

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02578

研究課題名（和文）播種性血管内凝固症候群の病態基盤としての内皮機能異常とLOX-1の意義の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the significance of LOX-1 and endothelial dysfunction as the pathological basis of disseminated intravascular coagulation.

研究代表者

沢村 達也（Sawamura, Tatsuya）

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：30243033

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：播種性血管内凝固症候群（DIC）の病態生理の解明には、DICで特異的に働く凝固促進メカニズムを知ることが必要である。本研究では、LOX-1による凝固促進メカニズムを解明し、DIC治療薬としても利用されているトロンボモジュリンとLOX-1が相反する制御を受けており、凝固-抗凝固バランスをこれらが相互に調節していることを見出した。

さらに、組織特異的LOX-1KOマウスやLOX-1KOラットなどを利用して、動物モデルでLOX-1がDICの病態に関与していることを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

播種性血管内凝固症候群（DIC）は、未だ十分な治療法がなく致死率も高い病態である。それには、DICの病態が十分に解明されていないことが原因としてある。また、DICでは全身性に凝固系が亢進するが、一方で出血傾向も生じるため、単純に抗凝固薬によりコントロールするという戦略が取りにくい。そのため、DICに特有の凝固促進メカニズムを理解し、それを標的とすることが治療法開発には重要である。本研究では、まさにそのような病態生理上の位置で機能するメカニズムを見出し、実際にいくつかの動物モデルでその意義を検証することができた。これにより、未だ十分な治療法がなく致死率も高いDICの治療法への展開が期待される。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the pathophysiology of disseminated intravascular coagulation (DIC), it is necessary to know the coagulation promoting mechanism that works specifically in DIC. In this study, we elucidated the mechanism of coagulation promotion by LOX-1, and thrombomodulin, which is used as a therapeutic agent for DIC, and LOX-1 are controlled in opposition to each other in an animal model of DIC, suggesting the procoagulation-anticoagulation balance is regulated by these molecules. Furthermore, using tissue-specific LOX-1KO mice and LOX-1KO rats, we demonstrated that LOX-1 is involved in the pathology of DIC in animal models.

研究分野：薬理学

キーワード：DIC LOX-1 凝固因子

1. 研究開始当初の背景

播種性血管内凝固症候群 (DIC) は、原因不明かつ致死率の高い病態である。

現象としては、その名のごとく全身性に凝固系が亢進するが、それにもかかわらず出血傾向を生じる複雑な病態である。また、全身性炎症反応症候群 (SIRS) との関連も示唆されるように、炎症と凝固反応との密接な関連性の中で生じる病態だと理解される。

しかし、「なぜそのような病態に陥るか」、すなわち、「なぜ凝固 vs. 抗凝固のバランスが極度に崩れるのか」について、本質的な理解には至っていない。むしろ、明らかに凝固そのものを極端に促進する状況で DIC に陥ることは考えやすく、妊娠合併症などはこの要素が大きい。しかし、DIC に共通してみられる、炎症との強い関連の中での凝固促進メカニズムは解明されたとは言えない。

そのような中で、血管内皮細胞膜上に発現するトロンボモジュリンの可溶性組換え体 (リコモジュリン) が、DIC 治療薬として最近利用されるようになってきた。トロンボモジュリンは、活性化したトロンピンを利用して、プロテイン C を活性化し、活性化プロテイン C が凝固因子の Factor VIII や Factor V を分解することにより、凝固系にネガティブフィードバックをかける。それとともに、DAMPs である HMGB1 の吸着やヒストン H3/H4 の分解を促進して、炎症を抑制することにより効果を発揮していると考えられる。

このような機序によりトロンボモジュリンが効果を発揮することは、逆に言えば、トロンボモジュリンがカウンターバランスとなるようなメカニズムが DIC の発症に重要であることを示唆する。

我々は、動脈硬化の引き金となる「血管内皮の機能異常」を引き起こす分子として、酸化 LDL 受容体 LOX-1 を発見し、研究を継続してきたが、その中で LOX-1 が炎症を伴うような特定の条件下で凝固促進に働くことを見出した。

