

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：21601
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2018～2020
課題番号：18H02844
研究課題名（和文）TM変異体による新規血管内皮保護薬の開発

研究課題名（英文）Development of a novel treatment strategy to protect vascular endothelial cells with TM mutant

研究代表者
池添 隆之（Ikezoe, Takayuki）
福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：80294833
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 8,200,000円

研究成果の概要（和文）：トロンボモジュリン（TM）は主に血管内皮細胞に発現して血液凝固を負に制御する糖蛋白で複数の領域から構成されている。TMの細胞外領域を遺伝子組み換え技術を用いて作製したrecombinant TM（rTM）は播種性血管内凝固の治療薬として日本で臨床使用されている。われわれはrTMに血管内皮保護作用があることに気づきその作用機序と活性部位を明らかにする研究に着手した。その結果、TMの上皮細胞増殖因子様領域の19アミノ酸構造に血管新生作用と細胞保護作用があることを見出すことに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
造血細胞移植は白血病をはじめ難治性血液がん根治をもたらし得る画期的な治療法であるが、血管内皮細胞障害に起因する血栓性微小血管症や肝類洞閉塞症候群などによる非再発死亡が多く、その治療成績は未だ満足できるものではない。今回我々が見出した19アミノ酸を使用することで血管内皮細胞障害に起因する移植関連合併症を予防でき、移植成績の向上が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Thrombomodulin is a glycoprotein comprising several distinct structures and is mainly expressed on endothelial cell surfaces. TM negatively regulates the coagulation system and human recombinant TM consisting of an extracellular domain of TM is approved in Japan for treatment of patients with disseminated intravascular coagulation. We had recognized that rTM possesses vascular endothelial cytoprotective effects and initiated the experiments to explore the molecular mechanism by which rTM exerts cytoprotective effects and attempted to identify the minimal region of TM that produces cytoprotective function. We found that 19 amino acid structure within epidermal growth factor-like region of TM possesses angiogenic and cytoprotective function.

研究分野：血液内科学

キーワード：トロンボモジュリン

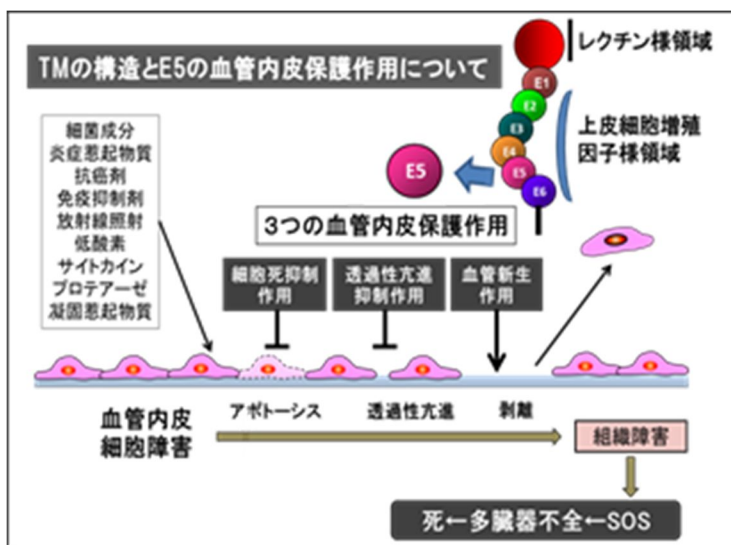
1. 研究開始当初の背景

トロンボモジュリン (TM) は複数の領域からなる糖タンパクで、主に血管内皮細胞上に発現して血液凝固を負に制御している。TM の細胞外領域を遺伝子組換え技術を駆使して作成した遺伝子組換え TM (rTM) は播種性血管内凝固 (DIC) の治療薬として 2008 年から日本で広く臨床使用されている。我々はさまざまな基礎疾患に合併した DIC 患者を rTM で治療するなかで、rTM には血管内皮細胞保護作用がある可能性に気付いた。実際に培養血管内皮細胞やマウスに血管毒性のあるサイトカインや薬剤を投与して血管内皮細胞障害を誘導し、そこに rTM を投与すると細胞障害が緩和できたことから、確かに TM 分子には血管内皮保護作用があることが確認できた (Ikezoe T, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012)。

