

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 18 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461415

研究課題名(和文) アンジオクライン分子シグナルの白血病・リンパ腫病態における機能解明

研究課題名(英文) Roles of angiocrine factor signaling in the pathogenesis of leukemia/lymphoma

研究代表者

服部 浩一 (HATTORI, KOICHI)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・特任先任准教授

研究者番号：10360116

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：アンジオクライン分子とは、血管内皮由来の生理活性物質の総称である。研究代表者らは、本研究を通じて、白血病・リンパ腫病態における各種サイトカイン、増殖因子に代表されるアンジオクライン分子群の動態と機能、さらに、やはりアンジオクライン分子に属するマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)、血液線維素溶解系因子群等の各種プロテアーゼ活性との相互作用を明らかにした。加えて、代表者らは、線溶阻害剤やプラスミノゲン活性化抑制因子(PAI-1)阻害剤による線溶系調節による白血病・リンパ腫、そして免疫・炎症性疾患に対する分子療法開発の基盤形成に至ったことから、本研究計画当初の目的、目標にかなった業績を残した。

研究成果の概要(英文)：Angiocrine factors released from endothelial cells directly can regulate hematopoiesis and leukemia/lymphoma growth. The serine protease tissue type plasminogen activator, a classical fibrinolytic factor, its endogenous inhibitor plasminogen activator inhibitor-1 and its downstream targets matrix metalloproteases can be released from endothelial cells, and therefore also can be regarded as angiocrine factors. We could show that angiocrine factors regulate leukemia/lymphoma growth and control inflammatory diseases, thereby preventing tissue damage, and disease-associated death in murine models of inflammation. Our recent studies demonstrate that pharmacological and genetic control of the fibrinolytic system is a new therapeutic approach to treat inflammation-associated leukemia/lymphoma and associated diseases. Therefore, the initially proposed action plan for this research was performed as proposed and the targets achieved.

研究分野：血液内科学

キーワード：血液腫瘍学 血液内科学 生体分子 細胞・組織 血管新生

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、これまでの研究で、CXCL12等のケモカインあるいは血管内皮増殖因子(VEGF)に代表される血管新生因子、また顆粒球コロニー刺激因子等の造血因子によって、膜型あるいは可溶性の金属要求性蛋白分解酵素、一部のマトリックスメタロプロテナーゼ(MMP)が活性化され、造血因子 Kit-ligand(stem cell factor)等の生体因子の細胞外ドメイン分泌(プロセッシング)の促進、そしてこれに伴う骨髄細胞の分化と増殖、さらには骨髄由来細胞として末梢血、組織中へと供給される迄の一連の機構を解明してきた(Heissig B. et al. Cell. 109:625-637. 2002)。また代表者らは、これに続く基盤研究の一連の研究課題、「血小板増多に伴う腫瘍増殖機序の解析(血管新生スイッチの探索)」、「巨核球系細胞の白血病・リンパ腫増殖機構における機能解析」、「血液凝固・線維素溶解系(線溶系)の白血病・リンパ腫病態における機能解析」を通じて、トロンボポイエチンとその受容体のシグナルが、血小板産生の増加を通じて血管新生を促進すること、さらにケモカイン CXCL12 や fibroblast growth factor-4(FGF-4)等の一部の成長因子が、巨核球の成熟分化や血小板増加を促進を通じて血管新生に寄与することを報告してきた(Avecilla S *, Hattori K*. et al. Nat Med. 10: 64-71. 2004. *contributed equally)。加えて代表者らは、造血系細胞の分化、成熟過程における、MMP の活性調節と VE-カドヘリン等の一部の接着分子による骨髄内血管との相互作用の重要性を示唆した。

近年、これらのケモカインや接着分子そして血管新生因子を含めた成長因子等、血管内皮細胞の動態、血管形成制御に関する機能性・生理活性物質を総称したアンジオクリン分子の概念が提唱されている(Butler JM. et al. Nat Rev Cancer 10:138-146. 2010)。アンジオクリン分子の産生そして分泌調節は、生体内の AKT8 virus oncogene cellular homolog (Akt)あるいは Protein kinase B (PKB) / 哺乳類ラパマイシン標的蛋白質(mTOR)経路と MMP や血液凝固・線溶系に代表されるセリンプロテアーゼ群に属する各種プロテアーゼ活性に依存しており、こうしたシグナル伝達を通じて、造血幹細胞の各種動態を制御するとの報告もある(Kobayashi H. et al. Nat cell biol. 12:1046-1056. 2010)。これまでの代表者らの研究成果を含め、これらの知見は、造血と血管新生という二つの生命現象の密接な関連性を改めて、また新しい観点から示唆したものと言える。また、最近では、これらの各種プロテアーゼの一部も、やはり血管内皮を供給源とする、アンジオクリン分子の一群であることも認知されてきており、今後も、詳細な血管内皮細胞の機能解明に伴って、アンジオクリン分子に帰属する生体因子は、増加してくることが予想される。

