

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 22 日現在

機関番号： 17401
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22590363
 研究課題名（和文）癌プロテアーゼのアナフィラトキシン C5a 産生による癌自己活性化経路解析と治療応用
 研究課題名（英文）Investigation and therapeutic application of the cancer auto-activation pathway through generation of anaphylatoxin C5a.
 研究代表者
 今村 隆寿（IMAMURA TAKAHISA）
 熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授
 研究者番号：20176499

研究成果の概要（和文）：検討したすべての臓器の癌でアナフィラトキシン C5a の受容体（C5aR）発現が種々の割合でみられ、数種の癌細胞株も発現していた。C5a は癌細胞の運動性を高め、主として癌 MMP-8 分泌促進作用に伴って C5aR 発現癌細胞のマトリゲル浸潤活性を亢進した。C5a の癌浸潤亢進はヌードマウス皮膚移植でも再現された。さらに、C5a は C5aR に依存して癌増殖や肺転移を促進した。また、癌細胞は膜表面のフーリン様セリンプロテアーゼによって血漿中の C5 から C5a を産生し、自己の浸潤性を高めた。C5a の癌細胞活性化作用は抗 C5a 抗体、抗 C5aR 抗体および C5aR 拮抗剤で、癌細胞の C5a 産生作用はフーリン阻害剤で抑制された。以上の結果は C5a 産生を介した癌自己活性化経路の存在と C5a-C5aR、癌プロテアーゼを標的とした新規癌治療法の有効性を示唆する。

研究成果の概要（英文）：Anaphylatoxin C5a receptor (C5aR) was expressed in cancer cells from all organs examined and at various rates in organs. Several cancer cell lines also expressed C5aR. C5a augmented C5aR-expressing cancer cell invasion in a MMP-6 dependent manner in Matrigel chambers and in implanted nude mouse skin. C5a also enhanced cancer cell lung metastasis in a C5aR-dependent manner. By cell membrane-bound furin-like serine protease cancer cells generated C5a from C5, even it in plasma, augmenting their invasiveness. These C5a effects on cancer cells were inhibited by antibodies against either C5a or C5aR, and by a C5aR antagonist. These results indicate presence of a cancer cell autoactivation pathway via C5a generation and suggest availability of a new cancer therapy targeting the C5a-C5aR axis or the cancer protease.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：C5a、癌、浸潤、増殖、転移、プロテアーゼ、阻害剤、受容体拮抗剤

1. 研究開始当初の背景

炎症と癌との cross-talk は古くから知られており、炎症メディエーターケモカインの癌での受容体発現や産生能が示され、増殖や浸

潤・転移への関与が解明されてきている（*Nature* 454: 436, 2008）。申請者は白血球や細菌プロテアーゼの病原作用解析、患者尿プロテアーゼ活性による泌尿器疾患鑑別診

断法開発(平成 16-17 年度 地域コンソーシアム事業)によってプロテアーゼの炎症、さらに癌病態への関与を明らかにしてきた。また昨年は、細菌プロテアーゼによるヒト補体 5 因子 (C5) からアナフィラトキシン C5a 産生を見出した (*J. Immunol.* 181: 3602, 2008)。ケモカインと同じく細胞刺激・遊走作用をもつ C5a は白血球以外の細胞や肝癌株に受容体発現 (*J. Exp. Med.* 182: 207, 1995) が報告されており、我々の予備実験では患者癌細胞に発現を認めた。一方、細胞膜に存在するプロテアーゼ furin は、上記細菌プロテアーゼとの構造と基質特性の類似性が高く大腸癌で発現が亢進 (*BMC Cancer* 5: 149, 2005) しており、その特異的阻害剤や siRNA による knockdown によって大腸癌の増殖、転移が抑制される (*J. Clin. Invest.* 118:352, 2008)。また、大腸癌株に膜に発現する matrilysin や他の II 型膜結合型セリンプロテアーゼは C5a 産生可能なトリプシン様基質特異性をもつので (*Biol. Chem.* 384: 247, 2003; *J. Biol. Chem.* 275: 37720, 2000; *J. Biol. Chem.* 284: 23177, 2009)、furin 同様 C5a 産生作用が推定される。以上より、間質液中の C5 から癌細胞自らのプロテアーゼによって産生した C5a が C5a 受容体を介して癌細胞を活性化し、その増殖・浸潤・転移に寄与する自己活性化経路を想定し、この経路の証明及びこれをターゲットにした新規癌治療法開発を計画した。