造血細胞移植は白血病をはじめとする難治性血液腫瘍に完治をもたらし得る究極の治療法である。しかしながら、移植患者の約 40% は血管内皮細胞障害に起因して発症する血栓性微小血管症 (TMA) や肝類洞閉塞症候群 (SOS) を発症し、これらは重症化すると致死率は 90% にも及ぶ。我々は、血管内皮保護作用のある薬剤、rTM を使用すると TMA や SOS が予防できるのではないかと考えた。しかし、rTM は抗凝固剤であるため、血小板が着着する前の移植患者に使用すると出血の副作用を高頻度に併発する危険性がある。そこで、TM 分子の中で血液凝固系には作用せず血管内皮保護作用を発揮する構造を同定して、これを移植後合併症の予防薬として開発することを思い立った。本研究を開始するまでに、TM の各領域を構成するペプチドを化学合成して、各種薬剤やサイトカインが誘導する血管内皮細胞障害に対する保護作用を検証した。その結果、上皮細胞増殖因子様領域の 5 番目の構造 (右図の E5) に細胞保護活性があることが明らかになった (Ikezoe T, Bone Marrow Transplant. 2017)。

また、その機序は血管内皮細胞上のケモカイン受容体 GPR15 を介した MAP kinase の活性化ならびに抗アポトーシスタンパク質 Mcl-1 の発現誘導によることも明らかになった (Pan B, Ikezoe T, Sci Rep. 2017)。

さらに、TM 分子には毛細血管漏出を抑制する作用や血管新生を促進する作用があることもわかった (Ikezoe T, Bone Marrow Transplant. 2017)。

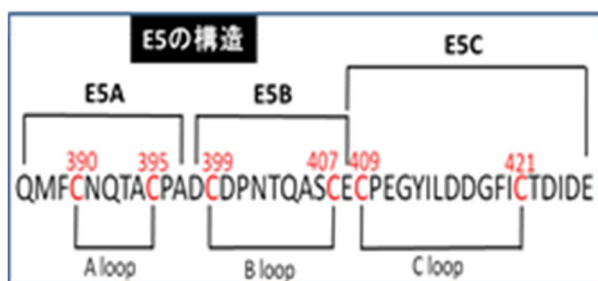


2. 研究の目的

TM 分子の E5 から更に短いアミノ酸構造を化学合成して、その内皮保護作用を、培養血管内皮細胞を用いた実験で検証する。そして、それらの構造に血液凝固時間を延長する作用がないことを確認する。上記実験で、血液凝固系に作用せず、血管内皮保護作用を発揮する TM 分子の最小単位を取得する。この最小単位の血管内皮保護作用をマウス血管内皮細胞障害モデルで検証する。これらの実験を行い、TMA や SOS をはじめとする移植後合併症の予防薬として TM 分子を臨床開発することを目的とする。

3. 研究の方法

① 血管内皮細胞保護作用を発揮する TM 最小単位の取得



E5 ペプチドには 3 つのジスルフィド結合が存在し、3 つのループ構造をとる (左図参照)。この 3 つのループ構造 (E5-A, B, C) を化学合成 (大阪府のペプチド研究所に委託) し、細胞保護活性を培養内皮細胞増殖アッセイ、血管新生促進アッセイ、フローサイトメーターによる細胞死数測定アッセイ、細胞内リン酸化アッセイ、または細胞内抗アポトーシスタンパク質定量アッセイで評価する。予備実験結果から 19 アミノ酸からなる

TME5-C に内皮保護活性が局在すると考えている。この 19 アミノ酸から 1 アミノ酸ずつ短縮した類縁体を複数種類化学合成し、上記試験を繰り返して最小単位構造 (TME5-X) を取得する。

