

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：35308

研究種目：基盤研究(A) (海外学術調査)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01690

研究課題名(和文) 災害・熱帯感染症においてマトリセルラー蛋白が普遍的重症度マーカーであることの確立

研究課題名(英文) Matricellular proteins as severity markers for disaster or tropical infectious diseases

研究代表者

服部 俊夫 (Hattori, Toshio)

吉備国際大学・保健医療福祉学部・教授

研究者番号：30172935

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 25,300,000円

研究成果の概要(和文)：災害熱帯感染症のバイオマーカーとしてのガレクチン9とオステオポンチンに関して、主に研究者が主張しているように分解型と全長型でエイズ・結核の重症度マーカーとなりうることをフィリピンの国立感染症病院であるサンラザロ病院及びインドの国立エイズ研究所との共同研究で独立に研究を行った。両研究ともに分解型のガレクチン9の上昇が最も良い指標であることを明らかにし、論文化した。レプトスピロシスにおいては、オステオポンチンの上昇が腎臓機能異常をよく反映した。またCOVID-19感染症においてはガレクチン9とオステオポンチン共に全長型よりも分解型が通常使用される重症度マーカー、呼吸機能とよく相関していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

災害熱帯感染症において、オステオポンチンとガレクチン9の切断型が疾患の重症度を反映することを明らかにした。解析した疾患は感染症そのものが社会や経済にインパクトを与える、エイズと結核の合併症であり、付随的にエイズと結核の単独感染症も検索できた。特にエイズ患者が急増するマニラ及び世界の結核患者を抱えるインドとの共同研究ができたことは、大きな意義を持つ。続いて水害により世界的な増加が懸念されているレプトスピロシスにおいてもその予後に重要な腎機能のマーカーを明らかにできた。さらに最大の災害感染症において切断型を重症度マーカーであることを明らかにできたことは極めて重要な社会的意義を持つと思われる。

研究成果の概要(英文)：We have attempted to clarify if full length and/or cleaved form of galectin-9 and osteopontin could be used as bio markers of disaster related tropical infectious diseases. In collaboration with San Lazaro Hospital at Manila in Philippines and National AIDS research Institute at Pune India, we have studied patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS), tuberculosis (TB) and AIDS/TB and measured all 4 forms in using enzyme linked immuno-sorbent assay. The results clearly showed that the cleaved form of galectin-9 reflect the diseases severity very well and the results were published independently. We also reported that osteopontin could reflect kidney dysfunction of leptospirosis. Furthermore, it was clarified that the cleaved form of these proteins reflect disease severity in COVID-19 infection.

研究分野：感染症内科学

キーワード：災害感染症 熱帯感染症 ガレクチン9 オステオポンチン エイズ 結核 レプトスピロシス COVID-19 バイオマーカー

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

デング熱とマラリアは世界で各々1億人、および2億人の感染者が存在し、後者は200万人の死亡者が報告されている蚊媒介感染症であり、自然に直接曝された際の災害感染症でもある。既にこれらの患者血漿を用いて、そのバイオマーカーとして、マトリセルラー蛋白(MCP)であるガレクン9(Gal-9)やオステオポンチン(OPN)が重要であることを世界に先駆けて明らかにしてきた。これらは互いに相反する作用をもち、たとえばTh1細胞のapoptosisに対してOPNは阻害し、Gal-9は促進する。このようにMCPは免疫調節因子としても重要で、その発現調節不全は感染症の増悪・慢性化に密接に関与していると考えられる。最近になってGal-9とその受容体であるTim-3は免疫チェックポイント因子として注目されている。またOPNはCD8細胞のCD44を介して免疫チェックポイント分子として作用することも知られ、癌免疫の重要な標的になっている。我々は既に各種の感染症においてGal-9及びOPNの血漿動態が病態と相関し、重症度と相関することを明らかにしており、この研究をさらに追及・発展することで、より良い診断法の確立、疾患のメカニズムの解明および将来の治療ターゲット分子発見にも貢献できると思われる。一方で社会に甚大な影響を与える感染症そのものが災害である疾患として、エイズ・結核が挙げられる。我が国では症例数が少ないのでインドおよびフィリピンにおいて、国際共同研究を行う。フィリピンのサンラザロ病院と吉備国際大学は学术交流協定を結びこの研究について、倫理委員会に申請し、受理された。サンラザロ病院にはSTD AIDS Cooperative Central Laboratoryが付属していて、血液のサンプルの取り扱い、検査体制が整っている。また以前より共同研究をして、デング熱におけるGal-9とOPNの重要性を指摘できた。さらに遺伝子診断の実証化に同じくマニラにあるセントルークス病院の協力も得られた。

