

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03433

研究課題名(和文) マクロファージの異常活性化による血球貪食機構の解明

研究課題名(英文) Mechanism of hemophagocytosis by abnormal activation of macrophages

研究代表者

華山 力成 (Hanayama, Rikinari)

金沢大学・ナノ生命科学研究所・教授

研究者番号：40403191

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：CpG DNA、IFN- γ 、抗IL-10受容体抗体の三種混合刺激により、マクロファージが血球貪食する為、刺激前後のマクロファージの遺伝子発現を比較することで、刺激により発現が強く上昇する細胞表面分子を12種類同定した。各分子に対する阻害抗体や、CRISPR/Cas9を用いたマクロファージでの発現低下による血球貪食能への影響を評価することで、新規血球貪食関連分子として4分子を同定した。また、CpG DNAとIFN- γ とのシグナルクロストークにより、これらの分子の発現がどのように制御されるかをCAGE法により解析し、7つの特定遺伝子の転写開始点に変化が生じることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

死細胞の貪食機構については数多くの研究がなされており、その生理的意義が明らかとなっているが、血球貪食の生理的意義は未だ不明である。この機構は重篤な炎症性疾患の病態だけではなく、より広範な「Cell-in-cell structures」として、胸腺ナース細胞による未熟Tリンパ球の取り込み・育成や、細胞の共食(エントーシス)、リンパ球の経細胞内移動(trans-cellular migration)などの基盤としても生理的に重要である可能性がある。更に、この機構を制御することで、生きた癌細胞をマクロファージに貪食除去させる治療法が開発される可能性もあり、新たな研究展開への発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：Macrophages phagocytose hemophagocytes upon triple stimulation with CpG DNA, IFN- γ , and anti-IL-10 receptor antibody. Therefore, by comparing gene expression in macrophages before and after stimulation, we identified 12 cell surface molecules whose expression was strongly upregulated by the triple stimulation. By evaluating inhibitory antibodies against each molecule and the effect of decreased expression in macrophages using CRISPR/Cas9 on hemophagocytosis ability, four molecules were identified as novel hemophagocytosis-related molecules. We also analyzed how the expression of these molecules is regulated by signal crosstalk between CpG DNA and IFN- γ using the CAGE method and found that the transcription start sites of seven specific genes are altered.

研究分野：免疫学

キーワード：血球貪食 マクロファージ 炎症性疾患 シグナルクロストーク CAGE法 サイトカインストーム

1. 研究開始当初の背景

血球貪食症候群は、過度の炎症性刺激によってマクロファージが暴走し、本来貪食対象ではない赤血球や血小板、リンパ球、骨髄細胞などの自己血球を生きたまま貪食するようになる重篤な難治性疾患である。血球貪食症候群には遺伝的要因で生じる一次性疾患と様々な病態に付随する炎症によって生じる二次性疾患が知られている。近年の研究で、一次性疾患については原因遺伝子が複数同定され、細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞による細胞傷害に関与する遺伝子 (Perforin や Munc13-4、Syntaxin11 など) の異常が原因であることが判明した。この細胞傷害の異常により、ウイルスに感染した細胞を除去できず、IL-6 や Interferon (IFN)-、TNF- α などの炎症性サイトカインの発現が持続することで、マクロファージが過剰に活性化される。一方、二次性疾患は、自己免疫疾患や悪性腫瘍、慢性感染症などによる炎症性サイトカインの異常上昇が引き金となっており、急速に症状が進行し致命的な経過を辿る。ところが、一次性・二次性いずれの場合においても、「過度の炎症性刺激がマクロファージをどのように活性化し、その性質を変化させることによって、生きた自己血球を貪食するようになるのか」、その分子メカニズムの詳細は未だに明らかではない。よって、その発症機構を解明することで、将来の治療法や治療薬の開発へと繋げることが現在の重要な課題である。

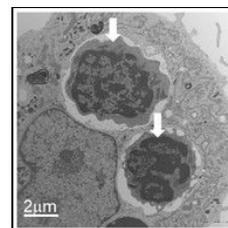
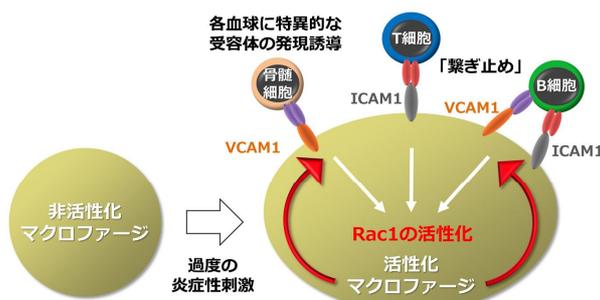