また代表者らは、先述のこれまでの一連の基盤研究の遂行過程で、がん細胞動態にも関与する MMP の活性が、線溶系因子によって制御されていることを明らかにし、主要な線溶系因子であるプラスミンの阻害剤が一部の白血病・リンパ腫で高い有効性を発揮することを報告した。その一方で、代表者らは、MMP の存在下に末梢の傷害組織へと動員された各種の血小板を含む骨髄由来細胞が、アンジオクリン分子の組織内への分泌供給、さらには、ヘマンジオサイト(CXCR4 陽性 VEGFR1 陽性細胞)等の HUB 細胞を傷害組織中へと誘導することにより、傷害修復血管新生の基盤となる微小環境-「血管新生ニッチ」の形成に関与することを報告した(Jin DK et al. Nat Med. 12: 557-567. 2006)。これらの報告に前後して、白血病・リンパ腫を含むがん組織周囲の線維芽細胞(carcinoma associated fibroblast: CAF)を中心とした微小環境(ニッチ)から供給されるアンジオクリン分子が、MMP の活性化を介し、病的な血管新生が誘導されること(Orimo A et al. Cell 121: 335-348. 2005)、さらに一部の白血病細胞が、こうした微小環境に潜伏してやはり MMP の活性化を介し、Kit-ligand を産生することにより、白血病細胞増殖の基礎となる「悪性ニッチ」の形成に関与していることも報告されている(Colmone A et al. Science 322: 1861-1865. 2008)。こうした事象は、血管内皮細胞やストローマ細胞、マクロファージと言ったニッチ構成分子から供給されるケモカインや成長因子等のアンジオクリン分子群が、各種プロテアーゼの活性調節と腫瘍細胞動態の制御を通じて、白血病・リンパ腫をはじめとする血液疾患病態の形成に関与していることを示唆している。

血液系のがん・悪性腫瘍である白血病・悪性リンパ腫、骨髄腫では、正常造血の破綻と異常血管新生を常に伴うことが判明しており、こうした血液疾患では、常に何らかの骨髄ニッチ機能異常の存在が、示唆されている。代表者らは、これまでの研究で、線溶系あるいはこれを起点とした MMP、MMP 相互活性化システムの発動が、がん細胞、白血病・リンパ腫細胞のみならず、炎症性細胞、CAF、ストローマ細胞を含めたニッチ細胞、さらにその分化・成熟過程において、血管と密接な関連性を有する、血小板・巨核球系細胞をはじめとする造血系細胞の動態を通じて、異常血管新生、そして腫瘍増殖、転移等の病態形成に関与している一連の機構を明らかにしてきた。さらに近年、CAF の誘導やがん増殖に伴う異常血管新生、血管リモデリング等において、血管内皮細胞をはじめとするニッチ構成分子群から供給される、アンジオクリン分子の重要性が注目されている(Ding BS. et al. Cell. 147: 539-553. 2011)。加えて、先述の如く、アンジオクリン分子群の発現、産生は、Akt/mTOR 及び Phospho-p42/p44 マイトージェン活性化プロテイン(MAP)キナーゼ(Erk-1/Erk-2)経路のバラ

ンスによって調節され、正常造血の基盤となる造血幹細胞動態をも制御すると考えられており、造血と血管新生という二つの生命現象の相互作用を解明する上でも、各種アンジオクライン分子群の産生・分泌制御機構の解明は、極めて重要な研究課題と言える(Hooper A. et al. Cell stem cell. 4: 263-274. 2009)。本研究には、こうした白血球、リンパ腫の基盤となる正常そして異常造血そして生体局所組織、ニッチ機構の詳細解明という、研究背景が存在しており、研究成果の与える学術的意義も、こうした背景を通じて、血液臨床のみならず、細胞・組織、分子生物、病態医科学等の多岐にわたることが予想された。

2. 研究の目的

本研究では、アンジオクライン分子の白血病・リンパ腫をはじめとする各種血液疾患病態における機能、そしてこれを通じた生理的及び病的状態における造血と血管新生との相互作用の解明を主目的とし、ここで得られた知見を基礎とした、アンジオクライン分子あるいはその分泌機構を標的とした白血病・リンパ腫に対する新規分子療法開発の基盤形成までをその目的の範疇と定める。

