

令和 6 年 4 月 20 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08404

研究課題名(和文) 血液凝固・線維素溶解系によるサイトカインストームの制御機構の解明

研究課題名(英文) The Role of Fibrinolytic and Coagulation Factors, a Subset of Angiocrine Factors in Cytokine Storm-Associated Diseases

研究代表者

服部 浩一 (Hattori, Koichi)

順天堂大学・大学院医学研究科・特任先任准教授

研究者番号：10360116

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)：本研究で代表者は、血管内皮障害を端緒としたアンジオクライン因子によるサイトカインストーム発生、サイトカインストーム症候群(CSS)重症化、そしてがん増殖の制御機構を解明した。具体的には、COVID-19を含む炎症性、腫瘍性疾患動物モデルと疾患患者検体を使用し、患者情報や人種的背景、基礎疾患、重症度と病勢、臨床所見などと血液凝固・線維素溶解系因子やメタロプロテアーゼを含むアンジオクライン因子、炎症性サイトカインの血中濃度や活性、血管内皮性状、機能解析を進め、アンジオクライン因子をバイオマーカーとしたCSSの早期診断、これらを分子標的とした新しいCSS、そしてがん治療法開発の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サイトカインストーム症候群(CSS)は、自己免疫疾患や悪性腫瘍、そして最近まで世界中にパンデミックと経済危機をもたらしたCOVID-19に代表される新興・再興感染症の重症化病態と考えられており、極めて予後不良な状態を示唆する。その基礎疾患は、広範囲に渡るだけに、CSSの早期診断と治療法の開発は、人類の存亡を賭けた重要課題と言っても過言ではない。この課題に正面から向き合った本研究の社会的意義は極めて大きいものである。またその一方で、本研究は、各国のトップレベルの施設間連携による国際共同研究として進められ、研究成果はいずれも国際誌上で報告されており、その学術的意義も確固たるものと言えよう。

研究成果の概要(英文)：In this study, the investigators elucidated the mechanisms of cytokine storm generation, cytokine storm syndrome (CSS) severity, and cancer growth by angiocrine factors triggered by vascular endothelial damage. Specifically, using murine models of CSS and cancer, we analyzed human COVID-19 samples, patient information, racial background, disease status, and clinical symptoms, as well as blood levels and activities of angiocrine factors and inflammatory cytokines, including blood coagulation and fibrinolytic factors. Angiocrine factors and inflammatory cytokines were driving tumor growth in murine models. The analysis of blood levels and activities of angiocrine factors, inflammatory cytokines, including fibrinolytic factors and metalloproteinases, endothelial properties, and functions were conducted, suggesting the possibility of early diagnosis of CSS using angiocrine factors as biomarkers. Furthermore, these molecular targets can also serve as novel treatment options for cancer.

研究分野：血液内科学

キーワード：アンジオクライン因子 血管内皮 プロテアーゼ バイオマーカー COVID-19 遺伝子発現 がん増殖 核酸製剤

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

学術的「問い」: 多くのサイトカインストームの病態では、なぜ凝固・線溶系が亢進し、血栓傾向が顕著となるのか?

いわゆる「サイトカインストーム」という言葉は、1993年、研究代表者らが専門とする造血幹細胞移植の副作用として最も重要視されている移植片対宿主病(GVHD)の総説でミシガン大学のFerraraらがIL-6アンブによって制御されるサイトカイン放出症候群を凌いで、TNFやIFNが前面に出た重篤な全身状態を形容する意味で使用された言葉であり、これがCOVID-19の重症化病態として注目を集めるようになった(Ferrara JL et al. *Transplant Proc* 2:1216-1217 1993 以下スペースの関係から、他施設からの論文引用は斜体とし題名省略、代表者らの論文は著者名と題名は省略する。)。研究開始当初、PCR(ポリメラーゼ連鎖反応)や抗原検査等、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の診断法は確立されつつある一方で、重症化の予見は困難であり、本邦の臨床でも、最重要課題の一つとなっていた。COVID-19は重症化と共に、ウイルス血症や敗血症による全身性炎症反応症候群の他、播種性血管内皮凝固症候群(DIC)など凝固・線溶系亢進を伴う血栓傾向を併発する症例が頻出し(Jose RJ et al. *Lancet Respir Med* 6:E46-47 2020)、急性呼吸促迫症候群(ARDS)、血球貪食症候群(HPS)やマクロファージ活性化症候群(MAS)様疾患(MacGonagle D et al. *Autoimmune Rev*. 19 in press 2020)の他、欧米の小児を中心に川崎病類似血管炎・多系統臓器炎症症候群(MIS-C, Liccardi F et al. *Pediatrics* 146 in press 2020)など多彩な合併症が深刻化し、2020年、MIS-Cの初の国内症例も確認され、今後の動向とその対策が懸念されていた。現在、これらの合併症は全て、サイトカインストーム症候群(CSS)として確立された一つの疾患群(Editors: Cron R and Behrens EM. *Cytokine storm syndrome*, Springer, 2019)に包括し、その病態を扱う方向にある。