図 1.マクロファージによる生きた骨髄細胞 (矢印) の貪食

私達は、この病態発症の分子機序の解明には、培養細胞を用いて血球貪食を再現することが有用であると考え、マウスの骨髄由来マクロファージに様々な炎症性刺激を与えた後に、生きた血球と共培養することで、貪食を誘発する刺激の探索を行った。その結果、CpG DNA、IFN-、抗 IL-10 受容体抗体の三種混合刺激によって、マクロファージの細胞表面に様々な受容体分子の発現が誘導され、生きた血球の貪食を引き起こすことを見出した (図 1) (EBioMedicine. 22:89-99, 2017)。

更に、ICAM1 や VCAM1 などの接着分子の発現により、リンパ球や骨髄細胞がマクロファージに繋ぎ止められ、それに続く Rac1 低分子量 G 蛋白質の活性化によって血球貪食が引き起こされることを明らかにした (図 2)。



「取り込み」を担う分子、赤血球や血小板の貪食機構は未解明

図 2.炎症性刺激による血球貪食の発症機序モデル

一方、私達は以前、マクロファージによる細胞の貪食は、標的細胞の「繋ぎ止め」とその後の「取り込み」の二段階で進むことを示したが (Mol Cell Biol. 32:118-25, 2012)、ICAM1 と VCAM1 は「繋ぎ止め」の機能にのみ働くことが判明し、血球の「取り込み」を担う分子はまだ同定されていない。更に、ICAM1 と VCAM1 はリンパ球や骨髄細胞の「繋ぎ止め」のみに働き、実際の患者で頻りに認められる赤血球や血小板の貪食がどのような分子により引き起こされるのかは未だに不明である。私達が樹立した血球貪食の培養細胞実験系は、これらの分子の同定に有用であり、更なる解析を行うことで、血球貪食の分子機構の全容解明が期待される。更に、実際のヒト患者やマウスモデルにおいて、これらの分子の発現が病態発症と関連するのか、また、血球貪食が単一の刺激では誘発されず、なぜ刺激を組み合わせただけの場合のみで誘発されるのかを明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、私達が樹立した血球貪食の培養細胞実験系を活用することで、マクロファージによる血球貪食の分子機構の全容を解明するとともに、ヒト疾患発症との関連性を明らかにすることで、将来の治療標的的同定を目指す。具体的には、下記の課題に取り組む。

(A) 血球貪食の分子機構の包括的解明

(B) 炎症性刺激の相乗効果による血球貪食誘発機序の解明

血球貪食症候群の発症原因として炎症性サイトカインの異常上昇が長らく知られているが、どのような機序により、マクロファージが生きた自己血球を貪食するようになるのか、その分子機構はほとんど解明されていない。その理由の一つとして、これまでの血球貪食の研究では、主にマウスモデルを用いた解析が行われており、網羅的かつ効率的に分子機序のスクリーニングを行うことができなかった為であると考えられる。通常、マクロファージは死細胞のみを選別して貪食し、生細胞を貪食することはない為、培養細胞実験系で血球貪食を再現することがこれまで不可能であった。私達が今回世界で初めて樹立した培養細胞実験系は、フローサイトメトリー（FACS）を用いて簡易かつ高い再現性で血球貪食を定量化することができ、阻害抗体や化合物などを用いた高効率スクリーニングが可能である（図3）。

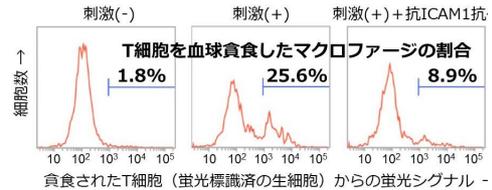


図3.FACSによる血球貪食の定量化

更に私達は、本来血球を全く貪食しない NIH3T3 線維芽細胞に、ICAM1 や VCAM1、Rac1などを過剰発現させることで、活性化マクロファージと同程度の

血球貪食を誘発する再構築系の樹立にも成功しており、これらの実験系を用いることで、同定した分子の血球貪食における必要性和十分性を検証するとともに、変異体などを用いた機能解析が可能となる。

