

令和 3 年 5 月 15 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08917

研究課題名(和文) エキソソーム型トロンボモジュリンによる敗血症治療

研究課題名(英文) Treatment of sepsis with exosomal thrombomodulin

研究代表者

川本 英嗣 (KAWAMOTO, EIJI)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20577415

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)：トロンボモジュリンの細胞外ドメインであるTMD123-Fc、またはドメインを欠いたTM-Fcタンパク質(TMドメイン12-Fc、TMドメイン23-Fc)を作成し、ELISAによりin vitroでのフィブロネクチンとの結合を調べた。トロンボモジュリンのレクチン様ドメインは、トロンボモジュリンの細胞外ドメインのフィブロネクチンへの結合に必須であることがわかった。TMD123-FcとTMD12-Fcの両方が、ヒト乳癌由来細胞株の $\alpha$ 1インテグリンとフィブロネクチンとの結合を阻害することを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の知見は、炎症の比較的早い段階で外因性に投与されるthrom-bomodulin Fc融合タンパク質が、乳癌細胞株の $\alpha$ 1インテグリンとフィブロネクチンの結合を阻害する新しい治療法の開発に応用できることを示唆している。本研究のようなTM-Fc型の安定化した蛋白の知見はエキソソーム型トロンボモジュリンの開発に役立てることができる。

研究成果の概要(英文)：We created an extracellular domain of thrombomodulin, TMD123-Fc, or domain deletion TM-Fc proteins (TM domain 12-Fc, TM domain 23-Fc) and examined their bindings to fibronectin in vitro by ELISA. The lectin-like domain of thrombomodulin was found to be essential for the binding of the extracellular domain of thrombomodulin to fibronectin. Using a V-well cell adhesion assay or flow cytometry analysis with fluorescent beads, we found that both TMD123-Fc and TMD12-Fc inhibited the binding between  $\alpha$ 1 integrin of human breast cancer-derived cell lines and fibronectin. Furthermore, TMD123-Fc and TMD12-Fc inhibited the binding of activated integrins to fibronectin under shear stress in the presence of  $Ca^{2+}$  and  $Mg^{2+}$  but not under strong integrin-activation conditions in the presence of  $Mg^{2+}$  without  $Ca^{2+}$ .

研究分野：敗血症

キーワード：トロンボモジュリン 敗血症 Fc融合蛋白 エキソソーム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

トロンボモジュリン(TM)は血管内皮細胞に存在する抗凝固プロテインCシステムの重要な補因子と考えられている<sup>1</sup>。さらに、TMは、抗炎症、細胞保護の特性を発揮し、血管内皮細胞と白血球との結合を制御する重要なコンポーネントであることが明らかになった<sup>2</sup>。TMは正常の血管内皮細胞以外に腫瘍細胞でも発現していて、腫瘍細胞におけるTMの発現は、特定の種類の癌における腫瘍細胞の浸潤と増殖を制限することが示唆されている。たとえば食道癌では原発巣と転移巣と比較すると転移巣でのTMの発現は減少していた<sup>3</sup>。さらに、浸潤性乳癌細胞における低いTM発現は癌の再発率と有意に相関していた<sup>4</sup>。これらの知見はThrombomodulinが癌細胞の増殖や転移に重要な役割を担っている可能性を示唆している。近年、Thrombomodulinが血管内皮細胞や腫瘍細胞の細胞外マトリックスに結合することが明らかになってきた<sup>5</sup>。Thrombomodulinはファイブロネクチン、コラーゲン、ラミニンのようなextracellular matrixと結合する。しかし、乳癌細胞の細胞外マトリックスへの結合をThrombomodulinが調整する事は知られていない。