2. 研究の目的

申請者はプロテアーゼの病原作用をアレルギーや感染症で明らかにし、尿プロテアーゼ解析によって泌尿器系癌病態への関与を見出した。ケモカインは炎症のみならず癌細胞での産生や受容体発現があり癌細胞増殖・動態にも深く関わる証拠が示されている。ケモカインと同様に細胞刺激・遊走作用をもつアナフィラトキシン C5a は癌細胞株にも受容体発現が報告されており癌での発現および癌刺激作用が推定される。白血球ではサイトカイン産生による自己活性化がみられるが、癌では知られていない。そこで、C5a の受容体発現、癌プロテアーゼによる産生、癌細胞動態への作用を調べて癌細胞の自己活性化経路を明らかにし、これを標的とする治療法を開発する。

3. 研究の方法

- 1) 患者癌細胞の C5a 受容体発現の検討: 手術切除によって採取された癌組織パラフィンブロック標本 (附属病院病理部に保存) を対象として、抗ヒト C5a 受容体抗体 (Hycult biotechnology 社製) による免疫組織染色 (EnVision+ system: Dako 社製) を行い、C5a 受容体発現癌細

胞の種類と頻度を調べる。

対象: 肺癌、食道癌、胃癌、肝細胞癌、大腸癌、胆管・胆嚢癌、膵癌、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、乳癌。

- 2) 株化ヒト癌細胞の C5a 受容体発現の検討: 患者検体の検討で C5a 受容体を発現していた癌 (大腸癌や胆管癌など) の株化癌細胞を各数種類 RPMI-1640 培養液 (FCS10% 添加) で培養する。これらの培養癌細胞に対して、RT-PCR と抗 C5a 受容体抗体を用いた細胞抽出液の Immunoblotting を行い、C5a 受容体を発現している癌細胞株を mRNA とタンパク質の両方で決定し、FITC 結合抗 C5a 受容体抗体による flow cytometry で細胞膜発現を確認する。
- 3) C5a 受容体発現癌細胞に対する C5a の作用の検討: C5a 刺激による癌細胞形態変化を蛍光ラベルした F-actin の変化で観察する。培養液に C5a を添加して癌細胞増殖促進効果を細胞数増加で調べる。C5a の癌細胞浸潤能亢進効果をマトリゲルインバージョンチャンバーで調べる。浸潤に関与するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) の C5a による癌からの放出を MMP array assay で調べ、その依存性を MMP 阻害剤 GM6001 による浸潤抑制で示す。C5a の癌細胞に対する活性の C5a 受容体依存性を C5a 受容体拮抗剤の抑制効果で調べる。さらに、C5a 受容体非発現株に C5a 受容体遺伝子導入によって発現株化し、同じ株の細胞での受容体有無による C5a 反応性の違いを確認する。C5a 受容体非発現株とその発現株を異なる蛍光でラベルし、両者の混合浮遊液を C5a 刺激したものとし、マウスに皮内注射し、両癌細胞の広がりの違いを経時的に採取した癌組織凍結切片を蛍光顕微鏡で観察して C5a 癌細胞作用を *in vivo* で確認する。
- 4) 培養ヒト癌細胞の C5a 産生能の検討と癌細胞 C5a 産生プロテアーゼの同定: C5a 受容体発現株を精製ヒト C5 あるいは C5 が存在するヒト血漿を添加した RPMI-1640 で培養し、経時的に培養上清を採取する。採取した培養上清を SDS-PAGE に展開した後 polyvinylidene fluoride 膜に転写し、抗 C5a 抗体による immunoblotting で C5a 産生を調べる。血漿からの C5a 産生は生体内での癌細胞による C5a 産生を強く示唆する。癌細胞培養液や細胞膜分画の C5a 産生活性を調べ、C5a を産生するプロテアーゼが分泌されるか、膜に局在するかを明らかにする。癌細胞が C5 から産生する C5a の機能を確認するために癌細胞と C5 をインキュベートした培養液の癌細胞に対する遊走活性をマトリゲルチャンバ