2. 研究の目的

以上の背景に基づいて、最も代表的な災害感染症であるレプトスピロシスとデング熱においてGal-9とOPNの血漿中の値を検討する。さらに研究の後半においては我々の開発したキットを用いて、全長型と分解型のGal-9とOPNの血漿中の値をマニラのサンラザロ病院のエイズ、結核、エイズ結核を用いて測定する。また近年発生したパンデミック感染症であるCOVID-19においても全長型、分解型のGal-9、OPNの測定を行い、その病態との関連を検索し、重症化マーカーであるかを明らかにする。さらに、Gal-9、OPNの分解型が血中に多量に存在していることが明らかになってきたので、全長型の生物活性が血漿中においても維持されるツールとして、ウイルスや細胞蛋白由来RNAの存在するExosome中に全長型が封埋される可能性を検証する。これらより分解されやすいMCPがExosomeの中で分解されずに存在し、標的細胞に届く可能性を追求する。それらによりバイオマーカーとしての測定条件を再考する。またMCPは炎症・感染の際に普遍的に存在し、細胞受容体、プロテアーゼなどの機能的蛋白と結合するのでその分解型がどのプロテアーゼで産生されるかを可及的に解析し、治療薬の開発を目指す。同時にこれらの感染症は資源の乏しい国に発生するので、診断を容易に行えるPoint of care testも開発する。紙に印字したDNAを使用したデングウイルスのLateral Flow Assay(STH-PAS)の有用性を確認する。さらにこれらの疾患の治療を目的として、Gal-9、OPNのinhibitorを開発する。その候補としてOPNの転写活性を抑制することをすでに明らかにしている、Brefelamide由来化合物を用いる。

3. 研究の方法

Gal-9を測定するのによく用いられている市販のR&D SystemsのELISA(RDS ELISA)はGal-9分解産物に過剰反応するため定量には無用だが疾患の重症度をより良く反映する可能性が示唆された。そこでモノクローナル抗体をスクリーニングし、RDS ELISAと同様のELISA(GalP2 ELISA)を作製し、今後の解析に使用する。OPNについては既に全長型と分解型を測定するキットの特性化を終了しているのでこれを使用する。

またExosomeの単離は、OPNを大量に産生することをすでに明らかにしているTHP-1細胞を用いる。THP-1細胞をPMAで刺激し、マクロファージに分化させ、さらにTLR4をLPSで刺激して、その培養上清よりExosomeをEXO-Prepを用いて単離する。Exosomeの同定はqNanoを用いて、Tunable resistive pulse sensingでそのサイズと数を同定する。単離したExosome中の全長型と分解型のOPNをELISAとWestern blotで解析する。

フィリピンのセントルークス病院と共同で、STH-PASデング熱ウイルス検査キットの現場実証試験の実施を支援し、その実証化を促進し、簡便なデングウイルス診断法を開発する。

我が国では十分な症例の検討ができない、感染症そのものが災害であるとして、提唱しているエイズ結核の研究のために、フィリピンの国立感染症研究所であるサンラザロ病院、およびインドの国立エイズ研究所と国際共同研究を行い、HIV感染者、結核感染者及びエイズ・結核患者を同時に解析し、それぞれの蛋白がどの病態をよりよく反映するかを明らかにする。

また 2020 年にパンデミック感染症として出現した、COVID-19 については、仙台市立病院との共同研究を迅速に構築できた。入院加療中の COVID-19 感染者の経時的に得た血漿の Gal-9、OPN と他の炎症マーカー・臨床検査データを得て、それらの診断有用性を ROC 解析で明らかにし、またその相関を解析し、どの分子が最も診断と重症度に関与するかを明らかにする。さらに特にサイトカインストームの治療薬として知られる、トシリズマブ(TCZ)で治療した患者において、全長型と分解型の動態を解析することにより、TCZ が STAT3 を介してプロテアーゼの活性に影響を与えている可能性を追求する。この研究はデング熱、マラリア、レプトスピロシスなどの熱帯感染症の重症型でも見られるサイトカインストームへの予防、診断、治療にも応用されると思われる。