3. 研究の方法

(A) 血球貪食の分子機構の包括的解明

① **既同定分子の検討** 私達は、CpG DNA、IFN- γ 、抗 IL-10 受容体抗体の三種混合刺激により、マクロファージが赤血球、血小板、リンパ球、骨髄細胞などを生きたまま貪食することを見出した。そこで、刺激前後のマクロファージの遺伝子発現を比較することで、刺激により発現が強く上昇する細胞表面分子を 12 種類同定した。その中でも、ICAM1 と VCAM1 がリンパ球や骨髄細胞をマクロファージに「繋ぎ止める」ことにより、血球貪食を促進することを報告したが（EBioMedicine. 22:89-99, 2017）、他の 10 種類の分子が血球貪食においてどのような役割を担うのかは未だ不明である。

そこで、これらの分子が各々、血小板や赤血球の「繋ぎ止め」による貪食に関与するのか、又は、血球の「取り込み」過程に働くのかを各細胞表面分子に対する阻害抗体を用いた実験や、shRNA・CRISPR/Cas9 を用いたマクロファージでの発現低下（欠損）により検討を行い、血球貪食における各分子の役割を解明する。

② **候補分子の機能解析** 私達は NIH3T3 細胞を用いた血球貪食の再構築系を樹立しており、各候補分子を NIH3T3 細胞に発現させることで、その分子が血球貪食のどのような過程に関与するのかを検討するとともに、ドメインを欠損させた変異体による機能解析を進める。

(B) ヒトにおける発現関連の検討

血球貪食症候群のヒト血液検体やマウスモデルを用いて、既同定の ICAM1・VCAM1 や前頁(A) で同定する新規分子などが、実際に血球貪食の病態発症と関連しているかを検討する。まず、ヒト血液検体については、金沢大学附属病院の小児科・腎臓内科・リウマチ内科・臨床検査部と協力して患者末梢血から単球・マクロファージの単離を進め、これらの分子の発現を定量 PCR や FACS により解析し、病態発症との相関関係を明らかにする。

(C) 炎症性刺激の相乗効果による血球貪食誘発機構の解明

三種混合刺激により ICAM1 や VCAM1 などの発現が強く誘導され血球貪食が誘発されるが、いずれの刺激を単独で高い濃度用いた場合においても、10 分の 1 程度の発現しか誘導されない。このことから、これらの刺激間では血球貪食関連分子の発現に対する相乗効果があると考えら

れ、その機序を ICAM1 と VCAM1 の発現を指標として、以下の方法により解明する。

① **シグナルクロストークの解析** TLR9 と IFNGR の伝達経路にあるシグナル分子は、ほぼ全て解明されている為、リン酸化などの修飾を容易に解析することが可能である。具体的には、三種混合刺激のうち、(1) CpG DNA は、TLR9→TAK1 などを経た NF-κB や MAPK の活性化により、(2) IFN-γ は、IFNGR→Jak を介した STAT1 の活性化により、標的遺伝子の発現を誘導する(図4)。そこで、これらの分子の相互作用により、ICAM1 と VCAM1 の発現がどのように制御されるかを検討する。

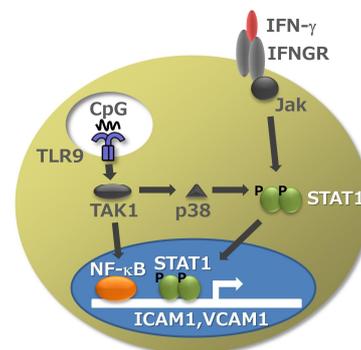


図4.血球貪食誘発シグナルの相乗機構

② **遺伝子発現制御ネットワークの解析** 理化学研究所の林崎良英博士・Oleg Gusev 博士と共同で、三種混合刺激によるマクロファージ内での遺伝子発現制御ネットワークを、CAGE 法 (PNAS. 100:15776-81, 2003) を用いて転写開始点を決定して転写因子を予測することで網羅的に解明する。刺激の相乗効果により ICAM1 と VCAM1 が強発現する際における遺伝子発現制御ネットワークの変容を解析し、その閾値を制御する分子実態の同定を目指す。