## 2. 研究の目的

本研究では血管内腔側に発現して血液細胞や血管内に浮遊する腫瘍細胞とコンタクトする可能性のあるTMの細胞外ドメイン(TMD123)とhuman IgG Fc fusion proteinを融合したTMD123-FcおよびThrombomodulinのdomain deletion protein(TMD12-Fc, TMD23-Fc)を作成した。我々はTMD123-FcとTMD12-FcがMDA231のβ1インテグリンとFNとのインテグリン依存的な結合を阻害する事を明らかにした。このことはTMのレクチン様ドメインがfibronectinと結合する事でMDA231のβ1インテグリンとFNの結合と競合していることを示唆する。この結果は、乳癌細胞株のMDA231の血管内皮細胞へのβ1インテグリンとfibronectinとを介した結合、転移を抑制する新たな治療戦略の1つに寄与する可能性がある。

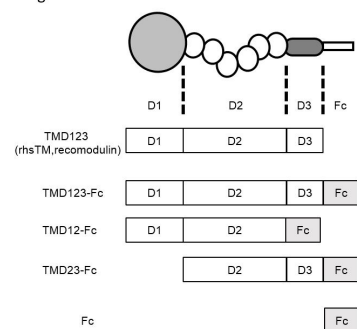
## 3. 研究の方法

(1)組換えヒトトロンボモジュリンドメイン1、2、3-免疫グロブリンFc部分融合タンパク質(TMドメイン123-Fc)発現ベクターの構築

### (2) Expression and purification of TM domain-Fc fusion proteins

TMドメイン123-Fcまたは変異型TM-Fcプラスミド(TMドメイン12-Fc、TMドメイン23-Fc、TMドメイン13-FcおよびTMドメイン3-Fc)を、リポフェクタミン2000を用いて、ヒト胚性腎細胞株293T(HEK293T)細胞(ATCC番号CRL-1573)に一過性にトランスフェクトした。(Figure 1)

Figure 1



### (3) V-well cell adhesion assay

96 ウェル V ボトムプレートを用いた細胞接着アッセイは、以前に記載されているように実施した<sup>15</sup>。

### (4) β1 integrin KO cell with CRISPR/CAS9 system

ヒト β1 インテグリンエクソン 2 に存在する sgRNA 指定オリゴ配列 (forward:5' -

CACCGGAGGAATGTTACACGGCTGC-3', reverse; 5'-AAACGCAGCCGTGTAACATTCCTCCTCC-3' ) を pSpCas9(BB)-2A-Puro (PX459) V2.0 (Addgene プラスミド ID: 62988) ベクターにクローニングした<sup>16</sup>。

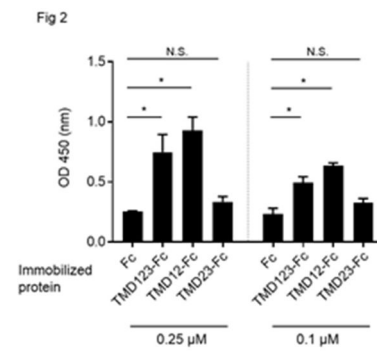
#### (5) Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

TMD123-Fc とそのドメイン変異蛋白は 4 で 96 well に一晚、固相化された。翌日 well は PBS により 2 回 wash された。その後 Fibronectin 1µg/ml、100 µL が well に注入されて室温で 1 時間静置された。2 回 PBS で wash されたあと anti-human fibronectin antibody(HRP-conjugated detection antibody)を 10µg/ml 加えて 1 時間 4 で培養した。その後 PBS で 2 回 wash した。TMD123-Fc と fibronectin の検出は ELISA kit で OD450 を測定した。

### 4. 研究成果

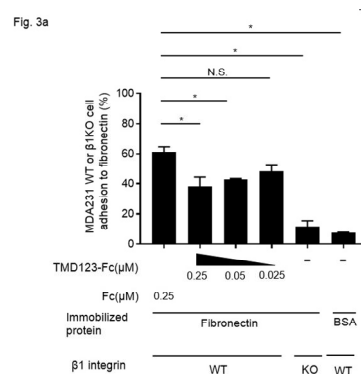
#### (1) TM の細胞外ドメインである lectin like domain は Fibronectin と結合する