4. 研究成果

- (1) Gal-9 イムノクロマトキット作製のための抗体探索とキットの試作を行った。また血清・血漿中の Gal-9 濃度は健康人においても報告によって数十倍の差がある。この原因を解明し正しい Gal-9 濃度を定量した。続いて Gal-9 の全長型のみを測定する測定系以外に、分解産物(NCRD)を含んだ蛋白の測定系も作成できたので、これらのサンプルを用いてどの蛋白が病態をより反映するかを明らかにできる。
- (2) マニラのセントルークス病院における STH-PAS のデング診断に関する、臨床研究で、STH-PAS と Real time PCR の比較研究を行い、感度・特異度ともに STH-PAS がより優れていることを明らかにし実証化に成功した。
- (3) OPN の inhibitor である Brefelamide の新規化合物がより低濃度(1 μ M)で PMA-THP-1 細胞の全長型と分解型 OPN の産生を抑制した。さらにルミネックスアッセイにより、インターロイキン β や Tumor necrosis factor α 、及び Gal-9 も抑制することより新たな抗炎症物質であることを提唱した。同時に免疫チェックポイント分子の発現も抑制することから、特許申請を行った。さらにこの誘導体はデング熱ウイルスの増殖を抑制した。
- (4) マクロファージ由来細胞である THP-1 細胞を LPS で刺激した細胞培養情勢から exosome を分離し、exosome 中にはより多くの全長型が存在することを明らかにし、分解されやすい MCP 蛋白の代表である OPN が標的細胞に exosome により届けられる可能性を指摘した(図1, 図2)。
- (5) 災害感染症の代表であるレプトスピロシス患者血漿 112 検体を解析すると、全長型 Gal-9 と OPN は有意に上昇していた。その中で腎機能の指標であるクレアチニンやシスタチン C の高い群では OPN がこれらのマーカーの低い群より有意な上昇が認められ、レプトスピロシスの腎臓機能異常を OPN がよく反映することを示した。またこの疾患では全長型 OPN と Gal-9 が逆相関し、これら二つの MCP を同時に測定することにより、病態の特異性がより明らかになることを示唆できた。
- (6) インドのマハラシュトラ州にある Pune 市に存在する、National AIDS Research Institute においてエイズ・結核患者における MCP 蛋白の測定を行い、OPN はエイズ・結核と結核では有意差はなかったが、Gal-9 はエイズ・結核では結核にくらべ、優位に高値であることを示した。また HIV 感染症の病態(ウイルス量、CD4 細胞数)とも Gal-9 が相関した。さらに OPN は重症型の結核患者において軽症型より有意に高かった。この研究は Gal-9 と OPN が治療あるいは副作用発現のマーカーとなる可能性を指摘して、現在 JICA の草の根事業でその実証化をインドで行っている。
- (7) フィリピンの国立感染症病院サンラザロ病院との共同研究では 24 人のエイズ患者 49 人の結核患者 33 人のエイズ結核患者において、Gal-9 と OPN の分解型と全長型それぞれ計 4 種類と 38 種類の免疫因子を測定した。統計解析においてどの因子が結核とエイズあるいはエイズ結核を分別できるかを解析すると分解型 Gal-9 が最も高い能力を示した。またエイズ患者の死亡例の検討では、死亡に関与する 4 種の因子のうち二つが分解型と全長型の Gal-9 であり、重症度マーカーであることを明らかにした。
- (8) 仙台市立病院の新型コロナウイルス患者においては、Gal-9 と OPN の分解型と全長型それぞれ計 4 種類と臨床で用いられる様々な重症度マーカーを測定した。これらのいずれの蛋白は軽症者でも肺炎合併患者でも正常人にくらべ上昇していたが、肺炎患者がより高値を示した(図3)。また ROC 解析では肺炎患者と軽症者を区別する能力は CRP に準じて分解型 Gal-9(Tr-Gal9)が高かった(表1)。これらの患者は TCZ 投与により軽快した。その過程で分解型 OPN は低下するものの全長型 OPN は低下しないことより TCZ 依存性プロテアーゼが病態に関与し、OPN の分解に関わる可能性を世界に先駆けて指摘できた。
- (9) 静岡県の主催する災害感染症セミナーに企画者として関与し、災害感染症のマーカーとしての Gal-9 と OPN を紹介した。てその成果を発表した。また高梁市においてもマトリセルラー蛋白研究会、災害・熱帯感染症セミナーを開催し、国際共同研究を促進できた。