4. 研究成果

(A) 血球貪食の分子機構の包括的解明

私達はこれまでに、CpG DNA、IFN-γ、抗 IL-10 受容体抗体の三種混合刺激により、マクロファージが赤血球、血小板、リンパ球、骨髄細胞などを生きたまま貪食することを見出した。そこで、刺激前後のマクロファージの遺伝子発現を比較することで、刺激により発現が強く上昇する細胞表面分子を 12 種類同定した。その中でも、ICAM1 と VCAM1 がリンパ球や骨髄細胞をマクロファージに「繋ぎ止める」ことにより、血球貪食を促進することを報告したが、他の 10 種類の分子が血球貪食においてどのような役割を担うのかは未だ不明である。そこで、これらの分子のマクロファージにおける発現、特に CpG DNA、IFN-γ、抗 IL-10 受容体抗体の三種混合刺激で発現が上昇するか否かを定量 PCR で確認し、マクロファージ上に発現している分子に対しては、各分子に対する阻害抗体や、CRISPR/Cas9 を用いたマクロファージでの発現低下(欠損)による血球貪食能への影響を評価した。以上の実験より、新規血球貪食関連分子として下記の 4 分子を候補として同定した。

CD31 (PECAM-1) : 血管内皮細胞や血小板などに発現する細胞接着分子として知られており、CD31 同士のホモフィリックな結合を行うことから、マクロファージでの強い発現誘導により、血小板を繋ぎ止めて貪食を促進する役割を担う可能性が考えられる。

SHPS1 : 赤血球などの血球系に発現している CD47 と結合する受容体として知られており、マクロファージによる赤血球の繋ぎ止めに関与する可能性が考えられる。CD47 と SHPS1 の結合は、赤血球が貪食されるのを回避する "Don't eat-me" シグナルとして機能することが報告されているが (Science. 288:2051-4, 2000) 私達の実験結果では、「繋ぎ止め」によって、むしろ血球の貪食を促進することが示されており、マクロファージの活性化状態によって、貪食を正・負どちらにも制御する可能性がある。

MARCO : マクロファージによる異物の取り込みを担うスカベンジャー受容体として知られており、マクロファージに繋ぎ止められた血球の「取り込み」に関与する可能性がある。

LILRB3 : LILR ファミリーは、11 のタンパク質コード遺伝子と 2 つの偽遺伝子からなるヒト多遺伝子ファミリーのメンバーによってコードされている。非常に相同性の高い細胞外ドメインを持ちながら、細胞内に抑制性シグナルを伝達するモチーフ ITIM を持つ抑制型受容体と活性化シグナルを伝達するモチーフ ITAM を持つ活性化型受容体の相反するシグナル伝達能を持つペーパー型受容体として知られる。

次に、これらの新規貪食関連分子の機能解析を進めた。各分子の発現ベクターをそれぞれ作製し、本来は貪食能をもたない NIH3T3 細胞に過剰発現させ、生細胞を貪食させることで、血球貪食を再構築する実験系を樹立した。NIH3T3 細胞が貪食する過程を蛍光顕微鏡で可視化し、フローサイトメトリーを用いて貪食を定量化することで、これらの分子が血球の「繋ぎ止め」による貪食に関与するのか、又は、血球の「取り込み」過程に働くのかを検討した。更に、これらの分子において重要なドメインを欠損させた変異体を作製し、NIH3T3 細胞に発現されることで、ドメイン機能の解析を進めた。以上の結果から、これらの新規候補分子いずれもが *in vitro* において、実際に血球貪食に関与することを示した。

(B) ヒトにおける発現相関の検討

新規 4 分子の中でも多様性に富むことが知られる LILRB3 の機能を重点的に解析した。日本人の血液検体を調べることで、本分子には 8 つ以上の多様な対立遺伝子変異型が存在していることを見出した。これらの変異型遺伝子をそれぞれクローニングし、NIH3T3 細胞に発現させることで、血球貪食を促進するかを検討したところ、貪食活性をもつものは、そのうちの一部の変異型のみであることが明らかとなった。これはヒトによって血球貪食症候群の感受性が異なる理由の分子基盤になっているものと想定される。そこで、この貪食活性を持つ変異型受容体が認識するリガンドを、Jurkat 細胞を標的とすることでアフィニティー精製を行い、質量分析法により同定を試みた。その結果、3 つの候補分子が検出されたが、それぞれの候補を CRISPR/Cas9 で欠損させることで、受容体との結合が無くなるかを確認し、リガンド候補を 1 つに絞り込むことに成功した。実際、このリガンドを欠損させた Jurkat 細胞は、マクロファージに血球貪食されないことを確認するとともに、このリガンドは、貪食活性を持つ変異型受容体のみと結合し、持たないものとは結合しないことを確認した。