② TME5-X の凝固系への作用を評価

正常血漿にトロンピンを添加して凝固時間を測定する。トロンピンとともに TME5-X を添加して凝固時間が延長しないことを確認する。

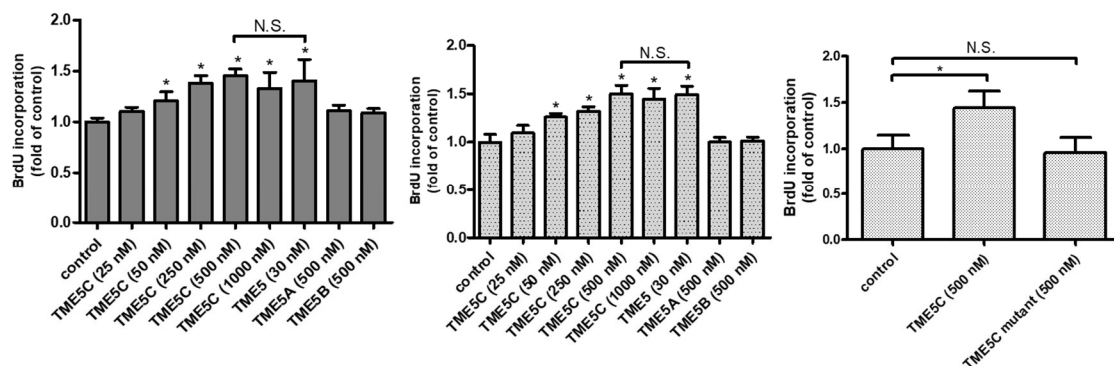
③ 内皮細胞障害マウスモデルでの TME5-X の薬効評価

8 週齢の雌 C57BL/6 マウスに移植前治療に用いるシクロフォスファミド (100 mg/kg/day for 2 days, day-3 ~ -2) とブスルファン (25 mg/kg/day for 4 days, day-3 ~ -2) を投与する。Day0 に Balb/C マウスから採取した骨髄細胞と脾臓細胞を C57BL/6 マウスの尾静脈から移植する。この移植モデルでは day30 までに約 75% のマウスが SOS を発症して死亡する。マウスから継時的に血漿を採取し、肝逸脱酵素や、内皮細胞障害の結果、マウス血管内皮細胞から剥がれて血中を循環するマウス TM や PAI-1、血液凝固マーカーであるフィブリン分解産物などを ELISA キットを用いて測定する。また、実験の最後にマウスを安楽死させ肝臓を摘出してヘマトキシリン・エオジン染色を行い病理学的に SOS の有無やその重症度を評価する。

4. 研究成果

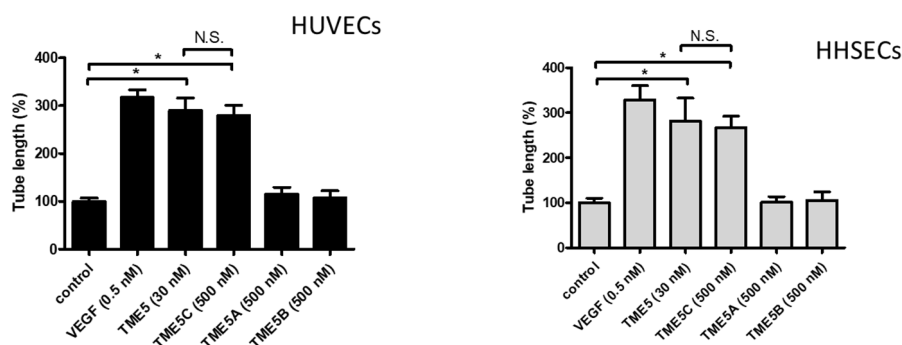
TME5C に血管新生作用が局在

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) とヒト肝類洞内皮細胞 (HHSEC) を化学合成した TME5A, B, あるいは C の存在下で培養しその増殖を DNA への 5 - ブロモ - 2' - デオキシウリジン (BrdU) 取り込み法で評価した。その結果、TME5C のみにこれらの細胞の増殖刺激活性があることが明らかとなった (下図左端と右端は HUVEC、中は HHSEC を使用)。TME5 の両端から 1 アミノ酸を削ると細胞増殖活性が失われたことから TM が増殖活性を発揮する最小単位は TME5C と考えられた (下図右端)。



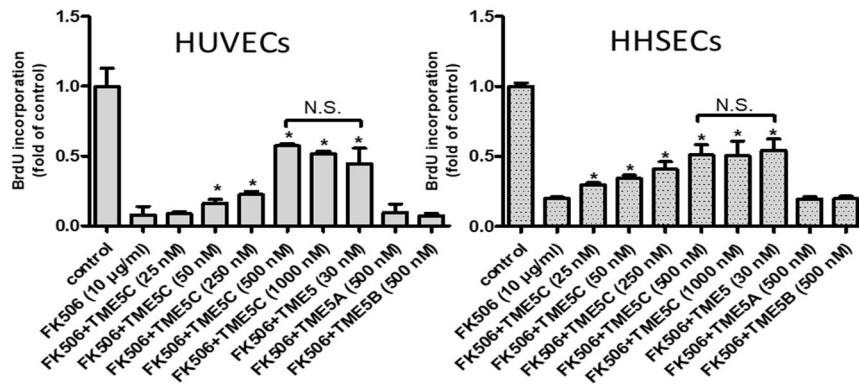
② TME5C は血管新生作用をもつ

HUVEC と HHSEC を、マトリゲルをコーティングした細胞培養プレートに撒いて血管内皮細胞増生因子 (VEGF) の存在下で培養すると管腔形成が誘導される。VEGF 同様に TME5C にも管腔形成誘導能が認められた。一方、TME5A や B の存在下で培養を行っても管腔形成は認められなかった。