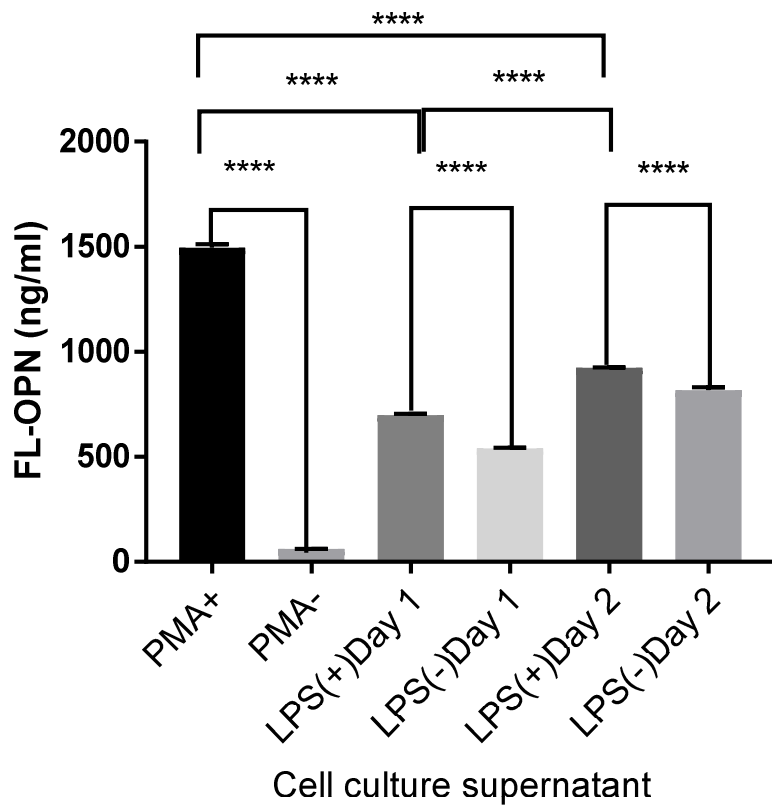


図1 Exosome 中の全長型 OPN (FL-OPN)は LPS で有意に産生が増加する。

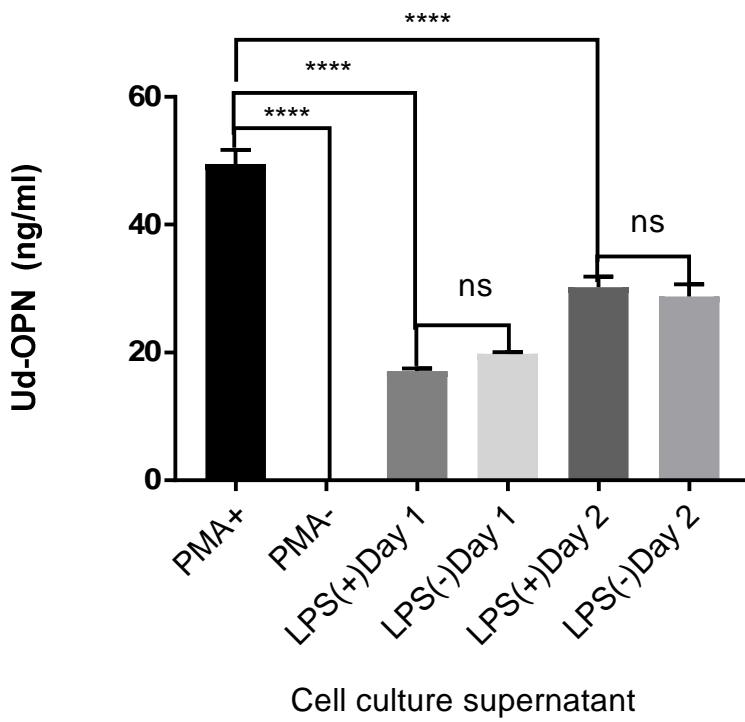


図2 Exosome 中の分解型 OPN (Ud-OPN)の産生は LPS で増加は見られない。

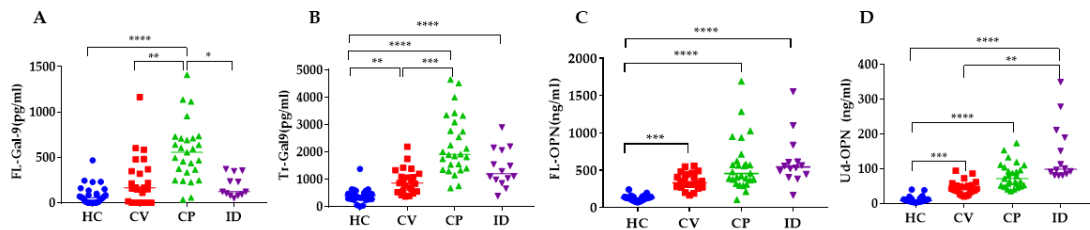


図3 COVID-19 感染者の全長型 (FL-Gal9, FL-OPN)と分解型 (Tr-Gal9, Ud-OPN)の血漿の値
 HC; 正常人 CV ; COVID-19 感染軽症者 CP ; COVID-19 肺炎患者 ID ; COVID-19 以外の
 感染症

