

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09392

研究課題名(和文)敗血症における腸管上皮エクソソームによるパラクライン的炎症制御作用

研究課題名(英文) Study of the anti-inflammatory roles of the exosomes from intestinal epithelial cells in sepsis via a paracrine effect

研究代表者

朴 恩正 (PARK, Eun Jeong)

三重大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：20644587

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：敗血症での全身性炎症反応もしくは免疫不全において樹状細胞の機能が組織ごとに変化する可能性に着目した。マウスの盲腸結紮穿孔の敗血症モデルを樹立し、全身系組織の脾臓組織と腸管粘膜組織の腸間膜リンパ節から分離した樹状の機能を調べた。その結果、脾臓と腸間膜リンパ節の樹状細胞は、T細胞活性化誘導の機能が異なる可能性を示した。また、敗血症において腸管上皮由来のエクソソームが炎症性腸疾患マウスの炎症性サイトカイン分子の発現を抑制し局所での炎症を制御する可能性を確認した。特に、エクソソームのマイクロRNAが、腸管組織のTNF-alphaとIL-17Aの発現制御に働く可能性を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題で得られた研究成果は、敗血症での樹状細胞の免疫誘導機能が全身誘導組織と粘膜誘導組織にて異なる可能性の発見であり、この研究成果をベースにして、将来、免疫反応の促進もしくは抑制を目指す免疫疾患治療に向けての新しい基盤研究の設計に寄与すると考えられる。また、敗血症腸管上皮由来のエクソソームを用いての研究成果においては、腸管上皮細胞エクソソームが腸管の局所組織だけでなく、敗血症に疲弊される他器官の組織に対しての抗炎症作用や症状緩和の効果のもつ可能性を提示したことに、本研究の科学的意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have tested a possibility that functions of dendritic cells (DCs) are altered in sepsis, especially between different immune tissues. Using a sepsis model of cecal ligation and puncture (CLP), DCs were isolated from spleen and mesenteric lymph nodes (MLNs) and subjected to analyzing induction of T-cell activation. We have found that spleen DCs and MLN DCs display different activities in eliciting T cell immune responses (Darkwah et al. 2019 Biomedicines). In addition, we examined if intestinal epithelium-derived lumenally released exosomes exhibit the capacity in regulating expressions of proinflammatory cytokines. As a result, we found that some of functional miRNAs were supposed to possess an ability to suppress expressions of TNF-alpha and IL-17A (Appiah et al. 2020 International Journal of Molecular Sciences).

研究分野：分子病態学

キーワード：腸管粘膜免疫 T細胞 腸管上皮細胞 エクソソーム 細胞接着 インテグリン マイクロRNA 敗血症

1. 研究開始当初の背景

敗血症は感染や宿主の免疫不全などに起因する制御不能な全身性の炎症反応が、腸管を含む多臓器の機能不全を惹起するショック病態である。腸管粘膜上皮細胞は単なる栄養吸収装置や物理的バリアとして機能するだけでなく、炎症の波及により透過性亢進が惹起されるなど傷害を受ける標的細胞である。また、腸管粘膜局所でセンシングした刺激に反応しメディエーターを分泌することにより、局所での恒常性の制御に重要な役割を果たしている。さらに、腸管上皮細胞は、メディエーター分泌を介して免疫麻痺など敗血症重症化病態の形成にも関わる制御細胞としても機能する可能性が示唆されるが、その詳細なメカニズムは不明である。腸管上皮細胞株がエクソソームを含む細胞外小胞を分泌することは20年以上前より報告されていた（van Neil, *Gastroenterology* 2001）。しかし、*in vivo* で腸管上皮細胞が分泌するエクソソームの解析について検討した研究はわずかしかない。特に腸管腔内に分泌されるエクソソームを多くの夾雑物から高純度に分離することは技術的に困難であった。Mitsunashiらは、便を含む腸管腔内分泌液より超遠心法のみで細胞外小胞を分離し、培養細胞と共培養して生物学的活性を検討している（Mitsunashi, *Inflamm Bowel Dis* 2016）が、同方法でヒトおよびマウス腸管腔内より分離された細胞外小胞分画の重量比で50%以上は腸内常在細菌由来の粒子であることが知られている（Park, *Front Microbiol* 2018）。EpCAM-1 特異的抗体を使い便汁等の生体材料から、高純度で腸管上皮細胞由来のエクソソームを分離し解析した研究とそのエクソソームのマイクロRNAの分析の研究結果はまだ明らかになっていない。