すなわち、トロンボモジュリンと同じく内皮細胞に発現する LOX-1 が、トロンボモジュリンとまさに逆方向に機能することで DIC を促進する可能性を見出した。このことから、動脈硬化の重要な原因であった『内皮機能不全』が、DIC において、『炎症性凝固反応』を刺激することにより発症促進要因となっている可能性を本研究では追求する。

2. 研究の目的

本研究では、

- ① LOX-1 による凝固促進メカニズムを解明し、
- ② LOX-1 とトロンボモジュリンとによる凝固-抗凝固バランスとその変化メカニズムを解明する。
- ③ さらに、組織特異的 LOX-1KO マウスや LOX-1KO ラットなどを利用して、動物モデルで LOX-1 が DIC の病態に関与していることを証明するとともに、
- ④ 感染性の DIC で重要とされる NETs やヒストンと LOX-1 の関係を明らかにする。

これにより、DIC の病態が LOX-1 の過剰反応を含む内皮機能不全により生じることを明らかにし、未だ十分な治療法がなく致死率も高い DIC の治療法開発につなげたい。

3. 研究の方法

(1) in vitro Factor Xa 活性評価

Xa 基質として、プロテアーゼ活性を持たないプロトロンピン蛋白質 (FII^{S525A}) を調製し実験に用いた。通常、プロトロンピンは Xa により切断され産生されたトロンピンにより自己分解を受けるが、作製した変異体 F2^{S525A} はプロテアーゼ活性を欠失しているため自己分解を引き起こさない。すなわち、この変異体を用いることにより、Xa によって産生されたトロンピンだけを検出・評価できる。実際に、FII^{S525A} がトロンピン切断能を持たないことを発色性トロンピン基質アッセイにより確認した。この F2^{S525A} を Xa 基質とし、カルシウムイオン存在下でプロトロンピン-アッセイ複合体構成因子である PS、Factor Va、Factor Xa と、LOX-1 蛋白質を反応させ、産生したトロンピン量を SDS-PAGE で検出・定量することにより、LOX-1 が Xa 活性に及ぼす影響を評価した。

(2) マウスモデル

雄性 C57BL/6J マウスおよび LOX-1 遺伝子欠損マウス (LOX-1KO) に LPS (Escherichia coli O111:B4, Sigma L3024) を 5 mg/kg BW の用量で腹腔内投与し、LPS 誘発敗血症モデルを作製した。雄性 C57BL/6J マウスおよび LOX-1KO にヒストン (Histone Calf thymus, Sigma H9250) を 50 mg/kg BW の用量で静脈内投与し、ヒストン誘発 DIC モデルを作製した。

上記モデルの血漿 sLOX-1、トロンボモジュリン、トロンピン-アンチトロンピン III 複合体 (TAT)、

肺組織遺伝子発現解析により、LOX-1 とトロンボモジュリンとによる凝固-抗凝固バランスについて検討を行った。

(3) 血管内皮特異的 LOX-1 欠損マウス

floxed LOX-1 マウスを VE-Cadherin-CreER^{T2} マウスと交配することにより、タモキシフェン誘導型の血管内皮特異的 LOX-1 遺伝子欠損マウスを樹立した。タモキシフェン 2 mg/body を 5 日間連続投与し、3 週間後に LPS 投与モデルに用いた。このとき、単離した血管内皮細胞と平滑筋細胞のゲノム DNA を PCR で解析したところ、確かにゲノム上の目的の配列が内皮特異的に欠失していることを確認した。さらに内皮の LOX-1 遺伝子発現が 20%以下に低下していることを qRT-PCR により確認した。

4. 研究成果

① LOX-1 による凝固促進メカニズム

プロトロンビナーゼ複合体に LOX-1 を添加することにより、Xa 依存性のトロンビン産生が促進した (図 1)。LOX-1 と相同性の高い Dectin-1 ではこのような効果は認められなかった。また、この反応は、LOX-1 中和抗体や Xa 阻害薬であるリバーロキサパンで阻害された。すなわち、LOX-1 はプロトロンビナーゼ複合体に作用し、Xa 活性を促進することが明らかとなった。