表1 COVID-19 感染軽症者 (CV) と COVID-19 肺炎患者(CP)の ROC 解析

	Biomarker	Threshold	Specificity	Sensitivity	Accuracy	NPV	PPV	Youden
	Tr-Gal9	1250	0.78	0.88	0.83	0.86	0.81	1.66
	FL-Gal9	222	0.65	0.92	0.79	0.88	0.74	1.57
	Ud-OPN	52.7	0.78	0.72	0.75	0.72	0.78	1.50
	FL-OPN	558	1.0	0.4	0.69	0.61	1.00	1.40
	CRP	0.53	0.96	0.88	0.92	0.88	0.96	1.84
	sII-2R	724	0.95	0.50	0.72	0.64	0.92	1.45
CV vs CP	Ferritin	293	0.91	0.75	0.83	0.77	0.90	1.66
	D-dimer	0.57	0.55	0.88	0.72	0.80	0.69	1.43
	B2M	562	0.95	0.50	0.71	0.63	0.92	1.45
	SpO ₂	96.5	0.78	0.64	0.71	0.67	0.76	1.42
	S/F	460	0.78	0.64	0.71	0.67	0.76	1.42
	Creatinine	1.09	1.00	0.32	0.65	0.58	1.00	1.32
	Lymphocytes	1246	0.77	0.63	0.70	0.65	0.75	1.40