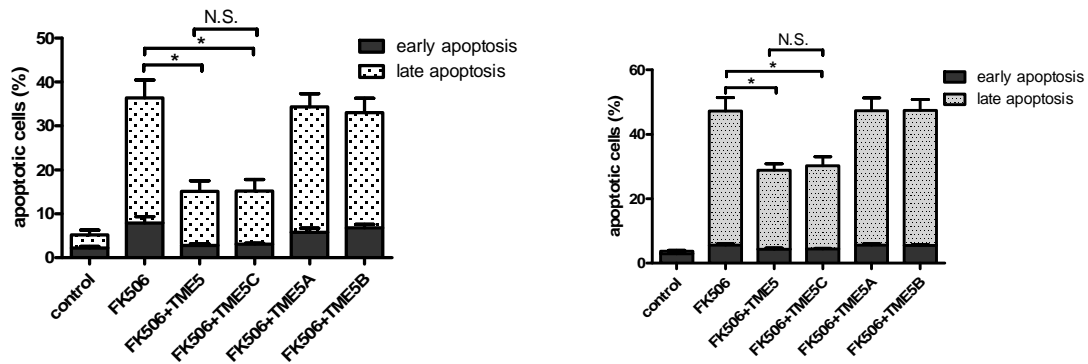
TME5C はタクロリムスによる血管内皮細胞増殖抑制効果を緩和する

HUVEC や HHSEC をカルシニューリン阻害剤タクロリムス (FK506) の存在下で培養するとこれらの細胞増殖は抑制される。この培養系に TME5C を添加するとその容量依存的にタクロリムスによる細胞増殖抑制作用が緩和されることが BrdU 取り込み法で確認できた。一方、このような内皮細胞保護作用は TME5A や B を培養液に添加しても認められなかった。



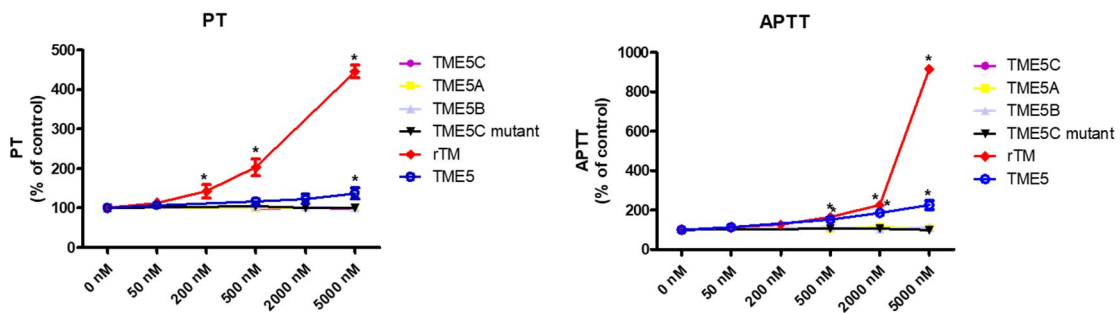
TME5C はタクロリムスによる内皮細胞のアポトーシスを抑制する

また、タクロリムスは内皮細胞にアポトーシスによる細胞死を誘導することが知られているが、培養液に TME5C を添加してタクロリムスの存在下で HUVEC (下図左) と HHSEC (下図右) を培養すると、タクロリムスのみの存在下で培養した場合と比較してアポトーシスの割合は有意に減少した。即ち、TME5C はタクロリムスの血管毒性を緩和することが明らかとなった。



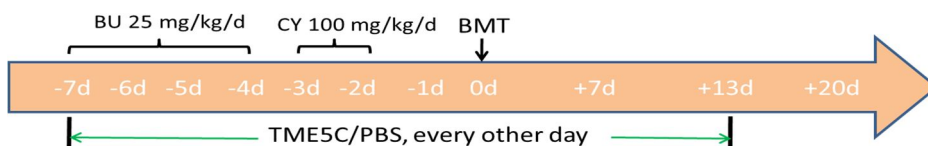
⑤ TME5C は血液凝固に作用しない

rTM はトロンピンと結合後、血液凝固第 V 因子と第 VIII 因子を阻害して血液凝固を阻害する。健康人から採取した血漿に rTM を添加するとプロトロンビン時間 (PT) と活性化部分プロトロンボプラスチン時間 (APTT) が延長する。TME5 を添加すると若干 PT の延長を認めたが TME5C には PT を延長する作用が全くないことが確認できた。