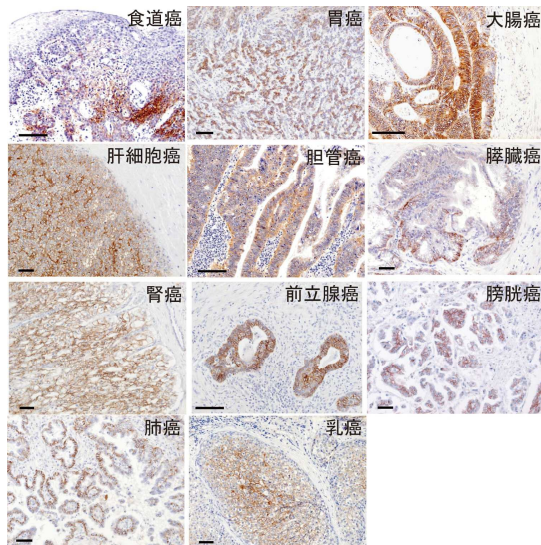
一で調べる。癌細胞浮遊液にセリン、システイン、メタロ型プロテアーゼに特異的阻害剤を、さらに furin 特異的な decanoyl-RVKR-cmk 等のプロテアーゼに特異的阻害剤に絞り込み、あるいは種々の膜プロテアーゼ特異的な抗体を使って癌細胞の C5a 産生への抑制効果を調べる。上記で決定した特異的阻害剤あるいは抗体をビオチン化して癌細胞 C5a 産生プロテアーゼと結合させたあと、癌細胞抽出液からビオチン化阻害剤と結合したプロテアーゼをアビジン結合カラムで分離・精製し、これをプロテオミクス解析によって同定する。同定した癌プロテアーゼによる C5a 産生、および siRNA を用いた癌細胞の本プロテアーゼ発現の knockdown による C5a 産生能の低下/消失を確認する。

- 5) C5a-C5a 受容体系をターゲットにした治療法の試み： C5a 産生プロテアーゼ抗体、特異的阻害剤、抗 C5a 抗体、C5a 受容体拮抗剤、抗 C5a 受容体を単独、あるいは組み合わせさせてヌードマウスに投与し、皮膚に接種した癌細胞の増殖・浸潤・転移への抑制効果を調べる。

4. 研究成果

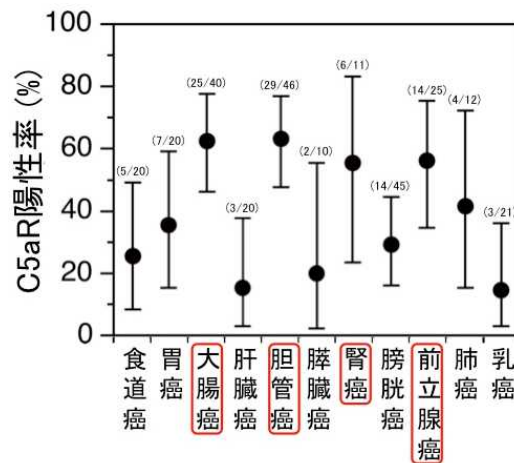
- 1) 患者癌細胞の C5a 受容体 (C5aR) 発現：調べたすべての臓器、しかも腺癌、扁平上皮癌、移行上皮癌において癌細胞に C5aR の発現がみられた (図 1A; scale bar 50 μ m) が、非癌化細胞ではほとんど発現を認めなかった。但し、腎尿細管上皮には強い発現があり、胆管上皮に弱い発現がみられた。

図 1A 患者癌組織 C5aR 発現(免疫染色)



発現率は臓器によって様々で、大腸癌、胆管癌、腎癌、前立腺癌では 50%以上の陽性率がみられた (図 1B)。

図 1B 臓器別癌 C5aR 発現症例率

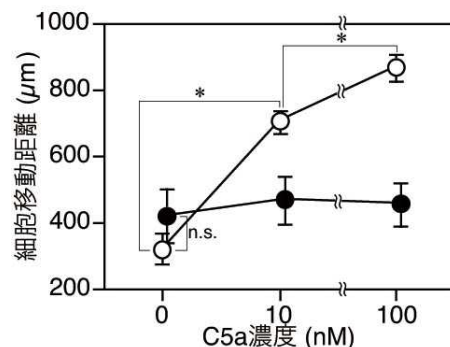


点は陽性率、線は 95%信頼度を示す。

- 2) 癌細胞株 C5aR 発現と C5aR 発現株作製：胆管癌由来株では MEC が C5aR の RNA とタンパク質を発現していたが、HuCCT1、SSp-25、RBE では発現がみられなかった。大腸癌由来株では HCT15、COLO205、HCT116 が発現していたが、DLD1、SW620 は発現を認めなかった。研究を進めるうえで必要な C5aR 発現細胞とそのコントロール細胞を HuCCT1 に C5aR DNA と empty vector を各々挿入して HuCCT1/C5aR と HuCCT1/mock を作製した。HuCCT1/C5aR は MEC より多くの C5aR を細胞膜に発現していることをフローサイトメトリーで確認した。