本研究の学術的な特色として、まず血液学の分野において、比較的新しい概念であるアンジオクライン分子とその産生・分泌制御機構に注目した点が挙げられる。応募者らは、これまでの研究で、造血あるいは血管新生における血液凝固・線溶系因子、あるいは MMP 等の各種プロテアーゼと一部のケモカイン、血管新生因子の機能解析を進めてきたが、これらの生命現象には、常に複数の生理活性物質が、複数種の細胞との相互作用、オートクライン、パラクラインシステムを通じて関与していることが判明している。また、これまでの応募者らの基盤研究で、各種プロテアーゼが、一部のアンジオクライン分子のプロセッシングにも関与することが明らかとなっており、腫瘍細胞の生体内動態、またこれに伴う血管新生といった白血病・リンパ腫の病態形成において重要な役割を担っていることが示唆されている。本研究の独創的な点は、これらの各種生理活性因子、物質をアンジオクライン分子と捉え、各種生命現象あるいは疾患病態について、作用する分子を網羅的解析等を含めて特定し、これを選択的に発現調節することで、各種疾患治療の可能性を探り、創薬の基盤形成を図ることにある。本研究の遂行は、結果として、これまで不十分であった血管形成、そして造血に関与する分子間の連関や相補性の理解、そして血管新生の阻害による抗腫瘍効果の詳細解明、さらにこれらの知見を基礎とした、副作用をより軽減した新規抗がん剤、治療法の開発に多大な寄与をもたらすことになる。また、本研究成果は、白血病・リンパ腫以外の血液疾患の病態、さらには血管新生を基礎とした各種臓器、組織の再生機構、アンジオクライン分子群の関与する多く

の炎症性疾患の病態解明への貢献も期待される。最後に、本課題の遂行に際し、応募者らは、これまでの研究を通じて、既に豊富な基礎研究データを有しており、実験手技にも習熟、精通していることから、本案件が、実現性の高いものであることも付記したい。

3. 研究の方法

(平成 23 年度)

凝固・線溶系因子群の白血病・リンパ腫増殖での機能解析

1. 各種凝固・線溶系因子遺伝子欠損マウスとこれらの野生型に、白血病・リンパ腫の同種移植を行い、白血病・リンパ腫モデルマウスを作製する。

2.1 の処置後、2-3 日間隔でマウス血漿を採取し、マウス血漿中の各種血管新生因子、造血因子、あるいはケモカイン、MMP、凝固・線溶系因子濃度あるいは活性を免疫酵素抗体法、ELISA 法、ザイモグラフィーないしはウェスタンブロットで測定、検出する。

3.1 の処置後、腫瘍発育の状況と末梢血球数を 2-3 日毎に記録し、1 週間毎に、骨髄等のマウス各種臓器及び腫瘍を摘出し、これらの病理組織切片を作製する。

4.3 で作製した切片について、ヘマトキシリンエオジン(H&E)染色の他、各種蛋白分解酵素群、接着分子、血管新生因子受容体等の血管内皮特異抗原、各種血球系マーカーの発現等について免疫学的特殊染色を施行し、各種臓器組織中の血管新生、腫瘍細胞あるいはその周囲の集簇細胞の性状、骨髄中の巨核球産生の状況、骨髄内外の MMP あるいは線溶系因子活性等について評価する。加えてマウス末梢血、骨髄、腫瘍組織中の単核球を分離し、各種コロニー形成細胞数の算定、VEGFR あるいは各種接着分子、血球系マーカー、ケモカイン受容体等の発現についてフローサイトメーター解析を行い、各種臓器組織構成あるいは浸潤細胞の性状と腫瘍増殖との関連性について調べる。

(平成 24 年度)

凝固・線溶系活性制御による白血病・リンパ腫増殖への影響の評価

1. 白血病・リンパ腫モデルマウスを作製する

2.1 の処置後、各群のマウスに、プラスミン活性阻害剤 YO-2 あるいは PASI535、または PAI-1 阻害剤、tPA あるいは uPA を投与する群を作製する。対照群には溶媒のみを投与する群を作製する。なお YO-2 及び PASI535 については、神戸学院大学薬学部津田裕子教授、PAI-1 阻害剤については東北大学医学部宮田敏男教授より供与を受けることになっており、既に両方の大学間と本学との間で MTA を取り交わしている。

3.2 の処置後、2-3 日間隔でマウス血漿を採取し、マウス血漿中の各種血管新生因子、造血因子、あるいはケモカイン、MMP、凝固・線溶系因子

濃度あるいは活性を免疫酵素抗体法、ELISA法、ザイモグラフィーないしはウェスタンブロットで測定、検出する。

4.2 の処置後、腫瘍発育の状況と末梢血球数を2-3日毎に記録し、1週間毎に、骨髄等のマウス各種臓器及び腫瘍を摘出し、これらの病理組織所見を詳細に観察する。さらに蛋白分解酵素群、血管内皮特異抗原、各種血球系マーカーあるいは接着分子の発現等について免疫学的特殊染色を施行し、各種臓器組織中の血管新生、腫瘍細胞あるいはその周囲の集簇細胞の性状、骨髄細胞の構成変化、骨髄内外のMMPあるいは線溶系因子活性等について精査する。血管新生因子については in situ hybridization を施行し、その局在性や供給源となっている細胞について検討する。