代表者らは、これまでに採択された基盤研究の一連の研究課題を通じて、炎症性疾患の病態形成における、血管内皮から産生されるケモカインや血管新生因子の重要性を明らかにしてきた(J Biol Chem 151:17879-17888. 2011, J Exp Med 205:1917-1927. 2008, Nat Med 12:557-567. 2006, Nat Med 10: 64-71. 2004)。また代表者らは、これらの因子によって活性化され、さらに炎症性サイトカインの細胞外ドメイン分泌を制御する、一部血管内皮に由来する金属要求性蛋白分解酵素、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)や a disintegrin and metalloprotease (ADAM)、血液凝固・線維素溶解系(線溶系)因子を起点とした炎症性細胞の動員と末梢組織中、血管周囲への集簇機転を解明し、腫瘍増殖、虚血や生理学的ストレス後の損傷修復、組織再生の基盤となる血管周囲の至適微小環境(血管ニッチ)が形成されることを明らかにした(Blood 128:1068-1075. 2016, Blood 119:6382-6393. 2012, Leukemia 26:332-339. 2012, Blood 115:4302-4312. 2010, Cell stem cell 1:658-670. 2007, J Exp Med 205:739-750 2005)。その後、血管内皮細胞から産生、分泌される生理活性物質の総称としてアンジオクリン因子の概念が米国コーネル大学のRafiiらによって提唱され(Butler JM. et al. *Nat Rev Cancer* 10:138-146. 2010)、内皮細胞内のAKT及びp42/p44MAPキナーゼ(MAPK)の活性バランスが、その産生を調節していることが報告された(Kobayashi H et al. *Nat cell biol* 12:1046-1056. 2010)。また、アンジオクリン因子の遺伝子発現には、一定の臓器特異性が認められており、臓器特異的血管内皮細胞による臓器恒常性の維持機構、アンジオクリンシステムの存在が示唆された(Rafii S. et al. *Nature* 529:316-325. 2016)。

代表者らは、近年の基盤研究の遂行過程で、凝固・線溶系を含むアンジオクリンシステムの破綻が、サイトカインストーム、多発血栓の基礎疾患となる移植片対宿主病(GVHD)、血栓性微小血管障害(TMA)、MAS、炎症性腸疾患等の急性・慢性炎症性疾患群の病態形成(Blood 130: 59-72. 2017, FASEB J 31: 2625-2637. 2017, Gastroenterology 148: 565-578. 2015, Leukemia 29:145-156. 2015)、また転写因子との相互作用を通じた腫瘍増殖にも関与しており(Blood adv in press. 2020, FASEB J 33: 3465-3480 2019, Blood 123: 3932-3942. 2014)、薬剤によるアンジオクリン因子、線溶系活性調節が、これらの疾患予後を改善することを示した(Cell Signal in press 2020, Advanced Drug Delivery Rev 99: 172-179. 2016)。また代表者らは、血管内皮と間葉系幹細胞との間の相互作用が、システム破綻を修復する作用のあることも見出した(Blood 128: 1063-1075. 2016, Blood 119:5405-5416. 2012)。こうした学術的背景を通じて、至ったのが冒頭に掲げた学術的「問い」にあたる。

2. 研究の目的

本研究の学術的「問い」に基づく、主たる目的は、サイトカインストームの発生機序の解明である。そして血管内皮障害の変化・障害の検出によるサイトカインストーム発生の予見・予防、またその治療法開発の基盤形成までを目的の範疇とする。