- 3) C5a による癌細胞の運動性活発化：HuCCT1/C5aR 細胞を C5a 100nM で培養すると、アクチンフィラメントの凝集がおり、30 分で filopodia、60 分で膜のラフリングが形成され、形も多角形から紡錘形に変化した。細胞塊はばらけてフリーセルになる傾向が認められた。一方、C5aR/mock ではこの様な変化はめられなかった。細胞の動きを顕微鏡下で time-laps 撮影して 24 時間トレースすると、HuCCT1/C5aR は C5a 10nM および 100 nM 刺激で各々 2.4 倍と 3 倍の動きが観察された (図 2)。HuCCT1/mock では C5a 刺激後も運動性に変化はみられなかった。

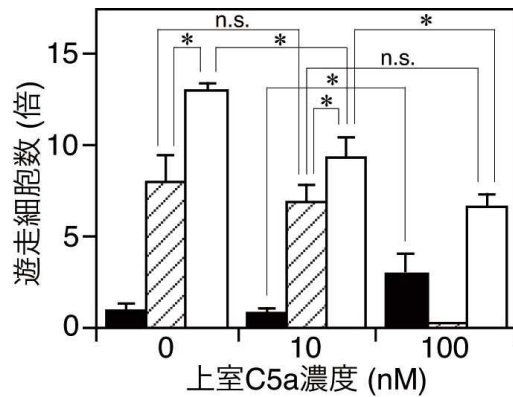
図 2 Time-laps による C5a 癌運動測定



白丸と黒丸は各々 HuCCT1/C5aR と HuCCT1/mock を示す。* < 0.01, n. s. : 有意差なし (n = 6)

- 4) C5a による癌細胞浸潤亢進 *in vitro*: マトリゲルチャンバーで癌細胞の浸潤を測定すると、C5a は濃度に依存して 100 nM では MEC と HuCCT1/C5aR の浸潤を各々 3.5 および 13 倍亢進した。この C5a 作用は C5aR を介し MMP 阻害剤 GM6001 5μM でほぼ完全に抑制された。興味あることに、C5a で刺激された癌細胞は洗浄して C5a がなくなっても浸潤が亢進した。チェッカーボード解析で C5a の作用を調べると、正の濃度勾配がない場合でも C5a の存在によって癌細胞の浸潤が亢進することが明らかとなった(図 3)。この結果は、C5a の癌細胞浸潤亢進作用にはケモタキシスだけでなくランダムロコモーションの亢進も重要であることを示唆する。

図 3 C5a 癌浸潤亢進チェッカーボード解析



黒、斜線、白の棒は各々下室の C5a 濃度 0、10、100nM を示す。* < 0.01, n. s. : 有意差なし (n = 3)

- 5) C5a による癌細胞 MMP 分泌亢進: C5a 刺激による癌細胞 MMP 分泌を MMP array で測定すると、HuCCT1/C5aR では MMP-8 と-10、MEC では MMP-2、-3、-9、-10、-13 が有意に分泌亢進した(表 1)。この作用は C5aR 拮抗剤 W-54011 0.1 μM でほぼ完全に消失し、また各々の MMP に特異的な阻害剤を共存させると MMP-8 阻害剤(0.1 μM)のみが C5a による MEC 細胞浸潤亢進を抑制した。

表 1 MEC 細胞 MMP 分泌量(平均値)

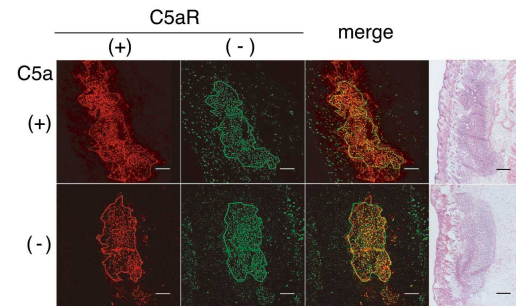
MMP	C5a(-)	C5a(+)	Ratio
1	149, 332. 6	*291, 140. 4	1. 95
2	32. 5	116. 9	3. 59
3	26. 8	*134. 7	5. 03
8	20. 1	74. 9	3. 72
9	<0. 1	*12. 3	-
10	857. 6	*9, 301. 4	10. 84
13	359. 2	*1, 367. 3	3. 80