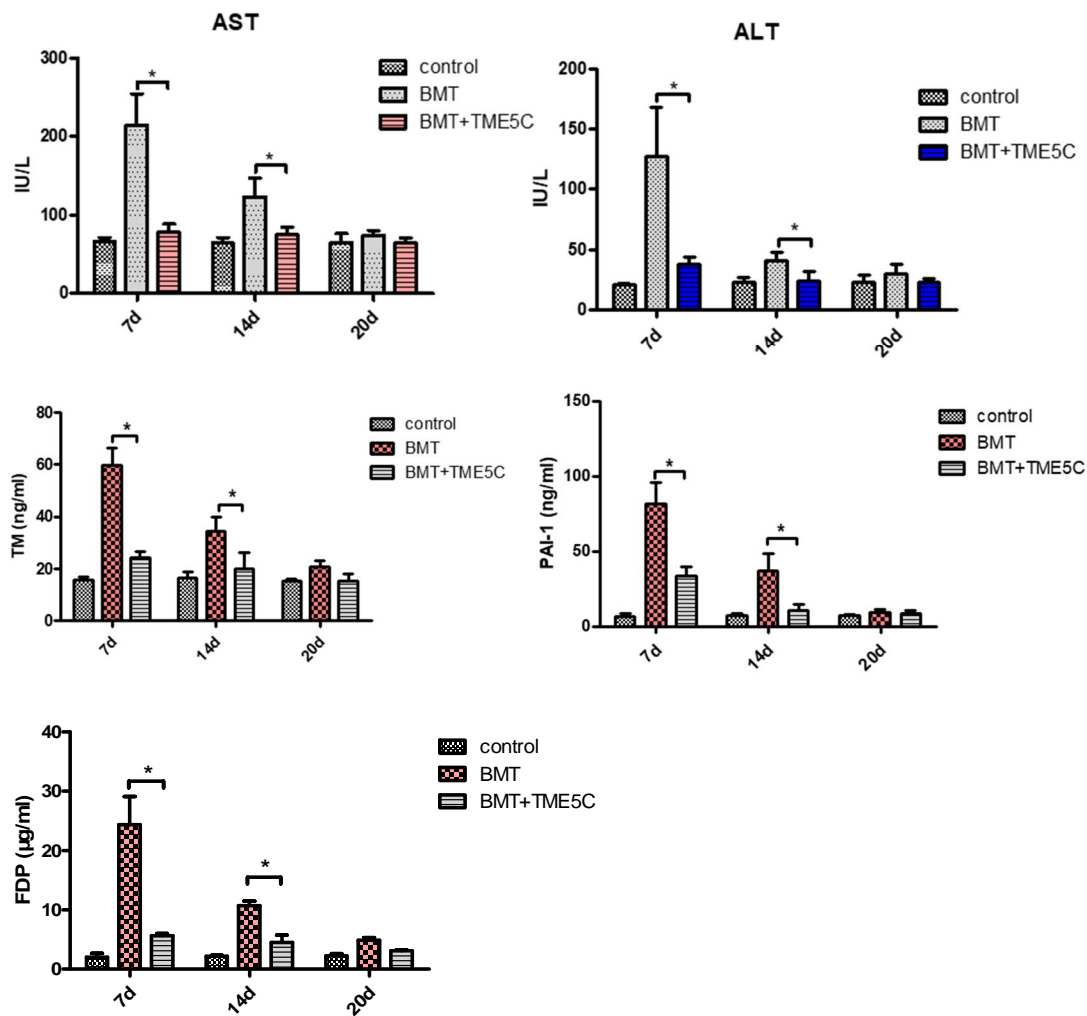
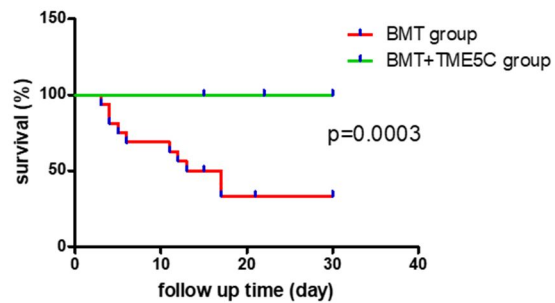


TME5 はマウス SOS モデルで SOS の発症を抑制した

上述の試験管内での実験で、TME5C は血液凝固に影響を与えず、血管内皮細胞と肝類洞内皮細胞の増殖を刺激し、カルシニューリン阻害剤による細胞毒性からも内皮細胞を保護することが確認できた。マウス SOS モデルに TME5C あるいはコントロール溶媒を下記のスケジュールで予防投与し SOS の発症状況を比較検討した。



コントロール溶媒を投与したマウスの 75% は移植 30 日までに SOS を発症して死亡したが、TME5C を投与したマウスは全て移植 30 日まで生存した (右図参照)。肝逸脱酵素の AST や ALT は移植 7 日目に著明に上昇するが、TME5C を投与したマウスではその血中濃度の上昇は有意に抑制されていた (下図上段参照)。TME5C 投与を受けたマウスで肝障害が緩和されていることは病理学的にも確認できた (図は示さず)。また、血管内皮細胞障害マーカーである TM や PAI-1、また血液凝固異常の指標であるフィブリン分解産物 FDP はコントロール溶媒の投与を受けたマウスではその血中濃度が移植 7 日目に顕著に上昇していたが、TME5C の投与を受けたマウスではその上昇は有意に抑制されていた。