今でこそ、COVID-19病態と血管内皮との関連性については活発に議論されるようになったが、当時は新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)による呼吸器感染症としての見方が主流で、抗ウイルス薬中心のレジメンが多く組まれていた。本研究の学術的独自性は、申請者が専門とするCSS病態解明の視点から、サイトカインストームの発生機序の解明の端緒として血管内皮障

害とこれに伴う臓器特異的血管内皮のアンジオクライン因子の発現・産生異常に注目した点である。またアンジオクライン因子と炎症性サイトカイン両者の異常産生・分泌、その均衡により、サイトカINSTームに血栓傾向が前面に出る病態が形成されるとする仮説を、トランスレーショナルリサーチ的研究手法で検証する点にある。本研究は、全く新しい視点からの炎症性疾患の重症化機構の解明、サイトカINSTームや血栓傾向発生の予見、予防、さらに血管内皮やアンジオクライン因子を標的とした、これら重症化病態に対する新しい分子療法開発の基盤形成等への展開を視野に入れた創造性のある案件と考えられた。

3. 研究の方法

本研究では、令和3年の4月から、代表者が、研究代表者としてこれまでの研究で確立し、現在も使用中の遺伝子操作、ウイルスベクターや薬剤投与、細胞輸注によって作製するGVHD-TMA、MAS、川崎病類似血管炎等の疾患動物モデルと研究協力者米国ワシントン大学セントルイス校のDiamond S Michael教授、中東アンナジャフ大学Salama Yousef助教授らにより作製されるCOVID-19モデル(SARS-CoV-2感染モデル:bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.196188>)を使用し、これらに神戸学院大学、東北大学と開発中の新規の抗凝固(PAI-1阻害剤:FASEB J 31:2625-2637.2017)、抗線溶薬(セリンプロテアーゼ阻害剤:Blood 130:59-72.2017)投与、間葉系幹細胞移植群(Blood 128:1068-1075.2016)を作製し、経時的に生存率、顕性症状を記録し、末梢血を含む各種臓器・組織を採取する。病理切片を作製し、Heissig Beate 特任准教授らとアンジオクライン因子による免疫特殊染色、in situ hybridizationによって血管ニッチの細胞・組織構成を精査する。またソーティングによって採取した血管内皮細胞の包括的遺伝子発現を含む性状解析を施行する。また開発中の薬剤については、コロナウイルスが感染する上で重要なII型膜貫通型セリンプロテアーゼ(TMPRSS2)への作用を確認する。令和4年の4月頃から、凍結血漿中の炎症性サイトカイン、凝固・線溶系因子を含むアンジオクライン因子濃度、活性を測定する。これらと並行して、令和3年中に研究分担者の東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍科高橋聡准教授、研究協力者の東京大学医科学研究所附属病院感染症内科の安達英輔助教、順天堂大学消化器内科の長田太郎教授らと共同で、COVID-19、GVHD等、明確にサイトカINSTームの基礎となる炎症性疾患患者の臨床検体を採取し、重症度・合併症・各種薬剤投与を含む治療歴等の患者情報を記録する。そして血中の凝固・線溶系因子等を含むアンジオクライン因子・炎症性サイトカイン濃度・病理組織等を利用した内皮性状データを集積し、令和5年の4月頃から疾患モデルのデータとの照合、米国コーネル大学のRafii Shahin、Salama Yousefらを通じて、国外の感染者情報も集積し、サイトカINSTームの予見、早期診断に有用なアンジオクライン因子、血管内皮発現因子を絞り込んでいく。

なお、研究代表者は、全ての研究計画の立案と総括、計画中の疾患モデルの解析の主な部分を担う。分担者は、臨床検体の採取と管理、患者情報の解析を担い、国内の研究協力者は、疾患モデル及び臨床検体の分子生物学的解析、研究発表、論文作製面でも代表者をサポートする。国外の研究協力者は、BSL-3でのCOVID-19の感染実験と患者データ供給の上、国際的な視点から実験結果について検討、議論を重ねる。本研究では、以上の行程により、最終的に、COVID-19を含む炎症性疾患を基礎として発生するサイトカINSTーム、そして血栓傾向の早期診断に寄与する臓器特異的血管内皮障害、内皮発現・産生因子の変化を明らかにすることを計画している。