TM の 3 つの細胞外ドメイン (lectin-like domain, EGF-like domain, セリンスレオニンリッチドメイン) のうちのドメインが fibronectin と結合するのか明らかにするために、我々は細胞外ドメインと human IgG Fc protein を融合した TMD123-Fc 蛋白を作成した (Figure 1)。プレートに 2 つの事なる濃度(0.25 µM、0.1µM)の TMD123-Fc、TMD12-Fc、TMD23-Fc、Fc only を固相化し、FN との結合を確認した。その結果、lectin-like domain を含む thrombomodulin 蛋白とファイブロネクチンは結合した (Figure 2)。一方で TMD23-Fc は Fibronectin とは結合しなかった。この結果は TMD123-Fc と fibronectin との結合には TM の lectin-like domain が必須であることを示唆した。



#### (2) MDA231 と Fibronectin との結合は TMD123-Fc により濃度依存的に阻害される。

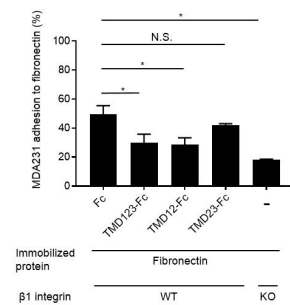
Fibronectin は β1 インテグリンの主要なリガンドである<sup>17</sup>。MDA231 には Fibronectin と結合する α5β1 インテグリンが発現している。我々は CRISPR/CAS9 β1 integrin KO system を用いて β1 integrin KO MDA231 細胞を作成した。その結果 β1KO 細胞では α5β1 インテグリンは消失した。さらに驚くべきことに細胞表面に発現していた α5 サブユニットも消失した。この事は細胞表面ではインテグリンは αβ サブユニットが協調して存在することが必須であることを示唆している。次に我々は Fibronectin と MDA231 の β1 インテグリンの結合が TMD123-Fc により阻害されるか調査するために、固相化した Fibronectin に β1 インテグリンを 1mM Mg/Ca の 2 価イオンを加え、MDA231 にシェアストレスを加えてインテグリンを活性化して FN との結合を評価した。その結果、Fibronectin と β1 インテグリンの結合は TMD123-Fc により濃度依存的に阻害された(Figure 3a)。



#### (3) Thrombomodulin の lectin-like domain が MDA231 と Fibronectin との結合を阻害する。

TM の細胞外ドメインのうち **lectin-like domain** が **Fibronectin** と結合する (Figure 2)。そのため、我々は **MDA231** と **Fibronectin** との結合が **TMD123-Fc** (0.25  $\mu$ M) だけでなく、**TMD12-Fc** (0.25  $\mu$ M) により阻害され、**TMD23-Fc** (0.25  $\mu$ M) により阻害されないと予想した。この事を証明するために **Fibronectin** (10 $\mu$ g/ml) を **V-well plate** に固相化して **MDA231** の  $\beta$ 1 インテグリンを 1 mM **Mg/Ca** 存在下にシェアストレスを負荷して活性化して、インテグリンと **FN** の結合が **TM** により阻害されるか検討した。その結果、**TM** の **lectin-like domain** を有するたんぱく質だけが結合を阻害した (Figure 3b)。

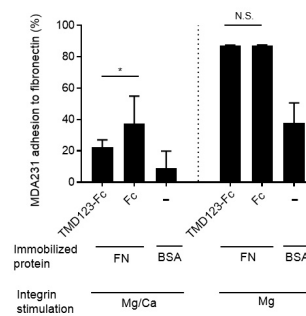
Fig. 3b



#### (4) Ca 存在下で TM は FN と MDA231 のインテグリン依存性の結合を阻害する。

TM の **Lectin-like domain** には **Ca binding site** は存在しない<sup>18</sup>。しかし、TM の細胞外ドメインの **EGF like** ドメインは **Ca** と結合することで **Protein C** の活性化能力を発揮する<sup>19, 20</sup>。我々は **FN** への **TM** の結合に **Ca** の存在の有無が重要か検討するためにインテグリンを 2 つの **Condition**、すなわち **Mg/Ca** もしくは **Mg** のみ存在した **condition** で **FN** と **MDA231** との結合を確認した。その結果、**Mg/Ca** 存在下では **MDA231** の **FN** の結合は阻害された (Figure 4)。一方で、**Mg** の存在のみでは **MDA231** の  $\beta$ 1 インテグリンと **Fibronectin** との結合を阻害することはできなかった。