C5a 100 nM 刺激後 24 時間、単位 pg/ml、

* < 0.01 (n = 4)

- 6) C5a による癌細胞浸潤亢進 *in vivo*: C5a による癌細胞浸潤亢進作用を動物実験で調べた。HuCCT1/C5aR と HuCCT1/mock を赤色と緑色で別々にラベルした後、100 nM の C5a で 12 時間刺激した。洗浄後混合してヌードマウスに皮内注射し、24、48 時間後に皮膚を採取して凍結切片を作製した。蛍光顕微鏡で癌細胞の広がりを観察すると、C5a で刺激した場合のみ HuCCT1/C5aR が HuCCT1/mock より広く浸潤し、48 時間後には 1.8 倍広い範囲に分布した(図 4; scale bar 300 μm)。

図 4 C5a による皮膚移植癌浸潤亢進



癌移植組織の蛍光写真で右側端は相当部の HE 染色の写真。

- 7) 癌細胞による C5a 産生: 癌細胞を C5 添加培養液で 24 時間培養すると、免疫ブロッキングにより C5a が検出された。程度の差はあるが胆管癌と大腸癌株各々 4 種すべてで認められた。MEC では 2 時間から C5a が検出された。HuCCT1/mock からは 6 時間から MEC より多くの C5a が産生された。両癌細胞の培養液に C5 を添加しても C5a が産生されないので、細胞膜のプロテアーゼによる C5a 産生が推定された。C5 存在下で癌細胞を培養した培養液は癌細胞の浸潤を亢進し、この作用は抗 C5a 抗体によって完全に消失した。各種プロテアーゼインヒビターを共存させると、アプロチニンでのみ C5a 産生が減少した。さらに、furin 様プロテアーゼのインヒビター decanoyl-Arg-Val-Lys-Arg クロロメチルケトンによって強い産生抑制がみられたことから、癌細胞膜の furin 様セリンプロテアーゼによって C5a が産生されていることが示唆された。リコンビナント furin は C5 から C5a を遊離した。HuCCT1/mock あるいは MEC とヒト非動化血漿中で培養すると、C5a の遊離がみられた。以上の結果から、癌細胞は細胞膜上の furin 様プロテアーゼによって血漿中の C5 から C5a を遊離し、浸潤を亢進する C5a-C5aR 系による自己活性化機構の存在が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計5件)

1. Nitta, H., Wada, Y., Kawano, Y., Murakami, Y., Irie, A., Taniguchi, K., Kikuchi, K., Yamada, G., Suzuki, K., Honda, J., Wilson-Morifuji, M., Araki, N., Eto, M., Baba, H., & Imamura, T. Enhancement of human cancer cell motility and invasiveness by anaphylatoxin C5a via aberrantly expressed C5a-receptor (CD88). **Clin. Cancer Res.** in press 査読有
2. Wada, Y., Uchiba, M., Kawano, Y., Kai, N., Takahashi, W., Honda, J., Tanoue, K., Maeda, Y., Murakami, Y., Eto, M., & Imamura, T. Severe bleeding tendency caused by excessive fibrinolysis with disseminated intravascular coagulation in a prostate cancer patient: a case report. **J. Med. Case Report** 6: 378, 2012, 査読有
3. Murakami, Y., Wada, Y., Kobayashi, H., Hasegawa, M., Okamoto, K., Eto, M., & Imamura, T. The tail nick augments *Aeromonas sobria* serine protease (ASP) activity in plasma through retarding inhibition by α_2 -macroglobulin. **FEBS Lett.** 586: 3613-3617, 2012, 査読有
4. Murakami, Y., Wada, Y., Kobayashi, H., Irie, A., Hasegawa, M., Yamanaka, H., Okamoto, K., Eto, M., & Imamura, T. Inhibition of *Aeromonas sobria* serine protease (ASP) by α_2 -macroglobulin. **Biol. Chem.** 393: 1193-1200, 2012, 査読有
5. Ohbayashi, T., Irie, A., Murakami, Y., Nowak, M., Potempa, J., Nishimura, Y., Shinohara, M., & Imamura, T. Degradation of fibrinogen and collagen by staphopains, cysteine proteases released from *Staphylococcus aureus*. **Microbiology** 157: 786-792, 2011, 査読有