(C) 炎症性刺激の相乗効果による血球貪食誘発機構の解明

図 4 で示した TLR9 と IFNGR の伝達経路に基づき、TLR 下流の p38 が、STAT1 の serine727 をリン酸化し、IFNGR のシグナル伝達を増強する事で、ICAM1 と VCAM1 の発現を上昇させていることを見出した。現在、この過程のこのようなクロストークによる相乗効果を各伝達経路のシグナル分子の欠損・変異により解析を進めている。

更に、血球貪食能の発現を制御する細胞内分子を理研の Oleg Gusev 博士とともに CAGE 法を用いることで網羅的に解析した。三種刺激の解析は複雑であり、CpG DNA + IFN- 刺激によっても中等度の血球貪食を誘導することが可能であることから、骨髄由来マクロファージ (BMDM) を用いて IFN- 単独、CpG DNA 単独、CpG DNA + IFN- 刺激を与え、3 時間、9 時間、15 時間後に発現している遺伝子群を CAGE 法にて網羅的に解析した。CAGE 法では、転写エンハンサーのアノテーションや活性を調べることが可能であることから、BMDM のプロモータープロファイルに加えて、CAGE データを用いて双方向転写エンハンサーのアノテーションを行った。その結果、CpG DNA + IFN- 刺激では、他のグループと明らかに異なる特異的な発現プロファイルを示すことが判明した。さらに、CpG DNA による処理では、活性化の終末状態に達するまでに少なくとも 9 時間を要するのに対し、IFN- による処理ではわずか 3 時間であることが判明した。特に、KLF6、THBS1 などの免疫関連遺伝子のエンハンサーは、CpG DNA + IFN- 刺激で劇的に変化した。さらに、CAGE 法の利点として、転写開始点を容易に同定することが可能であることから、マクロファージの各種刺激において異なる転写開始点を利用する遺伝子を探索した。その結果、CpG DNA と IFN- の相乗効果により、CpG DNA や IFN- 単独と比較して、7 つの特定遺伝子の転写開始点に変化が生じることが判明した。これらの遺伝子は、マクロファージ極性や免疫応答に関与する遺伝子である為、血球貪食能の制御に関与するかを CRISPR/Cas9 で欠損させることにより現在検討中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Hirayasu Kouyuki, Sun Jinwen, Hasegawa Gen, Hashikawa Yuko, Hosomichi Kazuyoshi, Tajima Atsushi, Tokunaga Katsushi, Ohashi Jun, Hanayama Rikinari	4. 巻 66
2. 論文標題 Characterization of LILRB3 and LILRA6 allelic variants in the Japanese population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 739 ~ 748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00906-0	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 Yurtsever Ayhan, Yoshida Takeshi, Badami Behjat Arash, Araki Yoshihiro, Hanayama Rikinari, Fukuma Takeshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Structural and mechanical characteristics of exosomes from osteosarcoma cells explored by 3D-atomic force microscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nanoscale	6. 最初と最後の頁 6661 ~ 6677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0nr09178b	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 Araki Yoshihiro, Aiba Hisaki, Yoshida Takeshi, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiro, Takeuchi Akihiko, Miwa Shinji, Igarashi Kentaro, Nguyen Tuan D., Ishii Kiyoko, Nojima Takayuki, Takahashi Satoru, Murakami Hideki, Tsuchiya Hiroyuki, Hanayama Rikinari	4. 巻 11
2. 論文標題 Osteosarcoma-Derived Small Extracellular Vesicles Enhance Tumor Metastasis and Suppress Osteoclastogenesis by miR-146a-5p	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 667109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.667109	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 Ma Yunfei, Yoshida Takeshi, Matoba Kazutaka, Kida Katsuhiko, Shintani Rito, Piao Yingshi, Jin Jingchun, Nishino Taito, Hanayama Rikinari	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of small compounds regulating the secretion of extracellular vesicles via a TIM4-affinity ELISA	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92860-2	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 -