Fig 4



#### 結語)

我々は **TM** の細胞外ドメインのうち **lectin-like domain** を含む **TMD123-Fc** と **TMD12-Fc** の両方で **MDA231** の生理的なシェアストレスで活性化された  $\beta$ 1 インテグリンと **FN** の結合を阻害することを新たに発見した。この結果は乳癌細胞や白血球の血管内皮細胞接着抑制効果への新たな治療戦略に応用できる可能性がある。

#### 引用文献)

1. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest* 2003; 124:26S-32S.
2. Okamoto T, Tanigami H, Suzuki K, Shimaoka M. Thrombomodulin: a bifunctional modulator of inflammation and coagulation in sepsis. *Critical care research and practice* 2012; 2012:614545.
3. Tezuka Y, Yonezawa S, Maruyama I, Matsushita Y, Shimizu T, Obama H, et al. Expression of thrombomodulin in esophageal squamous cell carcinoma and its relationship to lymph node metastasis. *Cancer research* 1995; 55:4196-200.
4. Kim SJ, Shiba E, Ishii H, Inoue T, Taguchi T, Tanji Y, et al. Thrombomodulin is a new biological and prognostic marker for breast cancer: an immunohistochemical study. *Anticancer research* 1997; 17:2319-23.
5. Hsu YY, Shi GY, Wang KC, Ma CY, Cheng TL, Wu HL. Thrombomodulin promotes focal adhesion kinase activation and contributes to angiogenesis by binding to fibronectin. *Oncotarget* 2016; 7:68122-39.
6. Xiao T, Takagi J, Collier BS, Wang JH, Springer TA. Structural basis for allostery in

**integrins and binding to fibrinogen-mimetic therapeutics. Nature 2004; 432:59-67.**

- 7. Schaffner F, Ray AM, Dontenwill M. Integrin alpha5beta1, the Fibronectin Receptor, as a Pertinent Therapeutic Target in Solid Tumors. Cancers 2013; 5:27-47.**
- 8. dos Santos PB, Zanetti JS, Ribeiro-Silva A, Beltrao EI. Beta 1 integrin predicts survival in breast cancer: a clinicopathological and immunohistochemical study. Diagnostic pathology 2012; 7:104.**
- 9. Dingemans AM, van den Boogaart V, Vosse BA, van Suylen RJ, Griffioen AW, Thijssen VL. Integrin expression profiling identifies integrin alpha5 and beta1 as prognostic factors in early stage non-small cell lung cancer. Molecular cancer 2010; 9:152.**
- 10. White DE, Kurpios NA, Zuo D, Hassell JA, Blaess S, Mueller U, et al. Targeted disruption of beta1-integrin in a transgenic mouse model of human breast cancer reveals an essential role in mammary tumor induction. Cancer cell 2004; 6:159-70.**
- 11. Huck L, Pontier SM, Zuo DM, Muller WJ. beta1-integrin is dispensable for the induction of ErbB2 mammary tumors but plays a critical role in the metastatic phase of tumor progression. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2010; 107:15559-64.**
- 12. Goodman SL, Picard M. Integrins as therapeutic targets. Trends in pharmacological sciences 2012; 33:405-12.**
- 13. Suzuki K, Kusumoto H, Deyashiki Y, Nishioka J, Maruyama I, Zushi M, et al. Structure and expression of human thrombomodulin, a thrombin receptor on endothelium acting as a cofactor for protein C activation. The EMBO journal 1987; 6:1891-7.**
- 14. Kawamoto E, Okamoto T, Takagi Y, Honda G, Suzuki K, Imai H, et al. LFA-1 and Mac-1 integrins bind to the serine/threonine-rich domain of thrombomodulin. Biochemical and biophysical research communications 2016; 473:1005-12.**
- 15. Weetall M, Hugo R, Friedman C, Maida S, West S, Wattanasin S, et al. A homogeneous fluorometric assay for measuring cell adhesion to immobilized ligand using V-well microtiter plates. Anal Biochem 2001; 293:277-87.**
- 16. Ran FA, Hsu PD, Wright J, Agarwala V, Scott DA, Zhang F. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. Nature protocols 2013; 8:2281-308.**
- 17. Danen EH, Sonneveld P, Brakebusch C, Fassler R, Sonnenberg A. The fibronectin-binding integrins alpha5beta1 and alphavbeta3 differentially modulate RhoA-GTP loading, organization of cell matrix adhesions, and fibronectin fibrillogenesis. The Journal of cell biology 2002; 159:1071-86.**
- 18. Li YH, Kuo CH, Shi GY, Wu HL. The role of thrombomodulin lectin-like domain in inflammation. Journal of biomedical science 2012; 19:34.**
- 19. Light DR, Glaser CB, Betts M, Blasko E, Campbell E, Clarke JH, et al. The interaction of thrombomodulin with Ca<sup>2+</sup>. European journal of biochemistry 1999; 262:522-33.**
- 20. Rezaie AR, Esmon CT. The function of calcium in protein C activation by thrombin and the thrombin-thrombomodulin complex can be distinguished by mutational analysis of protein C derivatives. The Journal of biological chemistry 1992; 267:26104-9.**