[学会発表] (計25件)

1. 前田喜寛, 和田孝浩, 河野吉昭, 菊池健, 高橋渡, 本多次朗, 田上憲一郎, 仲西寿朗, 谷川史城, 中村圭輔, 矢津田旬二, 今村隆寿, 江藤正俊: 転移性腎細胞癌における C5a 受容体の発現および生物学的意義について. 第22回泌尿器分子・細胞研究会, 平成25年3月8-9日, ホテル日航高知旭ロイヤル(高知市)
2. Kitamoto, Y., Kitamura, H., Sugai, H., Taguma, Y., Imamura, T., & Yorinaka, H.: Urine of AKI patients promotes metanephrotic cell growth and recovery of

renal function after ischemic-reperfusion injury in mouse. 2012 Annual Meeting of The American Society for Cell Biology. December 15-19, 2012, The Moscone Center (San Francisco, CA, USA)

3. Imamura, T., Murakami, Y., Wada, Y., Kawano, Y., & Nitta, H.: Anaphylatoxin C5a enhances human cancer cell motility and invasiveness via aberrantly expressed C5a-receptor (CD88) 2012 Annual Meeting of The American Society for Cell Biology. December 15-19, 2012, The Moscone Center (San Francisco, CA, USA)

4. 北本康則, 北村, 洋, 菅井久子, 田熊淑男, 今村隆寿, 駒場秀春, 頼仲方一: AKI 患者尿中の腎傷害回復促進活性. 第59回日本臨床検査医学会学術総会, 平成24年11月29-12月2日, 京都国際会館(京都市).

5. Maeda, Y., Wada, Y., Kawano, Y., Kikuchi, K., Takahashi, W., Honda, J., Nakanishi, J., Yatsuda, J., Murakami, Y., Imamura, T., & Eto, M.: Frequent expression of C5aR in metastatic renal cell carcinoma. 32th SIU Congress 2012 September 30-October 4, 2012, 福岡国際会議場(福岡市).

6. 大林武久, 今村隆寿, 入江厚, 村上洋嗣, 篠原正徳: 黄色ブドウ球菌プロテアーゼ・スタホパインのフィブリノゲンとコラーゲン分解作用. 第57回日本口腔外科学会総会・学術大会, 平成24年10月19-21日, パシフィコ横浜(横浜市).

7. Maeda, Y., Wada, Y., Kawano, Y., Kikuchi, K., Takahashi, W., Honda, J., Nakanishi, J., Yatsuda, J., Murakami, Y., Imamura, T., & Eto, M.: Aberrant expression of C5aR in metastatic renal cell carcinoma. The 29th Japan-Korea Urological Congress, 平成24年9月14-15日, 城山観光ホテル(鹿児島市).

8. 今村隆寿, 村上洋嗣, 小林秀丈, 長谷川慎: 血漿中での細菌プロテアーゼ- α_2 -マクログロブリン複合体形成の測定.- Fluorescence Correlation Spectroscopy (FCS). 第17回日本病態プロテアーゼ学会学術集会, 平成24年8月10-11日, オークラクトシティ浜松(静岡県浜松市).

9. 北本康則, 北村洋, 菅井久子, 田熊淑男, 今村隆寿, 頼仲方一: AKI 患者尿中の腎傷害回復促進活性-胎仔腎器官培養と動物モデルを用いた解析. 第55回日本腎臓学会学術総会. 平成24年6月1-3日, パシフィコ横浜(横浜市).

10. Maeda, Y., Wada, Y., Kawano, Y., Kikuchi, K., Takahashi, W., Honda, J., Nakanishi, J., Imamura, T., & Eto, M.: Abberant expression C5aR in metastatic renal cell carcinoma. 107th American Urological Association(AUA) Annual Meeting. May

19-23, 2012, Georgia World Congress Center (Atlanta, USA) .

11. Nitta, H., Imamura, T., & Baba, H. : Enhancement of human cancer cell migration and invasion by anaphylatoxin C5a via aberrantly expressed C5a-receptor. Digestive Disease Week (DDW) 2012 May 19-22, San Diego Convention Center (San Diego, USA) .