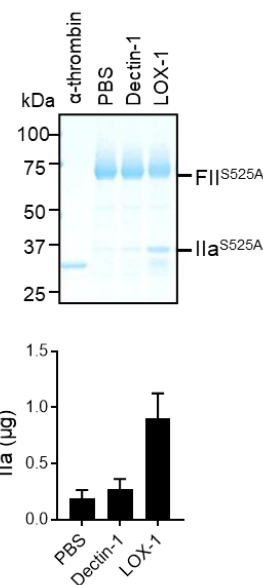


図 1. *in vitro* Factor Xa 活性評価 (n=3)

② LOX-1 とトロンボモジュリンとによる凝固-抗凝固バランスとその変化メカニズム

LPS 投与モデルでは、正常マウスに比べ、LPS 投与 1 時間後には血漿中の sLOX-1 の増加、トロンボモジュリン分解産物の増加が認められた (図 2)。一方、肺組織遺伝子発現を調べると、LPS 投与 1 時間後～3 時間後に LOX-1 発現は顕著に亢進し、トロンボモジュリン発現は減少していた (図 3)。また野生型マウスでは LPS 投与により血小板数減少と血漿トロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT) 増加が認められ、LOX-1KO ではその反応は抑制されていた (図 4)。すなわち、LPS 投与下では LOX-1 は増加するがトロンボモジュリンは分解され減少し、まさに逆方向に機能することで DIC を促進している可能性が考えられた。

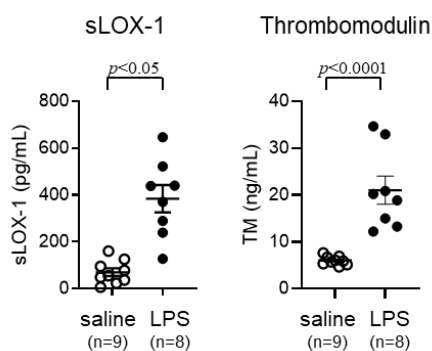


図 2. LPS 投与マウス血漿 sLOX-1 およびトロンボモジュリン測定

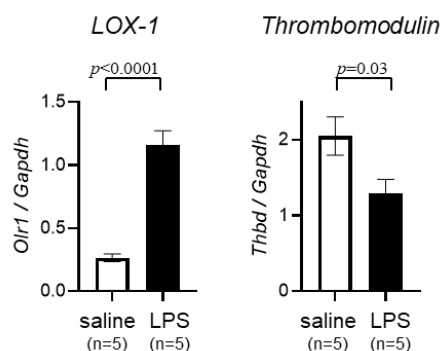


図 3. LPS 投与マウス肺組織における LOX-1 と TM 遺伝子発現

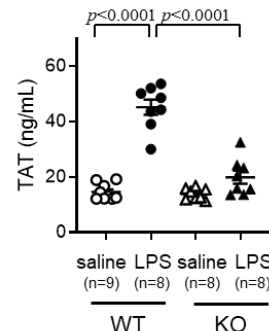


図 4. LPS 投与マウス血漿 TAT 測定

LPS 投与のような敗血症モデルや、DIC 患者の血中には細胞外ヒストンが増加していることが明らかにされており、実際にヒストンをマウスに投与すると DIC を呈し、肺血栓塞栓により死に至ることが知られている。そこでこのモデルを利用し、ヒストンと LOX-1 の関係について検討した。ヒストン投与モデルでは、ヒストン投与 1 時間後の肺組織における LOX-1 やトロンボモジュリン発現変化は認められなかったが、IL-6 や IL-1 β 発現が顕著に増加しており、これは LOX-1KO で抑制されていた。また、ヒストン投与で認められる TAT 上昇は LOX-1KO で抑制傾向にあった。すなわち、ヒストン誘発性の血栓形成に対して、LOX-1 は LPS 投与の場合とは異なる機序で働いている可能性が考えられた。

③ 組織特異的 LOX-1KO マウスや LOX-1KO ラットによる検証

血管内皮特異的 LOX-1 欠損マウスでは、対照マウスに比べて、LPS 投与後の血漿 sLOX-1 上昇が抑制されており、LPS で誘導される血小板数減少や尾出血時間短縮も抑制された。すなわち、血管内皮に発現する LOX-1 が LPS による DIC の病態促進に重要であることが示唆された。

