や IL-8 の発現は確認できなかった。また、Colon26 細胞の可溶性蛋白質について Western blot 解析を行い TF 蛋白の発現を確認し、その分子量を 58 kD と推定した。さらに Ca<sup>2+</sup>添加血漿凝固時間法にて TF の凝固促進活性を測定した結果、市販の PT 試薬である Thromborel S に含まれる TF 活性を 1 unit/mL とすると、Colon26 細胞に発現する TF の活性は 0.028 units/10<sup>6</sup>細胞/mL と算出された。

### (3) Colon26 接種マウスにおける凝固活性化に及ぼす EDX 投与の影響

先に示したように、Colon26 細胞は機能を有する TF を発現するため、Colon26 接種マウスの体内では凝固・炎症反応が活性化され、また EDX の経口投与により凝固反応は影響を受けると推定される。そこで、BALB/c マウスへの Colon26 細胞 ( $1 \times 10^5$  個/ $100 \mu\text{L}$ ) の接種と EDX (10 mg/kg/日) の経口投与の前後から毎週心臓採血してクエン酸血漿を調製し、血漿中のトロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT) 濃度を ELISA で測定した。その結果、Colon26 接種対照群の血漿中には 7 日目に 1.7 ng/mL、14 日目には 2.0 ng/mL の TAT が検出されたが、21 日目には正常対照群の血漿レベル (0.5 ng/mL) まで低下していた。一方、EDX を投与した Colon26 接種マウスでは EDX 投与後速やかに TAT レベルは低下し、7 日目には正常レベルまで低下していた。この結果から Colon26 細胞接種マウスへの EDX の投与によりマウス血中の凝固・炎症反応は速やかに低下し、このことが腫瘍組織の抑制につながる可能性が強く示唆された。

### (4) マウスにおける移植腫瘍細胞の臓器転移に及ぼす EDX の影響

C57BL/A 雌性マウスに尾静脈から B16 メラノーマ細胞を注入したマウスの 15 日目の体重は EDX の経口投与の有無に関わらず違いは見られなかった。EDX 投与 15 日目のマウスの肺、腸管 (結腸・空腸)、肝臓、卵巣、腸間膜リンパ節、脳 (線条・海馬) の各組織を光学顕微鏡鏡で観察し、写真像を CPU に保存した後に、その組織細胞中に存在するメラノーマ細胞に特異的なドーパ陽性細胞数 ( $1\text{mm}^2$  面積内に存在する陽性細胞数の 5 視野の平均細胞数) を計測し、各群の有意差検定を行った。その結果、肺組織細胞におけるドーパ陽性細胞数は平均 1000 個/ $\text{mm}^2$  であったが、EDX 投与マウスでは平均 300 個/ $\text{mm}^2$  に有意に減少していた。肝臓組織細胞におけるドーパ陽性細胞数は平均 800 個/ $\text{mm}^2$  であったが、EDX 投与マウスでは平均 350 個/ $\text{mm}^2$  に有意に減少していた。卵巣組織細胞におけるドーパ陽性細胞数は平均 1000 個/ $\text{mm}^2$  であったが、EDX 投与マウスでは平均 200 個/ $\text{mm}^2$  に有意に減少していた。同様に空腸組織細胞におけるドーパ陽性細胞数は平均 90 個/ $\text{mm}^2$  であったが、EDX 投与マウスでは平均 15 個/ $\text{mm}^2$  に有意に減少していた。結腸組織細胞におけるドーパ陽性細胞数は平均 450 個/ $\text{mm}^2$  であったが、EDX 投与マウスでは平均 200 個/ $\text{mm}^2$  に有意に減少していた。腸間膜リンパ節細胞におけるドーパ陽性細胞数は平均 350 個/ $\text{mm}^2$  であったが、EDX 投与マウスでは平均 120 個/ $\text{mm}^2$  であり、に有意に減少していた。

以上の結果から、EDX の経口投与により腫瘍細胞の臓器転移も強く抑制することが明らかになった。EDX の腫瘍細胞転移抑制作用の分子機序は次年度以降の分子薬理的研究によって解明する予定である。