2. 研究の目的

敗血症では全身性の過剰な炎症が腸管粘膜にも波及し、腸管上皮細胞は傷害を受けるが、同時にメディエーター分泌を介して免疫麻痺など敗血症重症化病態の形成にも関わる可能性が示唆される。本研究は、腸管上皮細胞が分泌するエクソソームの機能性マイクロRNAを介して、パラクライン的にはたらくエピジェネティック制御機序の敗血症病態における役割解明を目指す。たとえば、M1型マクロファージによる炎症促進反応と、M2型マクロファージによる炎症抑制反応とのバランス制御異常が敗血症の病態で中心的役割を果たしているが、このバランスを制御する機序の詳細は明らかにはなっていない。本研究では、腸管上皮細胞のエクソソームとマイクロRNAに注目し、「敗血症急性期に腸管上皮細胞が分泌するエクソソーム内マイクロRNAが、腸管粘膜局所で白血球機能変化誘導等の炎症抑制作用とパラクライン的に上皮粘膜修復促進作用を発揮する」という仮説を検証することを目的とする。

3. 研究の方法

- 敗血症モデルの樹立：敗血症研究に標準的に使用され、敗血症病態を反映していると考えられる盲腸結紮穿孔（cecal ligation and puncture; CLP）モデルを使用する。本モデルは申請者の研究室で既に確立している。
- 腸管内腔に分泌されるエクソソームの分離：CLP または正常マウスからの小腸または大腸の腸管内腔を生 理食塩水で5回洗浄し洗浄液を集める。回収した洗浄液中の夾雑物（食物残渣、便、常在細菌等）を低速遠心で除去後、段階的に超遠心を行いエクソソ

ームの含む細胞外小胞分画（マウス由来エクソソームに加え、細菌や食物由来の細胞外小胞を含む）を得る。予備データでの解析ではこの分画でのマウス由来エクソソームはほぼ全て EpCAM-1 を発現する上皮由来であることにより、抗 EpCAM-1-磁気ビーズを用いて上皮由来エクソソームを高純度に分離する。

- エクソソームの解析：エクソソーム数と径分布(ナノトラッキング解析)、表面マーカー(ウェスタンブロッティング、フローサイトメトリー等)を測定する。予備データでは管腔内には 180nm 径程度の EpCAM-1 陽性で標準的エクソソームマーカーCD9 を発現するエクソソームが存在し、CLP マウスでは EpCAM-1 発現増強と粒子数が増加することがわかっている。
- エクソソーム内マイクロ RNA プロファイリング解析：エクソソームから RNA を抽出して Ion Proton small RNA ライブラリーを作製しマイクロ RNA アレイを行う（三重大学先端科学研究支援センター）。マイクロ RNA (miRTarBase database) と Gene Ontology (DAVID tool) 解析を行い、敗血症で特異的に発現が増強するマイクロ RNA 候補群を同定し、さらにマイクロ RNA 特異的な PCR で結果を確認する。
- マウス結紮腸管ループモデル：健康なマウスを麻酔下に開腹し、回腸の一部を 2 箇所結紮して閉鎖腔（＝ループ）を作成し、腸管腔内にエクソソーム（敗血症急性期、敗血症亜急性期、またはコントロール）を注入し、閉腹する。24 時間後にループ内粘膜組織の遺伝子発現を RT-PCR で、形態を組織病理的に検討する。
- DSS 腸炎マウスループモデル：敗血症エクソソームの抗炎症作用を詳細に検討するために、腸炎惹起物質 DSS を 7 日間投与した腸炎マウスを対照にループモデルを作成し、高度に炎症を起こしている腸管粘膜への敗血症エクソソームの効果を検討する。
- 抗炎症活性：エクソソームと腸管粘膜より分離したマクロファージを共培養し、M2 型マクロファージ（抗炎症・創傷治癒促進）分化の促進する活性を検討する。M2 型表面マーカー（CD163, CD206 等）（FACS）と M2 型サイトカイン（IL-10, TGF-beta 等）（RT-PCR）の発現を測定し、分化を評価する。敗血症腸管上皮エクソソームの抗炎症活性（M2 型マクロファージ誘導）と創傷治癒促進活性（上皮細胞再生）を細胞レベルで詳細に検討する。
- 創傷治癒効果：まず腸管上皮細胞株の遊走能に対する各種エクソソームの効果を wound healing アッセイで検討する。さらにマウスより分離した新鮮な腸陰窩上皮細胞の 3D オルガノイド培養を用いて、各種エクソソームの上皮細胞増殖能や遺伝子発現に対する影響をより生理的条件下で調べる。創傷治癒や上皮間葉転換制御に関与する転写因子（Twist, Snail）や、上皮間葉転換のバランスを制御するマイクロ RNA (miR-221, miR-222, miR-103 等) の発現を検討する。