以上より、TME5C はマウス SOS モデルにおいてその発症を予防可能であることを示すことができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Ikezoe T	4. 巻 60
2. 論文標題 Overview	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rinsho Ketsueki	6. 最初と最後の頁 646, 646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.60.646.	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 Kimura S, Ohkawara H, Minakawa K, Fukatsu M, Mori H, Takahashi H, Harada-Shirado K, Ohara Y, Takahashi N, Mochizuki K, Sano H, Nollet KE, Ogawa K, Ohto H, Kikuta A, Ikeda K, Ikezoe T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Optimal Timing of Apheresis for the Efficient Mobilization of Peripheral Blood Progenitor Cells Recruited by High-Dose Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Healthy Donors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transfus Apher 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) 10.1016/j.transci.2020.102737.	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 Kawano N, Wada H, Uchiyama T, Kawasugi K, Madoiwa S, Takezako N, Suzuki K, Seki Y, Ikezoe T, Hattori T, Okamoto K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Analysis of the Association Between Resolution of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) and Treatment Outcomes in Post-Marketing Surveillance of Thrombomodulin Alpha for DIC With Infectious Disease and With Hematological Malignancy by Organ Failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thromb J.	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/s12959-020-0216-6.	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 Mori H, Sukegawa M, Fukatsu M, Sano T, Takahashi H, Harada K, Kimura S, Ohkawara H, Nakamura K, Mita M, Saito T, Hamazaki Y, Ohta M, Ikezoe T.	4. 巻 99
2. 論文標題 The Link Between interleukin-1 and Acute Myocardial Infarction in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated With Nilotinib: Cross-Sectional Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Hematol	6. 最初と最後の頁 359-361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-019-03896-4.	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 Harada-Shirado K, Wang X, Mori H, Fukatsu M, Takahashi H, Shichishima-Nakamura A, Kimura S, Ohkawara H, Yamada S, Ito T, Ikezoe T.	4. 巻 111
2. 論文標題 Circulating Intranuclear Proteins May Play a Role in Development of Disseminated Intravascular Coagulation in Individuals With Acute Leukemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 378-387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02798-5.	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 池添 隆之	4. 巻 59
2. 論文標題 造血幹細胞移植後のTMA診療	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 2307 ~ 2314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.59.2307	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 Pan Bin, Yang Jing, Wang Xiangmin, Xu Kailin, Ikezoe Takayuki	4. 巻 68
2. 論文標題 miR-217 sensitizes chronic myelogenous leukemia cells to tyrosine kinase inhibitors by targeting pro-oncogenic anterior gradient 2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Hematology	6. 最初と最後の頁 80 ~ 88. e2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2018.09.001	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 Yakushijin Kimikazu, Ikezoe Takayuki, Ohwada Chikako,	4. 巻 54
2. 論文標題 Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 674 ~ 680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-018-0304-4	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 Wang Xiangmin, Pan Bin, Honda Goichi, Wang Xintao, Hashimoto Yuko, Ohkawara Hiroshi, Xu Kailin, Zeng Lingyu, Ikezoe Takayuki	4. 巻 103
2. 論文標題 Cytoprotective and pro-angiogenic functions of thrombomodulin are preserved in the C loop of the fifth epidermal growth factor-like domain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 1730 ~ 1740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2017.184481	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 Wang X, Pan B, Hashimoto Y, Ohkawara H, Xu K, Zeng L, Ikezoe T.	4. 巻 118
2. 論文標題 Defibrotide Stimulates Angiogenesis and Protects Endothelial Cells from Calcineurin Inhibitor-Induced Apoptosis via Upregulation of AKT/Bcl-xL.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Thromb Haemost	6. 最初と最後の頁 161 ~ 173
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 Minakawa K, Yokokawa T, Ueda K, Nakajima O, Misaka T, Kimishima Y, Wada K, Tomita Y, Miura S, Sato Y, Mimura K, Sugimoto K, Nakazato K, Nollet KE, Ogawa K, Ikezoe T, Hashimoto Y, Takeishi Y, Ikeda K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Myeloproliferative neoplasm-driving Calr frameshift promotes the development of pulmonary hypertension in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Hematol Oncol.	6. 最初と最後の頁 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13045-021-01064-8.	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 Sun N, Meng F, Zhao J, Li X, Li R, Han J, Chen X, Cheng W, Yang X, Kou Y, Zheng K, Yang J, Ikezoe T	4. 巻 17
