

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08858

研究課題名(和文) アンジオクラインシステムによる造血幹細胞の生着制御機構の解明

研究課題名(英文) Roles of angiocrine system in the process of engraftment after hematopoietic stem cell transplantation

研究代表者

高橋 聡 (Takahashi, Satoshi)

東京大学・医科学研究所・特任教授

研究者番号：60226834

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、臍帯血移植における骨髓組織特異的血管内皮に注目した、斬新なアプローチで生着不全の克服と、造血回復の促進を目標に据えた基礎的研究を行った。すなわち、研究分担者らの先行研究によって明らかになっているニッチ構成分子である血管内皮細胞に、造血幹細胞増殖、分化促進能が潜在していることを確認し、疾患動物モデルや細胞移植モデル等を用いて、成体血管内皮細胞の造血系細胞の増殖能、成体内の血管内皮造血転換の詳細を明らかにしていった。本研究は臍帯血移植の重要課題である生着不全と造血回復遅延に対し、造血系細胞と血管内皮細胞との共移植療法の有効性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

造血発生過程で認められる血管内皮造血転換を成体細胞 血管内皮細胞の潜在能力と捉えて、生体恒常性維持あるいは血管内皮細胞と造血幹細胞との相互作用の解明から、血管内皮細胞の移植医療への活用へと展開した本研究成果は、臍帯血移植の安全性と有効性を高め、移植患者の生命予後の改善につながる他、再生不良性貧血等の他疾患の新しい視点からの病態解明、さらには老化に伴う生体変化機構の解明等の副次的な成果を得ることとなった。

研究成果の概要(英文)：The graft failure and the infections after cord blood transplantations are major side effects. This study focuses on myeloid tissue-specific vascular endothelium and conducts basic research aimed at overcoming engraftment failure and promoting hematopoietic recovery with a novel approach. In other words, our group confirmed that hematopoietic stem cell proliferation and differentiation can be promoted by molecules released from vascular endothelial cells as indicated in previous research by the research coordinators in disease animal models, cell transplantation models, etc. We clarified the proliferative ability of hematopoietic cells on adult vascular endothelial cells and the details of vascular endothelial hematopoietic conversion in adults. Our study suggests the effectiveness of co-transplantation therapy with vascular endothelial cells to prevent or reduce engraftment failure and accelerate hematopoietic recovery, which are two important issues for cord blood transplantation.

研究分野：血液腫瘍内科

キーワード：血管内皮細胞 アンジオクライン 細胞・組織 シグナル伝達 生体分子 造血幹細胞増幅 造血幹細胞生着 造血幹細胞移植

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

本研究の代表者らは1980年代から造血幹細胞移植医療に従事しており、所属施設は、1998年にわが国で初めて成人患者に対する臍帯血グラフトを用いた同種移植を成功させて以来、常に我が国の臍帯血療法を牽引し、20年間の累積で約300例の臍帯血移植を行ってきた。近年、臍帯血移植の移植成績は着実な向上を遂げており、その有効性の観点からは造血幹細胞移植の選択肢として確立している一方で、移植細胞数の不足に基づくとされている生着不全の占める割合が多く、また造血能の回復の遅延は、今後さらに安全性を高めるために克服すべき重要課題と考えられている。これらの点が研究課題の核心のなす「問い」の一つであり、臍帯血移植の移植細胞数不足の補填、生着不全および造血能の回復遅延を克服する有効なストラテジーを模索することは臨床上からも重要な課題である。代表者らは、後の項に記述する研究遂行過程において、造血幹細胞移植によって移植された幹細胞を含む造血系細胞とニッチとの相互作用の面から、この問題に取り組んできた。近年、ニッチ構成分子としても注目されている間葉系細胞については、移植片対宿主病(GVHD)に対する細胞療法での有用性が報告されており、わが国でもGVHD治療として保険が適応されたが、代表者は国内における間葉系細胞のGVHD治療に関する初期の臨床試験の遂行に参与してきた。一方、研究分担者らは、造血幹細胞のニッチとして、その幹細胞の性状、機能変化に応じた、いわゆる「血管ニッチ」と「骨内膜ニッチ」の二つのニッチが存在すること(Heissig B. *Cell*. 109:625-637. 2002, Hattori K. et al. *Nat Med*. 8: 841-849. 2002, Heissig B. et al. *Cell Stem Cell*. 1: 658-670. 2007)、そして血管内皮細胞の造血幹細胞のニッチの構成分子としての重要性、接着分子を介した血管内皮と造血系細胞との接合と細胞性状、分化との関連性などを報告してきたが(Avecilla S*, Hattori K*. et al. *Nat Med*. 10: 64-71. 2004, Jin D. et al. *Nat Med*. 12: 557-567. 2006)、骨髄中の血管内皮細胞と造血幹細胞との間に展開する具体的なシグナル伝達、またこれを基礎とした相互作用の詳細については、解明が遅れていた。つまり、もう一つの研究課題の核心のなす学術的「問い」として、骨髄中の血管内皮が造血幹細胞動態にどのように関与しているのか、もし有用であれば、第一の「問い」である移植後の生着不全、造血回復遅延に対する新しいストラテジーとして利用できないか、という仮説の検証を試みる予定である。