4. 研究成果

代表者らは今年度迄の研究で、細菌感染に伴う敗血症やCOVID-19をはじめとするウイルス感染症、GVHDや最近注目されているキメラ抗原受容体T(CAR-T)細胞誘導型の他、HPSに包括されるMAS、悪性黒色腫や血液腫瘍性疾患の末期、カヘキシアなど多くの疾患モデル生物の作製、あるいはこれら疾患の臨床検体を使用し、サイトカイン放出症候群、CSSの病態解明を進めてきた。大腸がんをはじめ多くの悪性腫瘍では、ES細胞で発現する転写因子ジungkフインガータンパク296(ZFP296)が陽性で、これががんの形質転換に作用している可能性が示唆された。特に悪性度の高い悪性黒色腫の病態では凝固・線溶系因子に属するアンジオクライン因子、組織型PA(tPA)が腫瘍増殖を促進することが判明したが、その機序として、tPAの受容体にあたるlow density lipoprotein receptor-related protein 1(LRP1)の発現が、がん抑制遺伝子p53、さらにmicroRNAであるmiR-103/107の発現に逆相関することが明らかとなった。プラスミン活性阻害剤の投与はp53の発現を回復させ、増殖を抑制すること(Cancers 15:288 2022, Cell Signal 75:109761. 2021)、またハーブオイルの一部には、アンジオクライン因子MMP-7及び-9、a disintegrin and metalloproteinase (ADAM)ドメイン含有タンパク質9の発現を抑制する作用があり、上皮成長因子(EGF)受容体およびERK1/2シグナル伝達を遮断することから、やはり悪性黒色腫の増殖を抑制する作用のあることが明らかとなっている。

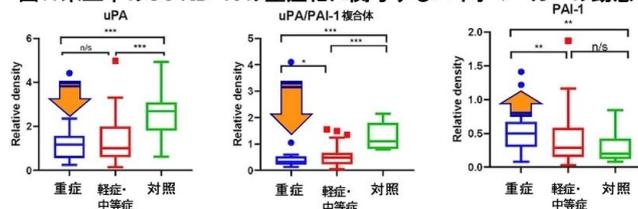
これまでCSSと一括して扱われてきた疾患群の中にも、基礎疾患に応じ、内皮の発現するアンジオクライン因子や炎症性サイトカインに一定の相違が存在することが判明しつつある。最近、報告されたメタアナリシスにおいても、例えばHPSとCOVID-19、キメラ抗原受容体T(CAR-T)細胞誘導型のCSSにおいては、検出される急性期反応物質に疾患特異性が認められ、病変部に形成される血管ニッチの細胞構成にも相違があることから、CSSにも病態的な差

異のあることが示唆されている (Leisman DE et al. *Lancet Respir Med* 8: 1233-1244 2020)。代表者らは、COVID-19 の日本人とドイツ(独)人の患者データを比較し、その病態の相違と要因を考察した。本研究では、COVID-19 重症化に関するサイトカインストームの発生が、血管内皮に由来する一部の凝固・線溶系因子を含むアンジオクライン因子の活性を通じて制御され、人種的背景に応じた内皮性状を反映した、アンジオクライン因子の発現、産生の相違が、病態、重症度に影響している可能性、そして、これらが COVID-19 の新しい創薬標的となり得ることを示唆した(Biomedicines 10:2549 2022)。またこれに続く COVID-19 の患者情報と血液検体を収集し、炎症反応構成物質、凝固・線溶系因子を含むアンジオクライン因子の活性と血中濃度の解析を行い、健常人検体との比較から血管内皮障害・機能異常の指標でもある血管内皮由来の凝固・線溶系因子である遊離型と複合型のウロキナーゼ型 PA (uPA)、tPA、PA 抑制因子 1(PAI-1)の末梢血液(末血)中の動態と重症度との関連性を解析し、血中の非複合型 PAI-1 の増加、そして遊離型 uPA 濃度の減少、および tPA/PAI-1 複合体ではなく uPA/PAI-1 濃度の減少が、COVID-19 の重症度、そして ARDS の発症との相関性の高いことを明らかにした (Frontier Immunol. , in press 2024, Cells 12:445 2023)。つまりこれらのバイオマーカーの動態は、重症例で顕著であることが確認され、また uPA/PAI-1 複合体濃度の減少は、アポトーシスを誘導する炎症性サイトカイン TNF とも正の相関を示した。さらにこれらのバイオマーカーの動態は、CSS を発症する炎症構成分子群である IL-1