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Teshigawara K, Nagai S, Bai G, Okubo Y, Chagan-Yasutan H, Hattori T	4. 巻 1-13
2. 論文標題 Successful Amplified-Natural-Killer Cell (ANK) Therapy Administered to a Patient with Smoldering Adult T-Cell Leukemia in Acute Crisis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reports	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/reports1020013	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 Niki T, Fujita K, Rosen H, Hirashima M, Masaki T, Hattori T, Hoshino K.	4. 巻 50
2. 論文標題 Plasma Galectin-9 Concentrations in Normal and Diseased Conditions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Physiol Biochem	6. 最初と最後の頁 1856-1868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000494866	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 Veni R. Liles, Lady-Anne S. Pangilinan, Maria Luisa G. Daroy, Maria Terrese A. Dimamay, Rachel S. Reyes, Mick Kelvin Bulusan, Mark Pierre S. Dimamay, Paolo Antonio S. Luna, Abigail Mercado, Gaowa Bai, Haorile Chagan-Yasutan, Yutaka Takarada, Mitsuo Kawase, and Toshio Hattori	4. 巻 38
2. 論文標題 Evaluation of a Rapid Diagnostic Test for Detection of Dengue Infection Using Single-Tag Hybridization Chromatographic Printed Array Strip Format	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Clin Microbiol Infect Dis.	6. 最初と最後の頁 515-521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10096-018-03453-3	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 服部俊夫, 勅使河原計介, 浩 日勒	4. 巻 28
2. 論文標題 成人T細胞白血病 (ATL) の免疫学的特性に基づく治療法の開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 血液フロンティア	6. 最初と最後の頁 1762-1767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20837/52018121762	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 Vincent JP, Komaki-Yasuda K, Iwagami M, Kawai S, Kano S	4. 巻 17
2. 論文標題 Combination of PURE-DNA extraction and LAMP-DNA amplification methods for accurate malaria diagnosis on dried blood spots	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Malar J	6. 最初と最後の頁 373 -379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12936-018-2527-7	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 Colomb F, Giron LB, Premeaux TA, Mitchell BI, Niki T, Papasavvas E, Montaner LJ, Ndhlovu LC, Abdel-Mohsen M	4. 巻 10
2. 論文標題 Galectin-9 Mediates HIV Transcription by Inducing TCR-Dependent ERK Signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 267-278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.00267	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 Lhuillier C, Barjon C, Baloche V, Niki T, Gelin A, Mustapha R, Claer L, Hoos S, Chiba Y, Ueno M, Hirashima M, Wei M, Morales O, Raynal B, Delhem N, Dellis O, Busson P	4. 巻 13
2. 論文標題 Characterization of neutralizing antibodies reacting with the 213-224 amino-acid segment of human galectin-9	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 1 - 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0202512	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 Tracey Elizabeth Claire Jones-Konneh, Tomomi Suda, Hiroyuki Sasaki, Shinichi Egawa	4. 巻 245
2. 論文標題 Agent-Based Modeling and Simulation of Nosocomial Infection among Healthcare Workers during Ebola Virus Disease Outbreak in Sierra Leone	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tohoku J Exp Med	6. 最初と最後の頁 231-238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.245.231	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 Pascapurnama DN, Labayo HK, Dapat I, Nagarajegowda DD, Zhao J, Zhang J, Yamada O, Kikuchi H, Egawa S, Oshima Y, Chagan-Yasutan H, Hattori T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Induction of Osteopontin by Dengue Virus-3 Infection in THP-1 Cells: Inhibition of the Synthesis by Brefelamide and Its Derivative.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front Microbio	6. 最初と最後の頁 344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2017.00521	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 Dapat IC, Pascapurnama DN, Iwasaki H, Labayo HK, Chagan-Yasutan H, Egawa S, Hattori T	4. 巻 18
2. 論文標題 Secretion of Galectin-9 as a DAMP during Dengue Virus Infection in THP-1 Cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	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/ijms18081644	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 Bai G, Motoda H, Ozuru R, Chagan-Yasutan H, Hattori T, Matsuba T	4. 巻 19
2. 論文標題 Synthesis of a Cleaved Form of Osteopontin by THP-1 Cells and Its Alteration by Phorbol 12-Myristate 13-Acetate and BCG Infection.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	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/ijms19020418	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 SahBandar IN, Samonte G, Telan E, Siripong N, Belcaid M, Schanzenbach D, Leano S, Chagan-Yasutan H, Hattori T, Shikuma CM, Ndhlovu LC.	4. 巻 33
2. 論文標題 Ultra-Deep Sequencing Analysis on HIV Drug-Resistance-Associated Mutations Among HIV-Infected Individuals: First Report from the Philippines.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 AIDS Res Hum Retroviruses	6. 最初と最後の頁 1099-1106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/AID.2016.0151	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 Zhao Jingge, Shiratori Beata, Chagan-Yasutan Haorile, Matsumoto Makoto, Niki Toshiro, Tanaka Michinori, Takahashi Yayoi, Usami Osumu, Ashino Yugo, Hattori Toshio	4. 巻 18
2. 論文標題 Secretion of IFN- Associated with Galectin-9 Production by Pleural Fluid Cells from a Patient with Extrapulmonary Tuberculosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1382 ~ 1382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms18071382	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 Bai Gaowa, Matsuba Takashi, Kikuchi Haruhisa, Chagan-Yasutan Haorile, Motoda Hirotoishi, Ozuru Ryo, Yamada Osamu, Oshima Yoshiteru, Hattori Toshio	4. 巻 75
2. 論文標題 Inhibition of inflammatory-molecule synthesis in THP-1 cells stimulated with phorbol 12-myristate 13-acetate by brefelamide derivatives	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunopharmacology	6. 最初と最後の頁 105831 ~ 105831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.intimp.2019.105831	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 Usami Osamu, Chagan Yasutan Haorile, Hattori Toshio, Ashino Yugo	4. 巻 2
2. 論文標題 Rapid Decline of IFN- Spot-Forming Cells in Pleural Lymphocytes during Treatment in a Patient with Suspected Tuberculosis Pleurisy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reports	6. 最初と最後の頁 27 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/reports2040027	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 Chagan-Yasutan Haorile, Hanan Firmanto, Niki Toshiro, Bai Gaowa, Ashino Yugo, Egawa Shinichi, Telan Elizabeth Freda O., Hattori Toshio	4. 巻 10
2. 論文標題 Plasma Osteopontin Levels is Associated with Biochemical Markers of Kidney Injury in Patients with Leptospirosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 439 ~ 439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10070439	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 Shete Ashwini, Bichare Shubhangi, Pujari Vishwanath, Virkar Rashmi, Thakar Madhuri, Ghatе Manisha, Patil Sandip, Vyakarnam Annapurna, Gangakhedkar Raman, Bai Gaowa, Niki Toshiro, Hattori Toshio	4. 巻 11