しかし、マウスの LPS 投与モデルではヒトの DIC で見られるほど高度の血栓形成・凝固反応異常は見られない。そこで、比較的ヒトで見られるものと近い反応を示すことが知られているラットを用い、個体レベルでの解析をさらに進めた。ラットでもヒトと同様、LPS 投与により、既に血小板数減少、血中トロンビンアンチトロンビンの増加、尾出血時間短縮等の DIC 様の病態を呈することが知られている。この実験系を利用し、LOX-1 分子が、非炎症時は見られない血栓形成促進反応を生体内で起こすかどうかを解析した。その結果、LOX-1 中和抗体投与を行ったラットあるいは LOX-1 遺伝子欠損ラットでは、対照野生型に比べ、LPS 投与下での血栓・凝固反応の促進が確かに抑制された。このことは LOX-1 依存性の凝固促進反応がヒト DIC の病態でも機能している可能性が高いことを示唆する。

④感染性の DIC で重要とされる NETs やヒストンと LOX-1 の関係を明らかにする。

DIC を合併する疾患についても検討するため、細菌感染以外の、いくつかの疾患モデルマウスを作製し解析を行った。

感染性および非感染性の血栓形成・凝固異常モデルについて、LOX-1 の関与を検討した。ウイルス感染モデルでは、マウスインフルエンザウイルス感染モデルにて、向炎症性分子群の発現とともに LOX-1 遺伝子発現が増加し、凝固パラメーターの上昇が見られた。このモデルで、LOX-1 遺伝子欠損の影響を解析すると、野生型に比べ血栓形成・凝固異常は改善され、LPS 投与のような細菌感染に近いモデルとは異なるウイルス感染モデルであっても、LOX-1 が血栓形成に関与していることが示された。

また、非感染性疾患モデルではやはり LOX-1 発現は増加しており (図 5)、それに伴い肺血栓塞栓が増加していた (図 6)。この反応は LOX-1 欠損により抑制された。さらに、同疾患モデルでは NETs マーカーである血漿シトルリン化ヒストン H3 が増加しており LOX-1KO ではその増加が抑制されていた (図 7)。これらの結果から、LOX-1 が NETs 誘導に促進的に働き、それが血栓形成に関わる可能性が示唆された。

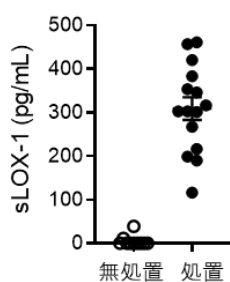


図 5. 非感染性疾患モデル血漿 sLOX-1

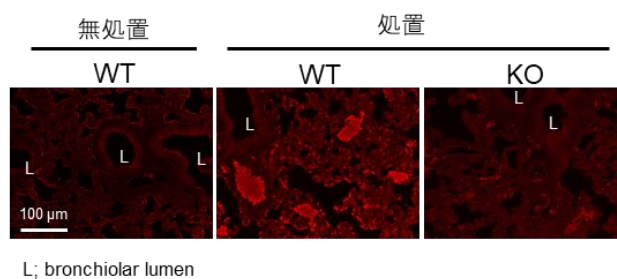


図 6. 非感染性疾患モデル肺組織における血栓形成 (抗フィブリン抗体を用いた免疫組織染色による評価)

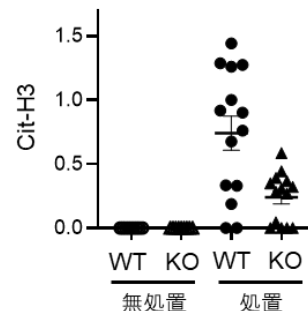


図 7. 非感染性疾患モデル血漿シトルリン化ヒストン H3 (抗 Cit-H3 抗体を用いたウェスタンブロットによる評価)