、IL-6、CRP の増加やリンパ球減少とも有意な関連性を示した(図 1.)。これらの知見は、いずれも ARDS の発症を含む COVID-19 の重症化リスクのある患者を、早期に検出するための新しいバイオマーカーとして、遊離型 uPA と uPA/PAI-1 複合体を使用することの有意性を支持するものと考えており、2022 年末、本学より特許出願に至った。

さらに代表者らは、本研究期間中に CSS の治療についても掘り下げており、アンジオクライン因子 CD40 に対する siRNA 製剤を GVHD の疾患モデル生物に使用したところ有意に予後の改善を認めた(EJHaem 3:849-861 2022)。これらの研究成果は、病変中の臓器特異的血管内皮の性状変化・機能異常を起点に、疾患特異的なサイトカイン、アンジオクライン因子の発現増強、疾患・臓器特異的な血管ニッチが形成されることを示唆している。CSS の多様性、基礎疾患や患者背景に応じ、一定の特異的な治療標的とすべき因子が存在する可能性については、代表者らの臨床経験とも一致しており、従って臨床現場での治療対応としては、病態の全容解明が進む迄は、先入観に囚われることのない、集学的かつ迅速な判断が改めて求められることを示唆していると言えよう。

図1: 末血中のCOVID-19の重症化に関するバイオマーカーの動態



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Yatsenko T, Rios R, Rios T, Salama Y, Takahashi S, Tabe Y, Naito T, Takahashi T, Hattori K and Heissig B	4. 巻 14
2. 論文標題 Urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 complex as a serum biomarker for COVID-19	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontier Immunol	6. 最初と最後の頁 1299792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2023.1299792	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 Mizoue Y, Ikeda T, Ikegami T, Riabets O, Oishi Y, Tobita M, Akutsu H, Hattori K, Heissig B and Koide H	4. 巻 67
2. 論文標題 The stem cell transcription factor ZFP296 transforms NIH3T3 cells and promotes anchorageindependent growth of cancer cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Dev Biol	6. 最初と最後の頁 147 - 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1387/ijdb.230143hk	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 服部浩一、島津浩、長田太郎、高橋聡、Heissig Beate	4. 巻 12
2. 論文標題 サイトカインストーム症候群における細胞外プロテアーゼの機能解明と新規治療戦略	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本造血・免疫細胞療法学会雑誌	6. 最初と最後の頁 200-207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7889/tct-23-016	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 Yatsenko T, Skrypnyk M, Toroyanovska O, Tobita M, Osada T, Takahashi S, Hattori K, and Heissig B	4. 巻 12
2. 論文標題 The role of plasminogen/plasmin system in inflammation of oral cavity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells12030445	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 Salama Y, Takahashi S, Tsuda Y, Okada Y, Hattori K, and Heissig B	4. 巻 15
2. 論文標題 Y02 induces melanoma cell apoptosis through p53-mediated LRP1 downregulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers(Basel)	6. 最初と最後の頁 288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15010288	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 Heissig B, Salama Y, Vehreschild JJ, Vehreschild MJGT, Mori H, Adachi E, Jakob C, Tabe Y, Ruethrich M, Borgmann S, Naito T, Wille K, Valenti S, Hower M, Hattori N, Rieg S, Nagaoka T, Jensen BE, Yotsuyanagi H, Hertenstein B, Ogawa H, Kominami E, Roemmele C, Takahashi S, Rupp J, Takahashi K, Hanses F, Hattori K	4. 巻 10
2. 論文標題 COVID-19 severity and thrombo-inflammatory response linked to ethnicity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 2549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10102549	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 Heissig B, Salama Y, Tateno M, Takahashi S and Hattori K	4. 巻 3
2. 論文標題 siRNA against CD40 delivered via a fungal recognition receptor ameliorates murine acute graft-versus-host disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EJHaem	6. 最初と最後の頁 849-861
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jha2.439. eCollection 2022 Aug	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 服部浩一、島津浩、高橋聡、Heissig Beate	4. 巻 33
2. 論文標題 アンジオクラインシステムによるがん増殖制御機構	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本血栓止血学会雑誌	6. 最初と最後の頁 314-320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2491/jjsth.33.314	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 服部浩一、島津浩、高橋聡、Heissig Beate	4. 巻 63