本研究の研究協力者でもある米国コーネル大学のRafii教授らによって、血管内皮から分泌され、組織再生や損傷修復、線維化、癒着、腫瘍増殖などの多くの生命現象に関与する生理活性物質の総称として、2010年、アンジオクリン因子の概念が提唱された(Butler JM. et al. *Nat Rev Cancer* 10:138-146. 2010)。最近では、各種臓器組織に存在する血管内皮は、それぞれアンジオクリン因子の特異的な遺伝子発現と産生パターンを有するとする臓器組織特異的血管内皮細胞の存在が示唆され、これらによって、臓器組織の再生、損傷修復が制御されているとするアンジオクリンシステムの概念が、新たに提唱されている(Rafii S. et al. *Nature* 529:316-325. 2016)。こうした知見を基盤として、研究代表者、分担者らは、骨髄組織特異的血管内皮細胞の性状と機能解析、他細胞系との相互作用の詳細解明を進め、骨髄造血、そして造血器の生体恒常性維持機構におけるその役割を明らかにしてきた。具体的には、骨髄中の血管内皮細胞は、幹細胞を含む間葉系細胞、そして幹細胞を含む造血系細胞と、アンジオクリン因子を介した相互作用、アンジオクリンシステムを構成し、生理学的ストレスに対応する組織再生、造血を促進すること(Dhahri D. et al. *Blood*. 128: 1063-1075. 2016)、また血管内皮障害を契機としたアンジオクリン因子の血中の増加が、炎症を惹起し、血管—骨髄のアンジオクリンシステムを基礎とした慢性炎症性疾患(Shimazu H. et al. *Blood*. 130: 59-72. 2017)、また傷害修復と癒着形成のバランス制御による組織リモデリング調節機序を構成していることなどを相次いで示唆し(Honjo K. et al. *FASEB J*.

31: 2625-2637. 2017)、血管内皮による造血制御機構の解明とその臨床応用という、本研究の核心をなす学術的「問い」と向き合ってきた。代表者らが前年度まで進めていた、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)及びマウス血管内皮細胞株、あるいは骨髄細胞中の血管内皮系細胞表面マーカー陽性の細胞群のレンチウイルスベクターによる E4ORF1、あるいは Runx-1 遺伝子を導入によるヒト及びマウス由来の血管内皮造血転換については、研究協力者の教室で一足早く実現し、世界的な注目を集めている(Lis R. et al. Nature 545:439-445. 2017)。従って、代表者らのここまでの仮説—血管内皮細胞による造血幹細胞・前駆細胞増幅の可能性、正当性については、理論的には、ほぼ実証されたと言える。ここまでが、本研究の学術的背景となっている。