以上の結果から、LOX-1 存在下では、Xa 活性促進や血管内皮異常、さらには NETs 誘導を介して著しい血液凝固活性化をきたし、DIC の進行を促進する可能性が示唆された。このような LOX-1 の過剰反応による凝固異常と内皮機能不全に着目することにより、未だ十分な治療法がなく致死率も高い DIC の治療法への展開が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 13件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Sata Mizuki, Kakino Akemi, Hirata Aya, Iida Miho, Usami Yoko, Harada Sei, Fujita Yoshiko, Kohsaka Shun, Izawa Yoshikane, Sawano Mitsuaki, Oki Koichi, Sugiyama Daisuke, Takahashi Shinichi, Takebayashi Toru, Sawamura Tatsuya, Okamura Tomonori	4. 巻 29
2. 論文標題 Serum modified high-density lipoprotein and risk of atherosclerotic cardiovascular disease in a Japanese community-based nested case-control study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Preventive Cardiology	6. 最初と最後の頁 e193
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/eurjpc/zwab142	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 Ohno Marumi, Kakino Akemi, Sekiya Toshiki, Nomura Naoki, Shingai Masashi, Sawamura Tatsuya, Kida Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Critical role of oxidized LDL receptor-1 in intravascular thrombosis in a severe influenza mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15675
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-95046-y	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 Chen Der-Yuan, Sawamura Tatsuya, Dixon Richard A. F., S?nchez-Quesada Jos? Luis, Chen Chu-Huang	4. 巻 10
2. 論文標題 Autoimmune Rheumatic Diseases: An Update on the Role of Atherogenic Electronegative LDL and Potential Therapeutic Strategies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1992
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm10091992	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 Akhmedov Alexander, Sawamura Tatsuya, Chen Chu-Huang, Kraler Simon, Vdovenko Daria, Luscher Thomas F	4. 巻 42
2. 論文標題 Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1797-1807
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/eurheartj/ehaa770	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 Chen Der-Yuan, Sawamura Tatsuya, Dixon Richard A. F., Sanchez-Quesada Jose Luis, Chen Chu-Huang	4. 巻 10
2. 論文標題 Autoimmune Rheumatic Diseases: An Update on the Role of Atherogenic Electronegative LDL and Potential Therapeutic Strategies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10091992	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 Ohno Marumi, Kakino Akemi, Sekiya Toshiki, Nomura Naoki, Shingai Masashi, Sawamura Tatsuya, Kida Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Critical role of oxidized LDL receptor-1 in intravascular thrombosis in a severe influenza mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-95046-y	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 Ohno Marumi, Sasaki Michihito, Orba Yasuko, Sekiya Toshiki, Masum Md. Abdul, Ichii Osamu, Sawamura Tatsuya, Kakino Akemi, Suzuki Yasuhiko, Kida Hiroshi, Sawa Hirofumi, Shingai Masashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Abnormal Blood Coagulation and Kidney Damage in Aged Hamsters Infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 2137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v13112137	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 Kakino Akemi, Fujita Yoshiko, Ke Liang-Yin, Chan Hua-Chen, Tsai Ming-Hsien, Dai Chia-Yen, Chen Chu-Huang, Sawamura Tatsuya	4. 巻 62
2. 論文標題 Adiponectin forms a complex with atherogenic LDL and inhibits its downstream effects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Lipid Research	6. 最初と最後の頁 100001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.RA120000767	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 Hirata Aya, Kakino Akemi, Okamura Tomonori, Usami Yoko, Fujita Yoshiko, Kadota Aya, Fujiyoshi Akira, Hisamatsu Takashi, Kondo Keiko, Segawa Hiroyoshi, Sawamura Tatsuya, Miura Katsuyuki, Ueshima Hirotsugu	4. 巻 313
2. 論文標題 The relationship between serum levels of LOX-1 ligand containing ApoA1 as a novel marker of dysfunctional HDL and coronary artery calcification in middle-aged Japanese men	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 20-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.013	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 Saez Tamara, Spaans Floor, Kirschenman Raven, Sawamura Tatsuya, Davidge Sandra T.	4. 巻 134
2. 論文標題 High-cholesterol diet during pregnancy induces maternal vascular dysfunction in mice: potential role for oxidized LDL-induced LOX-1 and AT1 receptor activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Science	6. 最初と最後の頁 2295-2313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/CS20200764	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 Ma Yanzhuo, Cheng Nancy, Sun Junping, Lu Jonathan Xuhai, Abbasi Shahrzad, Wu Geru, Lee An-Sheng, Sawamura Tatsuya, Cheng Jie, Chen Chu-Huang, Xi Yutao	4. 巻 19
2. 論文標題 Atherogenic L5 LDL induces cardiomyocyte apoptosis and inhibits KATP channels through CaMKII activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lipids in Health and Disease	6. 最初と最後の頁 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12944-020-01368-7	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 Kitano Victor J. F., Ohyama Yoko, Hayashida Chiyomi, Ito Junta, Okayasu Mari, Sato Takuya, Ogasawara Toru, Tsujita Maki, Kakino Akemi, Shimada Jun, Sawamura Tatsuya, Hakeda Yoshiyuki	4. 巻 133
2. 論文標題 LDL uptake-dependent phosphatidylethanolamine translocation to the cell surface promotes fusion of osteoclast-like cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs243840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.243840	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 Liang Yi-Qiang, Kakino Akemi, Matsuzaka Yasunari, Mashimo Tomoji, Isono Masato, Akamatsu Tomohisa, Shimizu Hana, Tajima Michiko, Kaneko Takehito, Li Lei, Takeuchi Fumihiko, Sawamura Tatsuya, Kato Norihiro	4. 巻 51