12. 今村隆寿, 村上洋嗣, 新田英利: 癌細胞のアナフィラトキシン C5a 受容体発現と C5a による癌細胞運動性活性化および浸潤亢進. 第 101 回日本病理学会総会. 平成 24 年 4 月 26-28 日, 京王プラザホテル (東京都) .

13. Ohbayashi, T., Irie, A., Murakami, Y., Shinohara, M., Potempa, J., & Imamura, T. : Degradation of fibrinogen and collagen by staphopains: Implications in impaired plasma clotting and tissue destruction caused by Staphylococcus aureus infection. 7th International Symposium of Proteolysis. October 16-20, 2011, ヒルトン・サンディエゴ・リゾート&スパ (サンディエゴ, アメリカ合衆国) .

14. 今村隆寿, 村上洋嗣, 小林秀丈, 岡本敬の介: 切れ目のある Aeromonas sobria セリンプロテアーゼ (ASP) は α 2-MG に抵抗性である. 第 16 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会. 平成 23 年 8 月 26-27 日, 千里ライフサイエンスセンター (大阪府豊中市) .

15. Kitamoto, Y., Arizono, K., Taguma, Y., & Imamura, T. : Thrombinuria as a useful marker for screening & monitoring of crescentic glomerulonephritis. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. July 23-28, 2011, 国際会議場 (Kyoto, Japan) .

16. 今村隆寿, 大林武久, 村上洋嗣: 黄色ブドウ球菌病原因子 staphopains の病原作用解析-フィブリノゲンおよびコラーゲン分解作用. 第 100 回日本病理学会総会, 平成 23 年 4 月 28-30 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) .

17. 今村隆寿, 新田英利, 小林秀丈, 岡本敬の介: Aeromonas sobria セリンプロテアーゼ (ASP) のフィブリノゲン分解による血漿凝固能低下誘導. 第 15 回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター学会, 平成 22 年 8 月 20-21 日, 千里ライフサイエンスセンター (大阪市) .

18. 今村隆寿, 新田英利, 和田孝浩: 癌細胞プロテアーゼのアナフィラトキシン C5a 産生を介した癌自己活性化機構の解析. 第 99 回日本病理学会総会, 平成 22 年 4 月 27-29 日, 京王プラザホテル (東京都) .

[図書] (計 2 件)

1. Imamura, T., & Potempa, J. (2011) Microbial proteases: Relevance to the inflammatory response. In: **Proteases and their receptors in inflammation** (Vergnolle, N., and Chignaud, M., eds), pp. 275-290, Springer, Basel, Switzerland.
2. 今村隆寿 凝固炎症反応と病理組織. 特集: 明解 DIC のすべて -基礎と診療の最前線- **救急・集中治療** 22 巻 11-12 号 編集: 丸藤哲, p1140-1144, 2010 総合医学社.

[総説] (計 5 件)

1. 今村隆寿: 凝固炎症反応の病理組織 Thrombosis Medicine 2013 印刷中
2. 和田孝浩, 今村隆寿, 高橋渡, 河野吉昭, 本多次朗, 田上憲一郎, 仲西寿朗, 谷川史城, 前田喜寛, 中村圭輔, 江藤正俊, 桑原朋広: 進行性腎盂尿管癌の臨床において手術に役立つ腎盂尿管の解剖 (Gerota 筋膜). 泌尿器外科 25: 667-672, 2012.
3. 今村隆寿: 凝固炎症反応関連の病理学 Coagulation & Inflammation 6(2): 6-14, 2012.
4. 今村隆寿: 凝固反応: 感染・炎症の病態と制御-細菌と好中球プロテアーゼ- 日本血栓止血学会誌 23: 268-285, 2012.
5. 内場光浩, 畑裕之, 今村隆寿, 安東由喜雄: AL-アミロイドーシスと線溶. 血栓止血学会誌 21: 9-15, 2010.

[その他]

ホームページ等

<http://www.kumamoto-u.ac.jp/seeds/seeds/61580016/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今村 隆寿 (IMAMURA TAKAHISA)
熊本大学・大学院医学薬学研究部・
分子病理学分野・准教授
研究者番号: 20176499

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

西野 憲和 (NISHINO NORIKAZU)
九州工業大学・生命体工学研究科・教授
研究者番号: 40145165

入江 厚 (IRIE ATSUSHI)

熊本大学・生命科学研究部・准教授
研究者番号: 30250343