2. 研究の目的

本研究の第一の目的は、前年度までの基盤研究での成果を基礎とした血管内皮細胞による造血幹細胞の増幅機構、血管内皮と造血系のアンジオクラインシステムの解明であり、第二は、動物実験レベルでの造血幹細胞と血管内皮系細胞の共移植による生着効率改善の可能性の模索、そしてこれら生体内外の実験を通じ、造血幹細胞を制御するアンジオクラインシステム仮説の検証である。本研究は、アンジオクライン仮説—骨髄造血を血管内皮が制御するという、血液学のいわばパラダイムシフト的展開を、造血幹細胞移植モデル、および臨床検体で検証するという斬新な発想であり、トランスレーショナルリサーチの一貫としても、極めて創造性の高い案件であると考えている。

3. 研究の方法

本研究では、臨床検体、ヒト・マウス由来細胞、細胞株を使用した生体外実験系で、造血幹細胞移植前処置ストレスによる血管内皮細胞のアンジオクライン発現、産生状況、そしてアンジオクラインシグナルを通じた、他系統細胞との相互作用を精査する。また生体内実験系、造血幹細胞移植モデルを使用して、造血幹細胞移植前後の骨髄組織特異的血管内皮によるアンジオクライン因子発現・産生と造血幹細胞の生着状況との関連性を精査し、骨髄中の組織特異的血管内皮の機能、アンジオクラインシステムの存在を検証し、最終的に組織特異的血管内皮細胞移植による造血幹細胞の生着への影響、生着効率の向上までを明らかにする。

1) ヒト臨床検体及び細胞株による *in vitro* でのアンジオクラインシステムの検証

1. 造血幹細胞移植前後の患者末梢血、骨髄細胞を採取し、細胞数、細胞構成を精査する。骨髄細胞については、フローサイトメーターで血管内皮系細胞表面マーカー、アンジオクライン因子陽性率、細胞数を算定する。患者血漿あるいは血清は、凍結保存する。血管内皮系細胞の陽性率、細胞数と生着期間との関連性について評価検討する。
2. 1.で採取した血管内皮系細胞について、包括的遺伝子発現解析を施行し、造血幹細胞移植における、血管内皮系細胞の性状変化、アンジオクライン因子産生状況を精査する。さらに、アンジオクライン因子産生を制御する細胞中の Akt-mTOR 経路と p42/ p44 MAP キナーゼ関連因子活性についてもウエスタンブロット等で測定、検出する。
3. 1.で採取した血管内皮系細胞について、一定時間培養し、その培養上清中のアンジオクライン因子濃度あるいは活性を酵素結合免疫吸着法(ELISA 法)、ザイモグラフィー、ないしはウエスタンブロットで測定、検出する。
4. ヒト臍帯由来血管内皮細胞(HUVEC)、及び近交系マウス血管内皮細胞、あるいは細胞株、ないしはマウス骨髄細胞中の CD45 陰性血管内皮系細胞表面マーカー陽性の細胞群をソ

ーティングし、生理学的ストレスの存在、非存在下(放射線照射、低酸素、低 PH など)の条件で一定時間培養する。経時的に細胞数を算定、培養状況を蛍光顕微鏡下に記録する。また、その上清中のアンジオクライン因子濃度あるいは活性、細胞中の Akt-mTOR 経路と p42/p44 MAP キナーゼ関連因子活性を ELISA 法、ザイモグラフィー、ないしはウエスタンブロットで測定、検出する。

5. さらに 4.の細胞についてレンチウイルスベクターで E4ORF1 遺伝子を導入し、一定期間無血清培養する。生理学的ストレスの存在、非存在下の条件も設定する。経時的に細胞数を算定、培養状況を蛍光顕微鏡下に記録する。その上清中のアンジオクライン因子濃度あるいは活性、細胞中の Akt-mTOR 経路と p42/p44 MAP キナーゼ関連因子活性を ELISA 法、ザイモグラフィー、ないしはウエスタンブロットで測定、検出する。