4. 研究成果

敗血症での全身性炎症反応もしくは免疫不全において樹状細胞の機能が組織ごとで変化する可能性に着目した。マウスの盲腸結紮穿刺の敗血症モデルを樹立し、全身系組織の脾臓組織と腸管粘膜組織の腸間膜リンパ節から分離した樹状の機能を調べた。その結果、脾臓と腸間膜リンパ節の樹状細胞は、T 細胞活性化誘導の機能が異なる可能性を示した (Darkwah et al. 2019 Biomedicines)。また、敗血症において腸管上皮由来のエクソソームが炎症性腸疾患マウスの炎症性サイトカイン分子の発現を抑制し局所での炎症を制御する可能性を確認した。特に、エクソソームのマイクロ RNA が、腸管組織の TNF-alpha と IL-17A の発

現制御に働く可能性を報告した (Appiah et al. 2020 International Journal of Molecular Sciences)。本研究課題で得られた研究成果は、敗血症での樹状細胞の免疫誘導機能が全身誘導組織と粘膜誘導組織にて異なる可能性の発見であり、この研究成果をベースにして、将来、免疫反応の促進もしくは抑制を目指す免疫疾患治療に向けての新しい基盤研究の設計に寄与すると考えられる。また、敗血症腸管上皮由来のエキソソームを用いての研究成果においては、腸管上皮細胞エキソソームが腸管の局所組織だけでなく、敗血症に疲弊される他器官の組織に対しての抗炎症作用や症状緩和の効果のもつ可能性を提示したことに、本研究の科学的意義があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計40件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Myint Phyo Kyaw, Park Eun Jeong, Gaowa Arong, Kawamoto Eiji, Shimaoka Motomu	4. 巻 15
2. 論文標題 Targeted remodeling of breast cancer and immune cell homing niches by exosomal integrins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13000-020-00959-3	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 Akama Yuichi, Park Eun Jeong, Satoh-Takayama Naoko, Gaowa Arong, Ito Atsushi, Kawamoto Eiji, Darkwah Samuel, Appiah Michael G., Myint Phyo Kyaw, Ohno Hiroshi, Imai Hiroshi, Shimaoka Motomu	4. 巻 55
2. 論文標題 Sepsis Induces Deregulation of IL-13 Production and PD-1 Expression in Lung Group 2 Innate Lymphoid Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 357 - 370
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/SHK.0000000000001647	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 -
1. 著者名 Akama Yuichi, Satoh-Takayama Naoko, Kawamoto Eiji, Ito Atsushi, Gaowa Arong, Park Eun Jeong, Imai Hiroshi, Shimaoka Motomu	4. 巻 10
2. 論文標題 The Role of Innate Lymphoid Cells in the Regulation of Immune Homeostasis in Sepsis-Mediated Lung Inflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics10100808	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 Appiah Michael G., Park Eun Jeong, Darkwah Samuel, Kawamoto Eiji, Akama Yuichi, Gaowa Arong, Kalsan Manisha, Ahmad Shandar, Shimaoka Motomu	4. 巻 21
2. 論文標題 Intestinal Epithelium-Derived Luminally Released Extracellular Vesicles in Sepsis Exhibit the Ability to Suppress TNF- and IL-17A Expression in Mucosal Inflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21228445	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 Park Eun Jeong, Myint Phyo Kyaw, Ito Atsushi, Appiah Michael G., Darkwah Samuel, Kawamoto Eiji, Shimaoka Motomu	4. 巻 8
2. 論文標題 Integrin-Ligand Interactions in Inflammation, Cancer, and Metabolic Disease: Insights Into the Multifaceted Roles of an Emerging Ligand Irisin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2020.588066	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 Kawamoto Eiji, Park Eun Jeong, Shimaoka Motomu	4. 巻 2217
2. 論文標題 Methods to Study Integrin Functions on Exosomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 265 - 281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0962-0_15	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 Park Eun Jeong, Myint Phyo Kyaw, Appiah Michael G., Worawattananutai Patsorn, Inprasit Janjira, Prajuabjinda Onmanee, Soe Zay Yar, Gaowa Arong, Kawamoto Eiji, Shimaoka Motomu	4. 巻 26