2. 論文標題 Elevated Levels of Galectin-9 but Not Osteopontin in HIV and Tuberculosis Infections Indicate Their Roles in Detecting MTB Infection in HIV Infected Individuals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.01685	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 Shete Ashwini, Dhayarkar Sampada, Dhamanage Ashwini, Kulkarni Smita, Ghatе Manisha, Sangle Shashikala, Medhe Uttam, Verma Vinita, Rajan Shobini, Hattori Toshio, Gangakhedkar Raman	4. 巻 17
2. 論文標題 Possible role of plasma Galectin-9 levels as a surrogate marker of viremia in HIV infected patients on antiretroviral therapy in resource-limited settings	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 AIDS Research and Therapy	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) 10.1186/s12981-020-00298-9	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 Ashino Yugo, Chagan-Yasutan Haorile, Hatta Masumitsu, Shirato Yoichi, Kyogoku Yorihiro, Komuro Hanae, Hattori Toshio	4. 巻 3
2. 論文標題 Successful Treatment of a COVID-19 Case with Pneumonia and Renal Injury Using Tocilizumab	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reports	6. 最初と最後の頁 29 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/reports3040029	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 Padilla Shirley T., Niki Toshiro, Furushima Daisuke, Bai Gaowa, Chagan-Yasutan Haorile, Telan Elizabeth Freda, Tactacan-Abrenica Rosario Jessica, Maeda Yosuke, Solante Rontgene, Hattori Toshio	4. 巻 10
2. 論文標題 Plasma Levels of a Cleaved Form of Galectin-9 Are the Most Sensitive Biomarkers of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Tuberculosis Coinfection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1495 ~ 1495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom10111495	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 Bai Gaowa, Matsuba Takashi, Niki Toshiro, Hattori Toshio	4. 巻 21
2. 論文標題 Stimulation of THP-1 Macrophages with LPS Increased the Production of Osteopontin-Encapsulating Exosome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8490 ~ 8490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21228490	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 Iwasaki-Hozumi Hiroko, Chagan-Yasutan Haorile, Ashino Yugo, Hattori Toshio	4. 巻 11
2. 論文標題 Blood Levels of Galectin-9, an Immuno-Regulating Molecule, Reflect the Severity for the Acute and Chronic Infectious Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 430 ~ 430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11030430	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 Bai Gaowa, Furushima Daisuke, Niki Toshiro, Matsuba Takashi, Maeda Yosuke, Takahashi Atsushi, Hattori Toshio, Ashino Yugo	4. 巻 22
2. 論文標題 High Levels of the Cleaved Form of Galectin-9 and Osteopontin in the Plasma Are Associated with Inflammatory Markers That Reflect the Severity of COVID-19 Pneumonia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4978 ~ 4978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22094978	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 Zhang Jing, Yamada Osamu, Kida Shinya, Murase Shinya, Hattori Toshio, Oshima Yoshiteru, Kikuchi Haruhisa	4. 巻 19
2. 論文標題 Downregulation of PD?L1 via amide analogues of brefelamide: Alternatives to antibody?based cancer immunotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental and Therapeutic Medicine	6. 最初と最後の頁 3150 ~ 3158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2020.8553	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 Querol Cano Laia, Tagit Oya, Dolen Yusuf, van Duffelen Anne, Dieltjes Shannon, Buschow Sonja I., Niki Toshio, Hirashima Mitsuomi, Joosten Ben, van den Dries Koen, Cambi Alessandra, Figdor Carl G., van Spruiel Annemiek B.	4. 巻 22
2. 論文標題 Intracellular Galectin-9 Controls Dendritic Cell Function by Maintaining Plasma Membrane Rigidity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 240 ~ 255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.11.019	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 Bertino Pietro, Premeaux Thomas A., Fujita Tsuyoshi, Haun Brien K., Marciel Michael P., Hoffmann Fukun W., Garcia Alan, Yiang Haining, Pastorino Sandra, Carbone Michele, Niki Toshio, Berestecky John, Hoffmann Peter R., Ndhlovu Lishomwa C.	4. 巻 8
2. 論文標題 Targeting the C-terminus of galectin-9 induces mesothelioma apoptosis and M2 macrophage depletion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 OncoImmunology	6. 最初と最後の頁 1601482 ~ 1601482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/2162402X.2019.1601482	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 Madireddi Shraavan, Eun So-Young, Mehta Amit K., Birta Aruna, Zajonc Dirk M., Niki Toshio, Hirashima Mitsuomi, Podack Eckhard R., Schreiber Taylor H., Croft Michael	4. 巻 199
2. 論文標題 Regulatory T Cell-Mediated Suppression of Inflammation Induced by DR3 Signaling Is Dependent on Galectin-9	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 2721 ~ 2728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1700575	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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Toshio Hattori, Gaowa Bai, Hirotooshi Motoda, Takashi Matsuba, Toishiro Niki
2. 発表標題 Detection of degraded form of matricellular proteins in vitro and in vivo
3. 学会等名 JITMM 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白高娃、元田弘敏、服部俊夫、松葉隆司
2. 発表標題 結核感染における意義特にOPNの解析
3. 学会等名 第24回MPO研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白高娃、服部俊夫
2. 発表標題 PMA及びBCG感染THP-1細胞が産生する多様なOPNの性状
3. 学会等名 第92回感染症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshio Hattori, Bai Gaowa, Hitoshi Motoda
2. 発表標題 OPN inhibitors and exosome
3. 学会等名 Diagnosis of tropical infectious disease (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白高娃、元田弘敏、服部俊夫 松葉隆司 山田修 菊地晴久
2. 発表標題 PMA刺激THP-1細胞が産生するOPNの産生を抑制するプレフェラマイド derivative
3. 学会等名 第3回抗酸菌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部俊夫
2. 発表標題 胸水中に高いGalct in-9を認めた結核性胸膜炎の1例
3. 学会等名 日本感染症学会 西日本大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部俊夫
2. 発表標題 感染症研究の中の国際交流
3. 学会等名 吉備国際大学附属研究所シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshio Hattori, Dyshelly Nurkartika Pascapunamab, Isolde C Dapatb, Haorile Chagan-Yasutana and Shinichi Shiichi Egawa
2. 発表標題 Different mode of induction of matricellular proteins (gacelctn-9 and osteopontin) in dengue virus infected THP-1 cells
3. 学会等名 JITMM (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部俊夫
2. 発表標題 THP-1細胞の産生するオステオポンチンの存在様式とその制御
3. 学会等名 第4回抗酸菌研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 服部俊夫
2. 発表標題 フィリピンの感染症病院におけるエイズ結核の実態調査
3. 学会等名 日本国際保健医療学会西日本大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toshio Hattori, Toshiro Niki, Gaowa Bai, Nobuyuki Kobayashi, Takahiro Haruyama and Haruhisa Kikuchi
2. 発表標題 Novel methods to overcome disaster and tropical infectious diseases
3. 学会等名 Sci Tech Infectious diseases 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Shiratori B, Saitoh H, Umme-Ruman S, Zhao J, Chagan-Yasutan H, Usuzawa M,	4. 発行年 2018年
2. 出版社 INTEC	5. 総ページ数 8
3. 書名 Mycobacterium Tuberculosis	