2. 論文標題 サイトカインストーム関連疾患に対する新規分子標的としての血液線維素溶解系因子群	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 403-409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.63.403	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 Salama Y, Shiou-Yuh Lin, Dhahri D, Hattori K, and Heissig B	4. 巻 22
2. 論文標題 Aloysia citrodora essential oil inhibits melanoma cell growth and migration by targeting HB-EGF-EGFR signaling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 8151-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22158151.	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 Heissig B, Salama Y, Takahashi S, Okumura K and Hattori K	4. 巻 13
2. 論文標題 The Multifaceted Roles of EGFL7 in Cancer and Drug Resistance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 1014-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13051014.	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 Heissig B, Salama Y, Takahashi S, Okumura K and Hattori K	4. 巻 22
2. 論文標題 The multifaceted role of plasminogen in cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 2304-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22052304.	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 服部浩一、高橋聡、長田太郎、Heissig Beate	4. 巻 29
2. 論文標題 炎症性疾患病態における血管ニッチの機能解明	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 178-183
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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 服部浩一、高橋聡、長田太郎、Heissig Beate
2. 発表標題 新しい核酸製剤NJA-312による造血幹細胞生着およびGVHDの制御機構の解明
3. 学会等名 第23回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hattori K, Takahashi S and Heissig B
2. 発表標題 siRNA against CD40 delivered via a fungal recognition receptor ameliorates murine acute graft-versus-host disease
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hattori K, Takahashi S and Heissig B
2. 発表標題 COVID-19 severity and thrombo-inflammatory response linked to ethnicity
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 服部浩一, 高橋聡, 長田太郎, Heissig Beate
2. 発表標題 COVID-19 後のプロテオリティック・ニッチにおける免疫系再構築機構の解明
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 溝上優美, 池田智美, 池上 貴子, 服部浩一, Heissig Beate, 小出寛
2. 発表標題 ES特異的転写因子Zfp296の細胞がん化への関与
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hattori K, Takahashi S and Heissig B
2. 発表標題 Biomarkers and predictors of severe COVID-19: a comparative study of patients in Japan and Germany
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 服部浩一, 高橋聡, Heissig Beate
2. 発表標題 サイトカインストーム症候群の病態解明と新規治療戦略
3. 学会等名 第44回日本造血・免疫細胞療法学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hattori K, Heissig B
2. 発表標題 The role of fibrinolytic factors, a subset of angiocrine factors in cytokine storm-associated diseases
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research Jerusalem International Symposium "Stem Cells: From Genes to Organs" (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hattori K, Takahashi S and Heissig B
2. 発表標題 Fibrinolytic factors - novel molecular targets for cytokine storm-associated diseases
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hattori K, Yousef Salama, Satoshi Takahashi and Beate Heissig
2. 発表標題 Pathological control mechanism of multiple bone marrow species by angiocrine factor EGFL7
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 服部浩一, 高橋聡, 長田太郎, Heissig Beate
2. 発表標題 アンジオクラインシステムによるサイトカインストーム制御機構の解明
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 COVID-19の重症化を予測する血中バイオマーカー	発明者 服部浩一、服部・ハイジツヒ・ベアテ、ヤツエンコ テチア	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、P-02612023	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

日独における新型コロナウイルス感染症の重症度と病態の比較 https://www.juntendo.ac.jp/news/00669.html

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	高橋 聡 (Takahashi Satoshi) (60226834)	東京大学・医科学研究所・特任教授 (12601)	

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			
ドイツ	University of Cologne	University Hospital of Frankfurt	University Hospital of Augsburg	他3機関
ブラジル	Federal University of Bahia			
パレスチナ(PLO)	An-Najah National University			