2)造血幹細胞移植モデルによる in vivo でのアンジオクラインシステムの検証

1. 近交系マウスに、致死量放射線照射後、フローサイトメーターでソーティングした同系 green fluorescent protein(GFP)遺伝子改変マウスの Sca-1 陽性 c-kit 陽性細胞を移植する。さらに GFP マウス骨髄細胞中の CD45 陰性血管内皮系細胞表面マーカー陽性の細胞を分離し、細胞数を変えて共移植する群を作製する。また骨髄以外の組織由来の血管内皮細胞の共移植群も作製する。
2. 1.の処置後、2-3 日毎に各群マウスの末梢血球、骨髄、脾臓細胞数及び構成を記録し、末梢血、臓器組織を採取する。血漿あるいは血清は凍結保存する。通常の造血幹細胞移植と比較した骨髄組織特異的血管内皮系細胞共移植の優位性を精査する。
3. 2.で採取した各群マウスの末梢血、骨髄、脾臓の単核球、細胞を分離し、アンジオクライン因子を含めた細胞表面マーカーによるフローサイトメーター解析を実施し、血管内皮系細胞をソーティングにより採取する。
4. 3.で採取した血管内皮系細胞について、包括的遺伝子解析を施行する。また一定時間の培養上清中のアンジオクライン因子産生状況、細胞中の細胞中の Akt-mTOR 経路と p42/p44 MAP キナーゼ関連因子活性を測定、検出する。
5. 2.で採取した末梢血中のアンジオクライン因子濃度あるいは活性を ELISA 法、ザイモグラフィーないしはウエスタンブロットで測定、検出する。また採取臓器組織について病理組織標本を作製し、免疫学的特殊染色、in situ hybridization を施行の上、造血幹細胞移植に伴う臓器組織のアンジオクライン因子発現、産生状況を精査する。

なお、研究代表者は、1)の臨床データ解析、分担者は 2)の動物実験を中心とした基礎研究を主に担当し、論文作製、研究発表を両者で行い、代表者が、最終的に総括する。

4 . 研究成果

研究代表者らは、組織型プラスミノゲンアクチベータ(tPA)等の血液線維素溶解系(線溶解系)因子や、膜型マトリックスメタロプロテアーゼを含むプロテアーゼ、またepidermal growth factor like-domain 7(Egfl7)等の血管新生因子、成長因子によって構成される血管内皮細胞由来のアンジオクライン因子群と、造血幹細胞、炎症性細胞を含む造血系細胞、間葉系細胞から分泌・産生される各種サイトカイン、増殖因子との相補的な発現、産生調節を通じて、血管内皮系細胞と造血幹細胞、そして間葉系幹細胞との間で密接な相互作用を有し、血管内皮細胞を中心とした造血制御機構の存在を示唆した。

また、代表者らは、胸腺中の血管内皮から分泌されるアンジオクライン因子であるEgfl7が、造血系細胞の増殖シグナルであるFlt3/Flt3 ligandの活性化を通じ、T細胞の成熟・分化、増殖を制御し、免疫系細胞の動態に直接的に関与していることを明らかにした。また

代表者らは、やはり内皮由来のアンジオクリン因子である組織型プラスミノゲンアクチベータ(tPA)、ケモカインCXCL12が、造血幹細胞の細胞周期、動態を制御していること、またtPAの受容体の一つであるlow density lipoprotein related protein-1(LRP-1)が、骨髄中の造血幹細胞分画の細胞群に発現していること、またtPA/LRP-1のシグナル伝達が、LRP-1陽性細胞株の増殖を促進することを明らかにした。これらの実験結果は、骨髄の臓器特異的血管内皮が、アンジオクリン分子の産生を介し、造血幹細胞動態を制御しているとの仮説と合致するものである。