1. 著者名 東北大学災害科学国際研究所	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東北大学出版会	5. 総ページ数 230
3. 書名 東日本大震災からのスタート	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 2. 免疫チェックポイント阻害作用を有するインドール型アルカロイド化合物	発明者 服部俊夫 他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2017/012157	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 PD-L1発現抑制作用を有する新規化合物	発明者 服部俊夫 他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-074077	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

Resrachmap Toshio Hattori https://researchmap.jp/read0013429/
--

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	元田 弘敏 (Motoda Hirotoshi) (30278999)	吉備国際大学・保健医療福祉学部・准教授 (35308)	
研究分担者	仁木 敏朗 (Niki Toshiro) (40558508)	香川大学・医学部・助教 (16201)	
研究分担者	江川 新一 (Egawa Shinichi) (00270679)	東北大学・災害科学国際研究所・教授 (11301)	
研究分担者	川瀬 三雄 (Kawase Mitsuo) (50108057)	東北大学・医工学研究科・教授 (11301)	

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	狩野 繁之 (Kano Shigeyuki) (60233912)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局 等・その他 (82610)	

	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 協力者	チャガン ヤスταν 浩日勒 (Chagan-Yasutan Haorile)	中国 内モンゴル国際医療病院・心身医学分野・中級研究員	
研究 協力者	エリザベス テラン (Telan Elizabeth Fredra O)	フィリピン サンラザロ病院・Department of Laboratoty・ Director	
研究 協力者	シェーテ アシュイニ (Shete Ashwini)	インド国 国立エイズ研究所・Immunology and seroogy・ Scientist D	

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2件

国際研究集会 Global infectious diseases	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 Diagnosis of tropical infectious disease	開催年 2019年～2019年

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		
中国	内モンゴル自治区国際モンゴル 医療病院		
インド	NARI		
フィリピン	セントルークス	サンラザロ病院	
Philippine	Saint Lukes Hospital	San Lazarro Hospital	

共同研究相手国	相手方研究機関			
Thailand	Mahidol University			