2. 論文標題 Ligand-competent fractalkine receptor is expressed on exosomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.100932	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 Kawamoto Eiji, Nago Nodoka, Okamoto Takayuki, Gaowa Arong, Masui-Ito Asami, Akama Yuichi, Darkwah Samuel, Appiah Michael Gyasi, Myint Phyo Kyaw, Obeng Gideon, Ito Atsushi, Caidengbate Siqingaowa, Esumi Ryo, Yamaguchi Takanori, Park Eun Jeong, Imai Hiroshi, Shimaoka Motomu	4. 巻 9
2. 論文標題 The Lectin-Like Domain of Thrombomodulin Inhibits 1 Integrin-Dependent Binding of Human Breast Cancer-Derived Cell Lines to Fibronectin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9020162	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 Darkwah Samuel, Park Eun Jeong, Myint Phyo Kyawe, Ito Atsushi, Appiah Michael G., Obeng Gideon, Kawamoto Eiji, Shimaoka Motomu	4. 巻 9
2. 論文標題 Potential Roles of Muscle-Derived Extracellular Vesicles in Remodeling Cellular Microenvironment: Proposed Implications of the Exercise-Induced Myokine, Irisin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.634853	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 Yamaguchi Takanori, Kawamoto Eiji, Gaowa Arong, Park Eun Jeong, Shimaoka Motomu	4. 巻 22
2. 論文標題 Remodeling of Bone Marrow Niches and Roles of Exosomes in Leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22041881	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 Soe Zay Yar, Park Eun Jeong, Shimaoka Motomu	4. 巻 22
2. 論文標題 Integrin Regulation in Immunological and Cancerous Cells and Exosomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22042193	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 Nakamori Yuki, Park Eun Jeong, Shimaoka Motomu	4. 巻 11
2. 論文標題 Immune Deregulation in Sepsis and Septic Shock: Reversing Immune Paralysis by Targeting PD-1/PD-L1 Pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.624279	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 Myint Phyo Kyaw, Ito Atsushi, Appiah Michael G., Obeng Gideon, Darkwah Samuel, Kawamoto Eiji, Gaowa Arong, Park Eun Jeong, Shimaoka Motomu	4. 巻 26
2. 論文標題 Irisin supports integrin-mediated cell adhesion of lymphocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.100977	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 Lee Juneyoung, Mohsen Attayeb, Banerjee Anik, McCullough Louise D., Mizuguchi Kenji, Shimaoka Motomu, Kiyono Hiroshi, Park Eun Jeong	4. 巻 22
2. 論文標題 Distinct Age-Specific miRegulome Profiling of Isolated Small and Large Intestinal Epithelial Cells in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073544	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 阿栄 高娃, Qin Yan, 朴 恩正, 島岡 要	4. 巻 31
2. 論文標題 炎症性腸疾患に対するトロンボモジュリンの粘膜治癒促進効果の検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本血栓止血学会誌	6. 最初と最後の頁 -
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 Prajubjinda Onmanee, Soe Zay Yar, Park Eun Jeong	4. 巻 34
2. 論文標題 Integrin-mediated tissue-specific homing of lymphocytes and exosomes to the gut	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本Shock学会誌	6. 最初と最後の頁 37 - 42
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 該当する

1. 著者名 Park Eun Jeong, Darkwah Samuel, Appiah Michael G., Shimaoka Motomu, Kiyono Hiroshi	4. 巻 34
2. 論文標題 The mucosal immune system as a control mechanism of septic shock	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本Shock学会誌	6. 最初と最後の頁 44 - 64
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 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 -