2. 論文標題 LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1) Deletion Has Protective Effects on Stroke in the Genetic Background of Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 1835-1843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.120.029421	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 Spaans Floor, Quon Anita, Kirschenman Raven, Morton Jude S., Sawamura Tatsuya, Tannetta Dionne S., Sargent Ian L., Davidge Sandra T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Role of Lectin-like Oxidized LDL Receptor-1 and Syncytiotrophoblast Extracellular Vesicles in the Vascular Reactivity of Mouse Uterine Arteries During Pregnancy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63205-2	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 Cimmino Giovanni, Cirillo Plinio, Conte Stefano, Pellegrino Grazia, Barra Giusi, Maresca Lucio, Morello Andrea, Cali Gaetano, Loffredo Francesco, De Palma Raffaele, Arena Giulia, Sawamura Tatsuya, Ambrosio Giuseppe, Golino Paolo	4. 巻 116
2. 論文標題 Oxidized low-density lipoproteins induce tissue factor expression in T-lymphocytes via activation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 1125-1135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvz230	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 Lee, A.S., Wang, Y.C., Chang, S.S., Lo, P.H., Chang, C.M., Lu, J., Burns, A.R., Chen, C.H., Kakino, A., Sawamura, T. and Chang, K.C.	4. 巻 9
2. 論文標題 Detection of a High Ratio of Soluble to Membrane Bound LOX 1 in Aspirated Coronary Thrombi From Patients With ST Segment Elevation Myocardial Infarction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e014008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.119.014008	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 Kakino, A., Usami, Y., Horiuchi, S., Fujita, Y., Kotani, K., Chen, C.H., Okamura, T. and Sawamura, T.	4. 巻 26
2. 論文標題 A Novel Cell-Free, Non-Fluorescent Method to Measure LOX-1-Binding Activity Corresponding to The Functional Activity of HDL	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 947-958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.47183	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 Spaans, F., Quon, A., Kirschenman, R., Morton, J.S., Sawamura, T., Tannetta, D.S., Sargent, I.L. and Davidge, S.T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Role of Lectin-like Oxidized LDL Receptor-1 and Syncytiotrophoblast Extracellular Vesicles in the Vascular Reactivity of Mouse Uterine Arteries During Pregnancy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63205-2	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 Cimmino, G., Cirillo, P., Conte, S., Pellegrino, G., Barra, G., Maresca, L., Morello, A., Cali, G., Loffredo, F., Palma, R., Arena, G., Sawamura, T., Ambrosio, G. and Golino, P.	4. 巻 116
2. 論文標題 Oxidized low-density lipoproteins induce tissue factor expression in T-lymphocytes via activation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 1125-1135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvz230	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 Shih, C.M., Lin, F.Y., Yeh, J.S., Lin, Y.W., Loh, S.H., Tsao, N.W., Nakagami, H., Morishita, R., Sawamura, T., Li, C.Y., Lin, C.Y. and Huang, C.Y.	4. 巻 205
2. 論文標題 Dysfunctional high density lipoprotein failed to rescue the function of oxidized low density lipoprotein-treated endothelial progenitor cells: a novel index for the prediction of HDL functionality	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational Research	6. 最初と最後の頁 17-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trsl.2018.09.005	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 Nakano Atushi, Kawashima Hidekazu, Miyake Yoshinori, Zeniya Tsutomu, Yamamoto Akihide, Koshino Kazuhiro, Temma Takashi, Fukuda Tetsuya, Fujita Yoshiko, Kakino Akemi, Kanaya Shigehiko, Sawamura Tatsuya, Iida Hidehiro	4. 巻 52
2. 論文標題 123I-Labeled oxLDL Is Widely Distributed Throughout the Whole Body in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nuclear Medicine and Molecular Imaging	6. 最初と最後の頁 144-153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13139-017-0497-2	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 Moriguchi Tetsuo, Takeda Shuji, Iwashita Shinzo, Enomoto Kei, Sawamura Tatsuya, Koshimizu Uichi, Kondo Toru	4. 巻 8
2. 論文標題 Ecrg4 peptide is the ligand of multiple scavenger receptors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-22440-4	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 Wang Yu-Chen, Lee An-Sheng, Lu Long-Sheng, Ke Liang-Yin, Chen Wei-Yu, Dong Jian-Wen, Lu Jonathan, Chen Zhenping, Chu Chih-Sheng, Chan Hua-Chen, Kuzan Taha Y., Tsai Ming-Hsien, Hsu Wen-Li, Dixon Richard A. F., Sawamura Tatsuya, Chang Kuan-Cheng, Chen Chu-Huang	4. 巻 17
2. 論文標題 Human electronegative LDL induces mitochondrial dysfunction and premature senescence of vascular cells in vivo	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 e12792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ace1.12792	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 Spaans Floor, Quon Anita, Rowe Stewart R., Morton Jude S., Kirschenman Raven, Sawamura Tatsuya, Tannetta Dionne S., Sargent Ian L., Davidge Sandra T.	4. 巻 132
2. 論文標題 Alterations in vascular function by syncytiotrophoblast extracellular vesicles via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in mouse uterine arteries	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Science	6. 最初と最後の頁 2369-2381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/CS20180639	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