### まとめ

本研究結果から、DOACs の一つ Xa 因子阻害薬の EDX は、BALB/c マウスにおける大腸癌細胞 Colon26 の増殖を投与量・投与期間依存性に抑制することが明らかになった。その分子機序は、接種した Colon26 細胞由来の TF がマウス体内で凝固・炎症反応を惹起し、それにより発現増加する PAR2 に依存した腫瘍増殖関連因子 IL-6、MMP-2、TF、PAI-1 の発現増加と細胞増殖関連因子 STAT3、CyclinD1、Ki67 の発現増加により腫瘍細胞が増殖するのに対して、EDX の経口投与により、凝固・炎症反応は抑制されて PAR2 の発現が低下し、その結果、PAR2 依存性に発現する IL-6、MMP-2、TF、PAI-1 の発現低下、STAT3、CyclinD1、Ki67 の発現低下により腫瘍細胞の増殖が抑制され、また分子機序は明らかではないが、p53 依存性のアポトーシスの亢進による腫瘍組織細胞死が誘発されることが示唆された。また、EDX は C57BL/A マウス移植メラノーマ細胞の臓器転移を抑制することも明らかになった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Okamoto T, Akita N, Terasawa M, Hayashi T, Suzuki K.	4. 巻 73
2. 論文標題 Rhamnan sulfate extracted from <i>Monostroma nitidum</i> attenuates blood coagulation and inflammation of vascular endothelial cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Nat Med	6. 最初と最後の頁 614-619
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11418-019-01289-5.	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 Kapoor MP, Suzuki K, Derek T, Ozeki M, and Okubo T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Clinical evaluation of <i>Emblica Officinalis</i> Gatertrn (Amla) in healthy human subjects: health benefits and safety results from a randomized, double-blind, crossover placebo-controlled study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Contemp Clin Trials Commun	6. 最初と最後の頁 100499 (1-10)
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.conctc.2019.100499.	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 Nishioka J, Hiramoto K, Suzuki K.	4. 巻 43
2. 論文標題 Mushroom <i>Sparassis crispa</i> (Hanabiratake) Fermented with Lactic Acid Bacteria Significantly Enhances Innate Immunity of Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biol. Pharma. Bull.	6. 最初と最後の頁 629-638
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b19-00724	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, Terasawa M	4. 巻 18
2. 論文標題 Biological Activities of Rhamnan Sulfate Extract from the Green Algae <i>Monostroma nitidum</i> (Hitoegusa)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Marine Drugs	6. 最初と最後の頁 228-241
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/md18040228	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 Keiichi Hiramoto, Junji Nishioka, Koji Suzuki	4. 巻 75
2. 論文標題 Innate immune activation and antitumor effects of Lactobacillus-fermented Sparassis crispa extract in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Functional Foods	6. 最初と最後の頁 104215 (1-12)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jff.2020.104215	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 Masahiko Okada, Norio Tominaga, Goichi Honda, Junji Nishioka, Nobuyuki Akita, Tatsuya Hayashi, Koji Suzuki, Hiroyuki Moriuchi.	4. 巻 4
2. 論文標題 A case of thrombomodulin mutation causing defective thrombin binding with absence of protein C and TAFI activation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2631-2639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2019001155	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 Okamoto T, Kawamoto E, Usuda H, Tanaka T, Nikai T, Asanuma K, Suzuki K, Shimaoka M, Wada K.	4. 巻 9(8)
2. 論文標題 Recombinant Human Soluble Thrombomodulin Suppresses Monocyte Adhesion by Reducing Lipopolysaccharide-Induced Endothelial Cellular Stiffening.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1811 (1-16)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9081811.	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 Hironobu Nakayama, Hiroyasu Inada, Tatsuya Inukai, Kenta Kondo, Kazuyuki Hirai, Tomonari Tsutsumi, Yoshiyuki Adachi, Noriko Nagi-Miura, Naohito Ohno, Koji Suzuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Recombinant thrombomodulin suppresses arteritis in a mouse model of Kawasaki disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Vasc Res	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000520717.	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 Masahiro Terasawa, Keiichi Hiramoto, Ryota Uchida, Koji Suzuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Anti-Inflammatory Activity of Orally Administered Monostroma nitidum Rhamnan Sulfate against Lipopolysaccharide-Induced Damage to Mouse Organs and Vascular Endothelium.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mar Drugs	6. 最初と最後の頁 121-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/md20020121.	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 秋田展幸, 岡本貴行, 西岡淳二, 鈴木宏治, 林辰弥
2. 発表標題 HepG2細胞における肝細胞増殖因子によるプロテインCインヒビターの発現低下にはPI3Kも関与する
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会 三重
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋田展幸, 岡本貴行, 西岡淳二, 鈴木宏治, 林辰弥
2. 発表標題 ヒトPCIと類似した月現像機分布を有するマウスを用いたPCI発現がん細胞の増殖・転移に関する研究
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会 三重
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi T, Akita N, Okamoto T, Nishioka J, Suzuki K.
2. 発表標題 Effect of catechins on blood coagulation and on various proteins related to the regulation of blood coagulation which are produced in HepG2 cells.
3. 学会等名 The International Society on Thrombosis and Haemostasis 2019 Melbourne (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木宏治
2. 発表標題 (特別講演) 海藻アオサに含まれる成分とその生理活性
3. 学会等名 第5回日本薬膳学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木宏治、勝田 伸、播本真愛、久木野飛鳥、渡邊大成、秋田展幸、西岡淳二、平本恵一
2. 発表標題 Xa因子特異的DOAC、edoxabanは大腸癌Colon26接種マウスにおける腫瘍増殖を有意に抑制した
3. 学会等名 第43回日本血栓止血学会学術集会 宮崎市
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺澤匡博、平本恵一、内田亮太、鈴木宏治
2. 発表標題 経口投与ラムナン硫酸は炎症時のグリコカリックスの減少を抑制し、血管内皮を保護する
3. 学会等名 第44回日本血栓止血学会学術集会 仙台
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木宏治、渡邊大成、西岡淳二、平本恵一
2. 発表標題 経口抗凝固薬エドキサバンによるマウスメラノーマ細胞の転移抑制作用
3. 学会等名 第44回日本血栓止血学会学術集会 仙台
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 鈴木宏治 分担執筆（編者 川西正祐、賀川義之、大井一弥）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南山堂 東京	5. 総ページ数 559-578
3. 書名 みてわかる薬学 図解 腫瘍薬学（分担執筆：第14章 腫瘍随伴症状）	

1. 著者名 鈴木宏治	4. 発行年 2020年
2. 出版社 産学社 東京	5. 総ページ数 1-164
3. 書名 海藻で健康寿命を延ばす！	

1. 著者名 鈴木宏治（監修 河岸洋和）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 シーエムシー出版 東京	5. 総ページ数 200-214
3. 書名 きのこの生物活性と応用展開（分担執筆：第12章ハナピラタケ）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------