1. 著者名 Qin Yan, Gaowa Arong, Kawamoto Eiji, Park Eun Jeong, Shimaoka Motomu	4. 巻 5
2. 論文標題 Intestinal Epithelial Organoids: A Platform for Discovering Mucosal Healing Drug Candidates for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology Open	6. 最初と最後の頁 1 - 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2476-2024.1000166	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 阿栄高娃、朴 恩正、島岡 要	4. 巻 40
2. 論文標題 腸管上皮再生を目指した新規治療法の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 658 - 661
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 阿栄 高娃、秦 艶、朴 恩正、島岡 要	4. 巻 46
2. 論文標題 腸上皮オルガノイドを用いた炎症性腸疾患の病態解明と治療展望	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 410 - 412
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 長太 のどか、川本 英嗣、朴 恩正、島岡 要	4. 巻 27
2. 論文標題 リコモジュリンによる白血球インテグリンと 血管内皮細胞上のインテグリンリガンドを介した接着制御作用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 鈴鹿医療科学大学紀要	6. 最初と最後の頁 41 - 54
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 阿栄 高娃、Appiah Michael G.、朴 恩正、島岡 要	4. 巻 41
2. 論文標題 腸管上皮由来エキソソームがキャリアーするマイクロRNAによる炎症性サイトカインの発現抑制	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 181 ~ 184
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 Kawamoto Eiji, Masui-Ito Asami, Eguchi Akiko, Soe Zay Yar, Prajuabjinda Onmanee, Darkwah Samuel, Park Eun Jeong, Imai Hiroshi, Shimaoka Motomu	4. 巻 52
2. 論文標題 Integrin and PD-1 ligand expression on circulating extracellular vesicles in systemic inflammatory response syndrome and sepsis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 13 - 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000001228	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 -

1. 著者名 Kawamoto Eiji, Nago Nodoka, Okamoto Takayuki, Gaowa Arong, Masui-Ito Asami, Sakakura Yosuke, Akama Yuichi, Soe Zay Yar, Prajuabjinda Onmanee, Darkwah Samuel, Appiah Michael G., Myint Phyoe Kyawe, Obeng Gideon, Park Eun Jeong, Imai Hiroshi, Shimaoka Motomu	4. 巻 511
2. 論文標題 Anti-adhesive effects of human soluble thrombomodulin and its domains	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 312 - 317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.02.041	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 -

1. 著者名 Soe Zay Yar, PrajuabjindaOnmanee, Myint Phyo Kyawe, Gaowa Arong, Kawamoto Eiji, Park Eun Jeong, Shimaoka Motomu	4. 巻 512
2. 論文標題 Talin-2 regulates integrin functions in exosomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 429 - 434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.027	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 Darkwah Samuel, Nago Nodoka, Appiah Michael G., Myint Phyo Kyawe, Kawamoto Eiji, Shimaoka Motomu, Park Eun Jeong	4. 巻 7
2. 論文標題 Differential roles of dendritic cells in expanding CD4 T cells in sepsis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines703005	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 Park Eun Jeong, Appiah Michael G., Myint Phyo Kyawe, Gaowa Arong, Kawamoto Eiji, Shimaoka Motomu	4. 巻 25
2. 論文標題 Exosomes in sepsis and inflammatory tissue injury.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Pharmaceutical Design	6. 最初と最後の頁 4486 - 4495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612825666191116125525	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 -

1. 著者名 阿栄 高娃, 朴 恩正, 島岡 要	4. 巻 39
2. 論文標題 腸管上皮幹細胞の増殖促進及び上皮分化誘導に着目した粘膜治癒の新規治療法の開発に向けて	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 1055 - 1058
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 Nago Nodoka, Yoneda Misao, Darkwah Samuel, Kawamoto Eiji, Park Eun Jeong, Shimaoka Motomu	4. 巻 5
2. 論文標題 Micro-MRI-based detection of tissue damage in the liver, pancreas, and kidney during the early phases of an LPS and D-galactosamine-induced hepatic injury model in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2476-2024.1000161	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 Park Eun Jeong, Myint Phyo Kyaw, Appiah Michael Gyasi, Darkwah Samuel, Caidengbate Sisingaowa, Ito Atsushi, Matsuo Eri, Kawamoto Eiji, Gaowa Arong, Shimaoka Motomu	4. 巻 13
2. 論文標題 The spike glycoprotein of SARS-CoV-2 binds to 1 integrins expressed on the surface of lung epithelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v13040645	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 川本 英嗣、中森 裕毅、朴 恩正、島岡 要	4. 巻 29
2. 論文標題 ヒトトロポモジュリンの新たな抗炎症作用 - 白血球インテグリンと相互作用 -	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 74 - 81
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 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 -