さらに代表者らは、Egfl7 が、接着分子、インテグリン $\beta 3$ を受容体とした、転写因子Krüppel-like factor2 の活性化を通じて、造血系細胞、またその腫瘍細胞株の増殖にも関与していることを見出した。一部の腫瘍細胞には、オートクリンのEgfl7/インテグリン $\beta 3$ シグナルによる細胞増殖機構が存在することも明らかにした。

以上の研究成果は、いずれもアンジオクリンシステムによる造血幹細胞移植後の生着制御機構の解明とこれを基礎とした、治療法の開発基盤形成に寄与するものと考えている。今年度までの研究で確立した造血幹細胞移植モデルを利用し、今後は、フローサイトメーターで造血幹細胞分画をソーティングした GFP 遺伝子改変マウスから、同系野生型に移植を昨年に引き続き行う。加えて、GFP マウス骨髄細胞中の血管内皮系細胞表面マーカー陽性の細胞及び骨髄以外の組織由来の血管内皮系細胞の共移植群、対照群も作製する。その後、経時的に各群マウスの末梢血、造血器細胞数及び構成を解析し、臓器組織も採取する。血漿あるいは血清は凍結保存し、血中のアンジオクリン因子濃度、活性を測定する。分離した血管内皮系細胞については、包括的遺伝子発現解析を通じ、移植片生着に伴う血管内皮系細胞の性状変化を精査する。また、生理学的ストレスの存在、非存在下での造血系細胞との共培養実験を通じて、内皮の造血系細胞増殖上の有用性を確認する。さらに採取臓器組織の病理切片についてアンジオクリン因子の免疫特殊染色、in situ hybridization を施行する。

引き続き、臨床検体については、骨髄、末梢血の該当検体について細胞数、また細胞構成解析を続けると共に患者血漿、血清については、凍結保存し、アンジオクリン因子濃度、活性を測定する。また、血管内皮系細胞について、包括的遺伝子発現解析を施行し、生着過程における血管内皮系細胞の性状変化を精査する。 これらの実験を通じて、移植片中の血管内皮系細胞の陽性率、血中、組織中のアンジオクリン因子動態と生着期間との関連性を考察し、最終的にこれらの実験結果から、通常の造血幹細胞移植と比較した骨髄組織特異的血管内皮系細胞共移植の有用性について評価検討していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 10件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Heissig B, Salama Y, Tateno M, Takahashi S and Hattori K.	4. 巻 in press
2. 論文標題 siRNA against CD40 delivered via a fungal recognition receptor ameliorates murine acute graft-versus-host disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eJHaem.	6. 最初と最後の頁 in press
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 該当する

1. 著者名 Salama Y, Shiou-Yuh Lin, Dhahri D, Hattori K, and Heissig B	4. 巻 in press
2. 論文標題 Aloysia citrodora essential oil inhibits melanoma cell growth and migration by targeting HB-EGF-EGFR signaling.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 in press
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 該当する

1. 著者名 服部浩一、島津浩、高橋聡、Heissig Beate	4. 巻 in press
2. 論文標題 血液線維素溶解系と血管新生	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本血栓止血学会雑誌	6. 最初と最後の頁 in press
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 該当する

1. 著者名 服部浩一、島津浩、高橋聡、Heissig Beate	4. 巻 in press
2. 論文標題 サイトカインストーム関連疾患に対する新規分子標的としての血液線維素溶解系因子群	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 in press
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 該当する

1. 著者名 Heissig B, Salama Y, Takahashi S, Osada T Okumura K and Hattori K.	4. 巻 22
2. 論文標題 The multifaceted role of plasminogen in cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 2304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22052304.	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 Heissig B, Salama Y, Takahashi S, Okumura K and Hattori K.	4. 巻 13(5)
2. 論文標題 The multifaceted role of EGFL7 in cancer and drug resistance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13051014	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 Heissig B, Salama Y, Shimazu H, Takahashi S, Osada T and Hattori K.	4. 巻 75
2. 論文標題 The multifaceted role of plasminogen in inflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Signal.	6. 最初と最後の頁 109761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellsig	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 服部浩一、高橋聡、長田太郎、Heissig Beate	4. 巻 31(4)
2. 論文標題 線溶系と炎症性疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本血栓止血学会雑誌	6. 最初と最後の頁 388-393
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 該当する