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 垣野明美, 藤田佳子, 沢村達也
2. 発表標題 炎症条件下でおきる向血栓性反応にLOX-1は関与する
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 沢村達也, 垣野明美
2. 発表標題 血管内皮細胞のkey molecule LOX-1を標的とした創薬
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kakino, A., Fujita, Y., Sawamura, T.
2. 発表標題 Endothelial LOX-1 promotes thrombosis selectively in inflammatory condition
3. 学会等名 American Heart Association 's Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okamura, T., Sata, M., Iida, M., Kakino, A., Harada, S., Hirata, A., Kuwabara, K., Sugiyama, D., Sawamura, T., Takabayashi, T.
2. 発表標題 Serum modified HDL was associated with cardiovascular disease in a Japanese community-based cohort
3. 学会等名 12th European Public Health Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sawamura, T.
2. 発表標題 Modified Lipoproteins and LOX-1 in Cardiovascular Disease.
3. 学会等名 23rd Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Okamura, T., Kakino, A., Miura, K., Fujiyoshi, A., Kadota, A., Fujita, Y., Zaid. M., Usami, Y., Hisamatsu, T., Horiuchi, S., Kunimura, A., Sugiyama, D., Kondo, K., Sawamura, T., Ueshima, H.
2. 発表標題 Serum modified HDL levels assessed by a novel assay was associated with coronary artery calcification in an apparently healthy population.
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kakino, A., Usami, Y., Horiuchi, S., Fujita, Y., Sawamura, T.
2. 発表標題 A novel method to quantify the biological activity of modified HDL.
3. 学会等名 18th International Symposium on Atherosclerosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 垣野明美, 藤田佳子, 堀内清香, 沢村達也
2. 発表標題 血栓形成におけるLOX-1の役割
3. 学会等名 第28回日本循環薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 沢村達也, 藤田佳子, 堀内清香, 垣野明美
2. 発表標題 変性LDL受容体を利用した心血管病リスク評価方法の開発
3. 学会等名 第36回日本臨床化学会甲信越支部総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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	垣野 明美 (Kakino Akemi) (00534637)	信州大学・学術研究院医学系・助教 (13601)	
研究分担者	藤田 佳子 (Fujita Yoshiko) (30416218)	信州大学・医学部・特任講師 (13601)	
研究分担者	堀内 清香 (Horiuchi Sayaka) (20789820)	信州大学・医学部・特任助教 (13601)	

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