1. 著者名 Gaowa Arong, Park Eun Jeong, Kawamoto Eiji, Qin Yan, Shimaoka Motomu	4. 巻 36
2. 論文標題 Recombinant soluble thrombomodulin accelerates epithelial stem cell proliferation in mouse intestinal organoids and promotes the mucosal healing in colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 3149 - 3157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15656	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 -

1. 著者名 Okamoto Takayuki, Park Eun Jeong, Kawamoto Eiji, Usuda Haruki, Wada Koichiro, Taguchi Akihiko, Shimaoka Motomu	4. 巻 1867
2. 論文標題 Endothelial connexin-integrin crosstalk in vascular inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2021.166168	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 -

1. 著者名 阿栄 高娃、朴 恩正、島岡 要	4. 巻 41
2. 論文標題 SARS-CoV-2のスパイクタンパク質が宿主細胞膜上のインテグリンに結合しウイルスの細胞内侵入に寄与する	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 594 - 596
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 Appiah Michael G., Park Eun Jeong, Akama Yuichi, Nakamori Yuki, Kawamoto Eiji, Gaowa Arong, Shimaoka Motomu	4. 巻 22
2. 論文標題 Cellular and exosomal regulations of sepsis-induced metabolic alterations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22158295	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 Sumiyoshi Miho, Kawamoto Eiji, Nakamori Yuki, Esumi Ryo, Ikejiri Kaoru, Shinkai Toru, Akama Yuichi, Ito-Masui Asami, Imai Hiroshi, Gaowa Arong, Park Eun Jeong, Shimaoka Motomu	4. 巻 10
2. 論文標題 Elevated plasma soluble PD-L1 levels in out-of-hospital cardiac arrest patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3391/jcm10184188	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 Obeng Gideon, Park Eun Jeong, Appiah Michael G., Kawamoto Eiji, Gaowa Arong, Shimaoka Motomu	4. 巻 11
2. 論文標題 miRNA-200c-3p targets talin-1 to regulate integrin-mediated cell adhesion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-01143-3	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 朴 恩正、川本 英嗣、赤間 悠一、阿栄 高娃、島岡 要	4. 巻 46
2. 論文標題 腸管上皮が分泌するエキソソームの敗血症における新規抗炎症作用機序	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 690 - 691
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 阿栄 高娃、朴 恩正、島岡 要	4. 巻 6
2. 論文標題 成体幹細胞マーカーLGR5: 構造とシグナル伝達	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 消化器病学サイエンス	6. 最初と最後の頁 47
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 Park Eun Jeong, Shimaoka Motomu, Kiyono Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Functional flexibility of exosomes and microRNAs of intestinal epithelial cells in affecting inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Biosciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmolb.2022.854487	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18件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Obeng Gideon, Park Eun Jeong, Gaowa Arong, Shimaoka Motomu
2. 発表標題 Crucial roles of miR-200c in regulating integrin-mediated cell adhesion via targeting talins
3. 学会等名 日本血栓止血学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川本 英嗣、伊藤 亜紗実、江口 暁子、Zay Yar Soe、Onmanee Prajuabjinda、Samuel Darkwah、朴 恩正、今井 寛、島岡 要
2. 発表標題 血漿中PD-1リガンドと敗血症患者の臨床経過や臓器障害との関連の検討
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島岡 要、朴 恩正
2. 発表標題 Tリンパ球エクソソームによる腸管組織特異的ホーミングの制御
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 朴 恩正
2. 発表標題 Exosomes in the regulation of lymphocyte trafficking and inflammation
3. 学会等名 第34回日本Shock学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿栄 高娃、川本 英嗣、朴 恩正、島岡 要
2. 発表標題 トロンボモジュリンの粘膜治癒過程における効果と作用機序
3. 学会等名 第34回日本Shock学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Appiah Michael G., Darkwah Samuel, Kawamoto Eiji, Imai Hiroshi, Shimaoka Motomu, Park Eun Jeong