2. 論文標題 Aurka deficiency in the intestinal epithelium promotes age-induced obesity via propionate-mediated AKT activation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Biol Sci.	6. 最初と最後の頁 1302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijbs.56477. PMID: 33867847	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 Chen X, Sun N, Li R, Sang X, Li X, Zhao J, Han J, Yang J, Ikezoe T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Targeting HLA-F suppresses the proliferation of glioma cells via a reduction in hexokinase 2-dependent glycolysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Biol Sci.	6. 最初と最後の頁 1263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijbs.56357. PMID: 33867844	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 Chen X, Wang C, Sun N, Pan S, Li R, Li X, Zhao J, Tong H, Tang Y, Han J, Qiao J, Qiu H, Wang H, Yang J, Ikezoe T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Aurka loss in CD19+ B cells promotes megakaryocytopoiesis via IL-6/STAT3 signaling-mediated thrombopoietin production.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Theranostics	6. 最初と最後の頁 4655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/thno.49007	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 Kawasugi K, Wada H, Honda G, Kawano N, Uchiyama T, Madoiwa S, Takezako N, Suzuki K, Seki Y, Ikezoe T, Iba T, Okamoto K.	4. 巻 19
2. 論文標題 Hypofibrinogenemia is associated with a high degree of risk in infectious diseases: a post-hoc analysis of post-marketing surveillance of patients with disseminated intravascular coagulation treated with thrombomodulin alfa.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thromb J	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12959-021-00264-z	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 Li R, Sun N, Chen X, Li X, Zhao J, Cheng W, Hua H, Fukatsu M, Mori H, Takahashi H, Ohkawara H, Fukami M, Okamoto M, Hamazaki Y, Zheng K, Yang J, Ikezoe T	4. 巻 11
2. 論文標題 JAK2V617F Mutation Promoted IL-6 Production and Glycolysis via Mediating PKM1 Stabilization in Macrophages.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 589048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.589048	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 Mori H, Ohkawara H, Togawa R, Rikimaru M, Shibata Y, Ikezoe T.	4. 巻 113
2. 論文標題 Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 patients: a scoping review.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03084-z.	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 Alkebsi L, Wang X, Ohkawara H, Fukatsu M, Mori H, Ikezoe T.	4. 巻 113
2. 論文標題 Dasatinib induces endothelial-to-mesenchymal transition in human vascular-endothelial cells: counteracted by cotreatment with bosutinib	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-03034-1	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 Ikezoe T	4. 巻 113
2. 論文標題 Advances in the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in haematological malignancies.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 34-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02992-w.	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 Han J, Jiang Z, Wang C, Chen X, Li R, Sun N, Liu X, Wang H, Hong L, Zheng K, Yang J, Ikezoe T.	4. 巻 18
2. 論文標題 Inhibition of Aurora-A Promotes CD8+ T-Cell Infiltration by Mediating IL10 Production in Cancer Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 1589-1602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-19-1226	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 Oriuchi N, Aoki M, Ukon N, Washiyama K, Tan C, Shimoyama S, Nishijima KI, Takahashi K, Ito H, Ikezoe T, Zhao S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Possibility of cancer-stem-cell-targeted radioimmunotherapy for acute myelogenous leukemia using 211At-CXCR4 monoclonal antibody.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63557-9.	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 Kawano N, Wada H, Uchiyama T, Kawasugi K, Madoiwa S, Takezako N, Suzuki K, Seki Y, Ikezoe T, Hattori T, Okamoto K.	4. 巻 18