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Park Eun J., Appiah Michael G., Myint Phyo K., Gaowa Arong, Kawamoto Eiji, Shimaoka Motomu	4. 巻 25
2. 論文標題 Exosomes in Sepsis and Inflammatory Tissue Injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Pharmaceutical Design	6. 最初と最後の頁 4486 ~ 4495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612825666191116125525	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 Ito-Masui Asami, Kawamoto Eiji, Nagai Yuki, Takagi Yuto, Ito Mami, Mizutani Noriko, Yano Ken'ichi, Yano Kazuo, Imai Hiroshi, Shimaoka Motomu	4. 巻 201
2. 論文標題 Feasibility of Measuring Face-to-Face Interactions among ICU Healthcare Professionals Using Wearable Sociometric Badges	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 245 ~ 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.201904-0779LE	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 Darkwah Samuel, Nago Nodoka, Appiah Michael G., Myint Phyo Kyawe, Kawamoto Eiji, Shimaoka Motomu, Park Eun Jeong	4. 巻 7
2. 論文標題 Differential Roles of Dendritic Cells in Expanding CD4 T Cells in Sepsis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 52 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines7030052	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 Soe Zay Yar, Prajuabjinda Onmanee, Myint Phyo Kyawe, Gaowa Arong, Kawamoto Eiji, Park Eun Jeong, Shimaoka Motomu	4. 巻 512
2. 論文標題 Talin-2 regulates integrin functions in exosomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 429 ~ 434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.027	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 Kawamoto Eiji, Nago Nodoka, Okamoto Takayuki, Gaowa Arong, Masui-Ito Asami, Sakakura Yosuke, Akama Yuichi, Soe Zay Yar, Prajuabjinda Onmanee, Darkwah Samuel, Appiah Michael G., Myint Phyoe Kyawe, Obeng Gideon, Park Eun Jeong, Imai Hiroshi, Shimaoka Motomu	4. 巻 511
2. 論文標題 Anti-adhesive effects of human soluble thrombomodulin and its domains	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 312~317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.02.041	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 Shimaoka Motomu, Kawamoto Eiji, Gaowa Arong, Okamoto Takayuki, Park Eun	4. 巻 11
2. 論文標題 Connexins and Integrins in Exosomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 106~106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11010106	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 Kawamoto Eiji, Masui-Ito Asami, Eguchi Akiko, Soe Zay Yar, Prajuabjinda Onmanee, Darkwah Samuel, Park Eun Jeong, Imai Hiroshi, Shimaoka Motomu	4. 巻 52
2. 論文標題 Integrin and PD-1 Ligand Expression on Circulating Extracellular Vesicles in Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 SHOCK	6. 最初と最後の頁 13~22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000001228	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 Soe Zay Yar, Prajuabjinda Onmanee, Myint Phyoe Kyawe, Gaowa Arong, Kawamoto Eiji, Park Eun Jeong, Shimaoka Motomu	4. 巻 512
2. 論文標題 Talin-2 regulates integrin functions in exosomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 429~434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.027	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 Kawamoto Eiji, Nago Nodoka, Okamoto Takayuki, Gaowa Arong, Masui-Ito Asami, Sakakura Yosuke, Akama Yuichi, Soe Zay Yar, Prajuabjinda Onmanee, Darkwah Samuel, Appiah Michael G., Myint Phyoe Kyawe, Obeng Gideon, Park Eun Jeong, Imai Hiroshi, Shimaoka Motomu	4. 巻 511