1. 著者名 Lim Keesiang, Nishide Goro, Yoshida Takeshi, Watanabe Nakayama Takahiro, Kobayashi Akiko, Hazawa Masaharu, Hanayama Rikinari, Ando Toshio, Wong Richard W.	4. 巻 10
2. 論文標題 Millisecond dynamic of SARS CoV 2 spike and its interaction with ACE2 receptor and small extracellular vesicles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Extracellular Vesicles	6. 最初と最後の頁 e12170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jev2.12170	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 Yamaguchi Hiroki, Kawahara Hironori, Koderia Noriyuki, Kumaki Ayanori, Tada Yasutake, Tang Zixin, Sakai Kenji, Ono Kenjiro, Yamada Masahito, Hanayama Rikinari	4. 巻 9
2. 論文標題 Extracellular Vesicles Contribute to the Metabolism of Transthyretin Amyloid in Hereditary Transthyretin Amyloidosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Biosciences	6. 最初と最後の頁 839917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmolb.2022.839917	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 Tsutsui Taishi, Kawahara Hironori, Kimura Ryouken, Dong Yu, Jiapaer Shabierjiang, Sabit Hemragul, Zhang Jiakang, Yoshida Takeshi, Nakada Mitsutoshi, Hanayama Rikinari	4. 巻 41
2. 論文標題 Glioma-derived extracellular vesicles promote tumor progression by conveying WT1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 1238 ~ 1245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgaa052	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 Nguyen Tuan Duc, Miyatake Yuji, Yoshida Takeshi, Kawahara Hironori, Hanayama Rikinari	4. 巻 148
2. 論文標題 Tumor secreted proliferin 1 regulates adipogenesis and lipolysis in cachexia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1982 ~ 1992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33418	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 Baba Tomohisa, Yoshida Takeshi, Tanabe Yamato, Nishimura Tatsunori, Morishita Soji, Gotoh Noriko, Hirao Atsushi, Hanayama Rikinari, Mukaida Naofumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Cytoplasmic DNA accumulation preferentially triggers cell death of myeloid leukemia cells by interacting with intracellular DNA sensing pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-021-03587-x	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 Lim Keesiang, Kodera Noriyuki, Wang Hanbo, Mohamed Mahmoud Shaaban, Hazawa Masaharu, Kobayashi Akiko, Yoshida Takeshi, Hanayama Rikinari, Yano Seiji, Ando Toshio, Wong Richard W.	4. 巻 20
2. 論文標題 High-Speed AFM Reveals Molecular Dynamics of Human Influenza A Hemagglutinin and Its Interaction with Exosomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nano Letters	6. 最初と最後の頁 6320 ~ 6328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.nanolett.0c01755	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 Rong, Rikinari Hanayama (27名中21番目)、Yano Seiji	4. 巻 11
2. 論文標題 Transient IGF-1R inhibition combined with osimertinib eradicates AXL-low expressing EGFR mutated lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18442-4	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 Hanayama Rikinari	4. 巻 169
2. 論文標題 Emerging roles of extracellular vesicles in physiology and disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 135 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa138	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 Yamano Tomoyoshi, Dobes Jan, Voboril Matous, Steinert Madlen, Brabec Tomas, Zietara Natalia, Dobesova Martina, Ohnmacht Caspar, Laan Martti, Peterson Part, Benes Vladimir, Sedlacek Radislav, Hanayama Rikinari, Kolar Michal, Klein Ludger, Filipp Dominik	4. 巻 216
2. 論文標題 Aire-expressing ILC3-like cells in the lymph node display potent APC features	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 1027 ~ 1037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20181430	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 Bahrini Insaf, Hanayama Rikinari	4. 巻 42
2. 論文標題 Development of a Method That Delivers Drugs to Enveloped Viruses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 977 ~ 981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-01000	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 Shimagaki Tomonari, Yoshio Sachiyo, Kawai Hironari, Sakamoto Yuzuru, Doi Hiroyoshi, Matsuda Michitaka, Mori Taizo, Osawa Yosuke, Fukai Moto, Yoshida Takeshi, Ma Yunfei, Akita Tomoyuki, Tanaka Junko, Taketomi Akinobu, Hanayama Rikinari, Yoshizumi Tomoharu, Mori Masaki, Kanto Tatsuya	4. 巻 9
2. 論文標題 Serum milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52356-6	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 Nozato Yoichi, Takami Yoichi, Yamamoto Koichi, Nagasawa Motonori, Nozato Satoko, Imaizumi Yuki, Takeshita Hikari, Wang Cheng, Ito Yuki, Takeda Shuko, Takeya Yasushi, Sugimoto Ken, Nakagami Hironori, Hanayama Rikinari, Rakugi Hiromi	4. 巻 34
2. 論文標題 Novel properties of myoferlin in glucose metabolism via pathways involving modulation of adipose functions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 2792 ~ 2811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201901539RR	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2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 華山力成
2. 発表標題 自己炎症疾患の発症機序とエクソソームの役割
3. 学会等名 第1回 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 華山力成
2. 発表標題 マクロファージによる自己炎症応答とエクソソームによるその制御
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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