2. 論文標題 Analysis of the association between resolution of disseminated intravascular coagulation (DIC) and treatment outcomes in post-marketing surveillance of thrombomodulin alpha for DIC with infectious disease and with hematological malignancy by organ failure.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thromb J.	6. 最初と最後の頁 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12959-020-0216-6.	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 Wada H, Honda G, Kawano N, Uchiyama T, Kawasugi K, Madoiwa S, Takezako N, Suzuki K, Seki Y, Ikezoe T, Iba T, Okamoto K.	4. 巻 26
2. 論文標題 Severe Antithrombin Deficiency May be Associated With a High Risk of Pathological Progression of DIC With Suppressed Fibrinolysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Appl Thromb Hemost.	6. 最初と最後の頁 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1076029620941112.	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13件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Masahiko Fukatsu, Xintao Wang, Lobna Alkebsi, Hiroshi Ohkawara, Goichi Honda, Takayuki Ikezoe.
2. 発表標題 Stimulation of GPR15 on vascular endothelial cells mediates angiogenesis and cytoprotective function
3. 学会等名 International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Kayo Harada-Shirado, Xintao Wang , Masahiko Fukatsu, Hiroshi Takahashi , Akiko Shichishima-Nakamura , Satoshi Kimura, HiroshiOhkawara , Shingo Yamada, Takashi Ito, Takayuki Ikezoe.
2. 発表標題	Circulating intranuclear proteins may play a role in development of disseminated intravascular coagulation in individuals with acute leukemia.
3. 学会等名	International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)2019 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	原田佳代, 王新涛, 森博隆, 深津真彦, 高橋裕志, 七島晶子, 木村哲, 大河原浩, 山田晋吾, 伊藤隆史, 池添隆之.
2. 発表標題	抗がん化学療法に発症する凝固異常症への核内蛋白の関与
3. 学会等名	第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Xiangmin Wang, Xintao Wang, Takakazu Kawase, Goichi Honda, Hiroshi Ohkawara, Takayuki Ikezoe
2. 発表標題	Recombinant human soluble thrombomodulin protects vascular endothelial cells from radiation-induced DNA damage
3. 学会等名	64th Annual ISTH SSC Meeting (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Miki Furukawa, Wang Xintao, Hiroshi Ohkawara, Masahiko Fukatsu, Lobna Alkebsi, Hideyoshi Noji, Kazuei Ogawa, Takayuki Ikezoe
2. 発表標題	A critical role of growth arrest-specific gene 6-Mer axis in the pathogenesis of endothelial damage contributing to thrombotic microangiopathy associated with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
3. 学会等名	60th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 池添隆之
2. 発表標題 TA-TAM/SOSの診断と治療
3. 学会等名 第43回日本造血細胞移植学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池添隆之
2. 発表標題 急性白血病に合併するDICの発症機序について
3. 学会等名 第21回 日本検査血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田佳代, 王 新涛, 森 博隆, 深津真彦, 高橋裕志, 七島晶子, 木村 哲, 大河原浩, 山田晋吾, 伊藤隆史, 池添隆之
2. 発表標題 造血器腫瘍に合併するDICへの核内蛋白の関与
3. 学会等名 第14回 日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河野徳明, 和田英夫, 内山俊正, 川杉和夫, 窓岩清治, 竹迫直樹, 鈴木 圭, 関 義信, 池添隆之, 服部 剛, 岡本好司
2. 発表標題 播種性血管内凝固症候群（DIC）離脱と転帰の相関に関するトロンデモデュリアン アルファ製造販売後調査での感染症DICおよび造血器悪性腫瘍DICを対象とした解析
3. 学会等名 第14回 日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 和田英夫, 内山俊正, 川杉和夫, 窓岩清治, 竹迫直樹, 鈴木 圭, 関 義信, 池添隆之, 岡本好司, 射場敏明, 河野徳明
2. 発表標題 感染症型DICにおける低フィブリノゲン血症は予後不良である
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 池添隆之
2. 発表標題 日本血栓止血学会DIC診断基準2017年版の有用性の評価と新規予後予測マーカーの検索
3. 学会等名 第42回 日本血栓止血学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田佳代, 森 博隆, 深津真彦, 佐野隆浩, 高橋裕志, 木村 哲, 大河原浩, 山田晋吾, 池添隆之
2. 発表標題 血液腫瘍に合併するDICの診断における核内蛋白の有用性について
3. 学会等名 第21回 日本検査血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田佳代, 森 博隆, 深津真彦, 佐野隆浩, 高橋裕志, 木村 哲, 大河原浩, 山田晋吾, 池添隆之
2. 発表標題 急性白血病のDIC診断における核内蛋白の有用性について
3. 学会等名 第82回 日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 池添隆之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 6
3. 書名 造血細胞移植ガイドラインSOS/TA-TMA	

1. 著者名 池添隆之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 文光社	5. 総ページ数 1
3. 書名 出血傾向を主訴に来院した高齢患者への対応	

1. 著者名 池添隆之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 11
3. 書名 類洞閉塞症候群 (SOS)	

1. 著者名 池添隆之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 13
3. 書名 DICと鑑別が必要な疾患 血栓性微小血管症 (TMA)	

1. 著者名 池添隆之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 1
3. 書名 播腫性血液内凝固 (DIC)	

1. 著者名 大河原浩、池添隆之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 7
3. 書名 造血幹細胞移植後の免疫凝固異常	

1. 著者名 原田佳代、池添隆之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医薬ジャーナル社	5. 総ページ数 7
3. 書名 高齢者の凝固異常症	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 新規ポリペプチド及びその用途	発明者 池添隆之・本田剛一	権利者 福島県立医科大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/029183	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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			
中国	Xuzhou Medical University			