1. 著者名 Salama Y, Andries H, Yokoyama K, Takahashi S Hattori K and Heissig B.	4. 巻 24
2. 論文標題 The EGFL7-ITGB3-KLF2 axis enhances survival of multiple myeloma in preclinical models.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Adv	6. 最初と最後の頁 1021-1037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2019001002	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 Salama Y, Shiou-Yuh Lin, Dhahri D, Hattori K, and Heissig B.	4. 巻 33
2. 論文標題 The fibrinolytic factor tPA drives LRP1-mediated melanoma growth and metastasis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 3465-3480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201801339RRR	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

[学会発表] 計11件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Hattori K, Takahashi S and Heissig B
2. 発表標題 Fibrinolytic factors - novel molecular targets for cytokine storm-associated diseases.
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research Jerusalem International Symposium. "Stem Cells: From Genes to Organs" (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hattori K, Takahashi S and Heissig B
2. 発表標題 The role of fibrinolytic factors, a subset of angiocrine factors in cytokine storm-associated diseases.
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research Jerusalem International Symposium. "Stem Cells: From Genes to Organs" (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hattori K, Yousef Salama, Satoshi Takahashi and Beate Heissig
2. 発表標題 Pathological control mechanism of multiple bone marrow species by angiocrine factor EGFL7
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会、仙台国際センター
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hattori K, Takahashi S and Heissig B
2. 発表標題 Fibrinolytic factors - novel molecular targets for cytokine storm-associated diseases
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会シンポジウム11、仙台国際センター（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hattori K, Heissig B
2. 発表標題 The role of fibrinolytic factors, a subset of angiocrine factors in cytokine storm-associated diseases
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research Jerusalem International Symposium. "Stem Cells: From Genes to Organs (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hattori K, Takahashi S, Shimazu H, Heissig B.
2. 発表標題 The role of fibrinolytic factors, a subset of angiocrine factors in cytokine storm-associated diseases.
3. 学会等名 第62回米国血液学会, (サンディエゴ USA WEB開催) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Heissig B, Salama Y, Takahashi S, Hattori K,
2. 発表標題 The Fibrinolytic factor tPA drives LRP1-mediated melanoma growth and metastasis.
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Virtual Special Conference: Tumor Heterogeneity: from single cell to clinical impact. September 17-18, 2020. USA (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 服部浩一, 高橋聡, 長田太郎, Heissig Beate.
2. 発表標題 アンジオクラインシステムによるサイトカインストーム制御機構の解明.
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会, 神戸国際展示場、神戸市2021.3.12口演 (WEB発表 2021.3.11)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 服部浩一, 高橋聡 Heissig Beate.
2. 発表標題 臓器特異的血管内皮によるアンジオクラインシステム制御機構の解明.
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会, パシフィコ横浜、横浜市2020.3.12口演 (WEB発表 2020.5.9)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hattori K, Takahashi S and Heissig B
2. 発表標題 Roles of the fibrinolytic system in the pathogenesis of inflammatory diseases
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会 三重県総合文化センター 津市
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部浩一、高橋聡、Heissig Beate.
2. 発表標題 アンジオクラインシステムによる組織修復とリモデリング制御機構.
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会、神戸国際会議場 神戸市
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 服部浩一、高橋聡、長田太郎、Heissig Beate	4. 発行年 2021年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 29巻2号 Page178-183
3. 書名 炎症性疾患病態における血管ニッチの機能解明、炎症と免疫	

〔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	服部 浩一 (Hattori Koichi) (10360116)	順天堂大学・大学院医学研究科・特任先任准教授 (32620)	

	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	ハイジツヒ ベアーテ (HEISSIG Beate)		

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			
パレスチナ (PLO)	An-Najah National University			