2. 論文標題 Anti-adhesive effects of human soluble thrombomodulin and its domains	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 312~317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.02.041	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 Shimaoka M, Kawamoto E, Gaowa A, Okamoto T, Park EJ.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 Connexins and Integrins in Exosomes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 pii: E106.
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Park Eun Jeong, Prajuabjinda Onmanee, Soe Zay Yar, Darkwah Samuel, Appiah Michael G., Kawamoto Eiji, Momose Fumiyasu, Shiku Hiroshi, Shimaoka Motomu	4. 巻 3
2. 論文標題 Exosomal regulation of lymphocyte homing to the gut	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood Advances	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) 10.1182/bloodadvances.2018024877	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 Sakakura Yosuke, Kamei Masataka, Sakamoto Ryota, Morii Hideyuki, Itoh-Masui Asami, Kawamoto Eiji, Imai Hiroshi, Miyabe Masayuki, Shimaoka Motomu	4. 巻 18
2. 論文標題 Biomechanical profiles of tracheal intubation: a mannequin-based study to make an objective assessment of clinical skills by expert anesthesiologists and novice residents	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Medical Education	6. 最初と最後の頁 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12909-018-1410-0	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 Kawamoto Eiji, Masui-Ito Asami, Eguchi Akiko, Soe Zay Yar, Prajuabjinda Onmanee, Darkwah Samuel, Park Eun Jeong, Imai Hiroshi, Shimaoka Motomu	4. 巻 -
2. 論文標題 Integrin and PD-1 Ligand Expression on Circulating Extracellular Vesicles in Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 SHOCK	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000001228	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 Okamoto Takayuki, Takagi Yoshimi, Kawamoto Eiji, Park Eun Jeong, Usuda Haruki, Wada Koichiro, Shimaoka Motomu	4. 巻 367
2. 論文標題 Reduced substrate stiffness promotes M2-like macrophage activation and enhances peroxisome proliferator-activated receptor expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 264 ~ 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2018.04.005	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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 川本 英嗣, 伊藤 亜紗実, 江口 暁子, Zay Yar Soe, Prajuabjinda Onmanee, Darkwah Samuel, 朴 恩正, 今井 寛, 島岡 要
2. 発表標題 血漿中PD-1リガンドと敗血症患者の臨床経過や臓器障害との関連の検討
3. 学会等名 日本血栓止血学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eiji Kawamoto
2. 発表標題 Integrin and PD-1 Ligand Expression on Circulating Extracellular Vesicles in Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis
3. 学会等名 41 st ANNUAL CONFERENCE ON SHOCK (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川本英嗣
2. 発表標題 細胞外小胞 (EV) インテグリンの敗血症病態への関与の研究を目的としたCRISPR/Cas9遺伝子編集技術を用いたインテグリンノックアウトEVがそれぞれSIRSの作製
3. 学会等名 第33回日本ショック学会総会
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	江口 暁子 (Eguchi Akiko)  (00598980)	三重大学・医学系研究科・特任講師 (研究担当)  (14101)	
研究分担者	島岡 要 (Shimaoka Motomu)  (40281133)	三重大学・医学系研究科・教授  (14101)	
研究分担者	高娃 阿荣 (Gaowa Arong)  (50643805)	三重大学・医学系研究科・助教  (14101)	

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