2. 発表標題 Sepsis induces secretion of the anti-inflammatory exosomes from intestinal epithelial cells
3. 学会等名 第34回日本Shock学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Prajubjinda Onmanee, Soe Zay Yar, Darkwah Samuel, Kawamoto Eiji, Imai Hiroshi, Shimaoka Motomu, Park Eun Jeong
2. 発表標題 Exosomes from gut-tropic T cells negatively regulate lymphocyte homing to the gut
3. 学会等名 第34回日本Shock学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Darkwah Samuel, Appiah Michael G., Nago Nodoka, Kawamoto Eiji, Imai Hiroshi Imai, Shimaoka Motomu, Park Eun Jeong
2. 発表標題 Differential roles of dendritic cells in expanding CD4 T cells in sepsis
3. 学会等名 第34回日本Shock学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Soe Zay Yar、Prajubjinda Onmanee、Kawamoto Eiji、Imai Hiroshi、Shimaoka Motomu、Park Eun Jeong
2. 発表標題 Talin-2 regulates integrin activation in T-cell exosomes
3. 学会等名 第34回日本Shock学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Park Eun Jeong、Shimaoka Motomu
2. 発表標題 Integrin-mediated exosomal control of tissue-specific lymphocyte homing to the gut
3. 学会等名 APSEV-2019 Inaugural Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Darkwah Samuel、Nago Nodoka、Appiah Michael G.、Myint Phyo Kyaw、Kawamoto Eiji、Shimaoka Motomu、Park Eun Jeong
2. 発表標題 Differential roles of dendritic cells in expanding CD4 T cells in sepsis
3. 学会等名 第48回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Park Eun Jeong、Appiah Michael G.、Darkwah Samuel、Kawamoto Eiji、Shimaoka Motomu
2. 発表標題 Intestinal epithelial cell-derived exosomes carry microRNAs downregulating pro-inflammatory responses in sepsis
3. 学会等名 第48回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Obeng Gideon, Park Eun Jeong, Gaowa Arong, Shimaoka Motomu
2. 発表標題 Crucial roles of miR-200c in regulating integrin-mediated cell adhesion via targeting talins
3. 学会等名 第42回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 赤間悠一、朴恩正、佐藤尚子、川本英嗣、阿栄高娃、伊藤温志、江角亮、池尻薫、今井寛、島岡要
2. 発表標題 PD-1が敗血症性肺傷害における2型自然リンパ球の疲弊を起こす
3. 学会等名 第35回 日本ショック学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 住吉美穂、川本英嗣、中森裕毅、江角亮、池尻薫、新貝達、阿栄高娃、朴恩正、今井寛、島岡要
2. 発表標題 院外心停止患者の血中sPD-L1濃度は上昇し炎症反応亢進や免疫麻痺と相関する
3. 学会等名 日本集中治療医学会第5回東海北陸支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Myint Phyo Kyaw、朴恩正、Appiah Michael G.、Darkwah Samuel、Caidengbate Siqingaowa、伊藤温志、松尾映里、川本英嗣、阿栄高娃、島岡要
2. 発表標題 新規インテグリンリガンドの研究：白血球インテグリンはCOVID-19スパイク蛋白やイリシンに結合する
3. 学会等名 日本集中治療医学会第5回東海北陸支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Park Eun Jeong、Mokmued Khwanchanok、Matsuo Eri、Caidengbate Siqingaowa、Ito Atsushi、Kawamoto Eiji、Gaowa Arong、Shimaoka Motomu
2. 発表標題 SARS-CoV-2 S1 protein binds to beta1 integrins to trigger integrin-mediated activation pathway
3. 学会等名 第50回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Gaowa Arong、Park Eun Jeong、Shimaoka Motomu
2. 発表標題 Recombinant soluble thrombomodulin promotes intestinal stem cell-mediated epithelial regeneration
3. 学会等名 第50回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Park Eun Jeong、Kawamoto Eiji、Shimaoka Motomu	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 941
3. 書名 Mucosal Vaccines; Chapter 5. Mucosal Immunity for Inflammation: Regulation of gut-specific lymphocyte migration by integrins	

〔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
研究分担者	川本 英嗣 (Kawamoto Eiji) (20577415)	三重大学・医学部附属病院・講師 (14101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	島岡 要 (Shimaoka Motomu) (40281133)	三重大学・医学系研究科・教授 (14101)	
研究分担者	住吉 美穂 (Sumiyoshi Miho) (50510971)	三重大学・医学部附属病院・助教 (14101)	

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