(平成 25 年度)

凝固・線溶系の白血病・リンパ腫増殖における生理学的意義の解明

1. 白血病・リンパ腫モデルマウスを作製する

2.1 の処置後、各群のマウスに、プラスミン活性阻害剤 YO-2 あるいは PASI535、または PAI-1 阻害剤、tPA あるいは uPA を投与する群を作製する。対照群には溶媒のみを投与する群を作製する。

3.1 の処置後、2-3日間隔でマウス血漿を採取し、マウス血漿中の血管新生因子あるいは造血因子、ケモカインレベルを免疫酵素抗体法、ELISA 法、ザイモグラフィーないしはウェスタンブロットで測定、検出する。

4.1 の処置後、腫瘍発育の状況と末梢血球数を2-3日毎に記録し、1週間毎に、骨髄等のマウス各種臓器及び腫瘍を摘出し、これらの病理組織切片を作製する。

5.4 で作製した切片について H&E 染色の他、各種蛋白分解酵素群、接着分子、血管内皮特異抗原、各種血球系マーカーの発現等について免疫学的特殊染色を施行し、各種臓器組織中の血管新生、腫瘍細胞あるいはその周囲の集簇細胞の性状、骨髄中の巨核球産生の状況、骨髄内外の MMP あるいは線溶系因子活性等について評価する。血管新生因子については in situ hybridization を施行し、その局在性についても精査する。加えてマウス末梢血、骨髄、腫瘍組織中の単核球を分離し、各種臓器組織構成あるいは浸潤細胞の性状と腫瘍増殖との関連性について調べ、これらの実験を通じ、凝固・線溶系と MMP、またこれによってプロセシングされる因子群との間に存在する相互作用について考察する。

4. 研究成果

研究代表者らは、本研究の遂行過程で、アンジオクライン分子の提唱者である米国コーネル大学の Rafii Shahin 教授とセミナーを開催、また同席する機会に恵まれ、膜型、あるいは可溶性の一部の MMP、また線溶系を中心とする一部のセ

リンプロテアーゼが、アンジオクライン分子の範疇に属することを確認した。血管内皮細胞は、線溶系を中心としたセリンプロテアーゼを産生、そして分泌しており、こうした酵素群が、一部のケモカインやサイトカイン、接着分子のプロセシングを調節することにより、血管内皮細胞のみならず、白血病、リンパ腫細胞、造血系細胞等、他系統細胞の動態を制御しているとの画期的なコンセプトを確立したことになる。こうした研究成果については、Rafii 教授、また代表者らの原著、総説論文、また学会発表を通じて、本研究期間の中で報告した。

また、代表者らは、やはりアンジオクライン分子に属する一部の可溶性 MMP が、転写因子 Hes-1 との相互作用を有し、これもやはりアンジオクライン分子の一つであることが判明した、造血因子 Kit-ligand のプロセシング 細胞外ドメイン分泌を促進し、慢性骨髄性白血病病態、特に blastic crisis における白血病細胞の増殖、そして白血病病態・病勢を制御していることを明らかにした。

また、代表者らは、同じくアンジオクライン分子に属する一部のセリンプロテアーゼ、線溶系因子が、MMP の相互活性化システム、またこれらの活性化に伴う、サイトカイン、接着分子発現、分泌調節を通じて、いわゆる骨髄ニッチを構成するニッチ細胞にあたる、間葉系幹細胞、骨髄ストローマ細胞、そして造血幹細胞を含む造血系細胞、白血病細胞との相互作用が制御され、正常造血、そして白血病・リンパ腫の病態形成にも関与していることを示唆した。

加えて代表者らは、現在、白血病・リンパ腫に対する主要な治療法の一つである造血幹細胞移植において、重要な副作用と考えられている、移植片対宿主病 (GVHD) の病態において、MMP、そして線溶系因子群が、TNF- α や Fas-ligand に代表される炎症性サイトカイン、アポトーシス誘導因子のプロセシングを通じて、その病態、そして重症度を制御していること、さらにこれらのプロテアーゼを通じた移植片対白血病効果の存在、また関連病態である血球貪食症候群の誘導、病勢制御機構仮説を次々と発表した。こうした研究成果においては、プラスミンを標的とした線溶阻害剤が、白血病・リンパ腫、GVHD、一部の全身性炎症、血球貪食症候群の病勢を抑制する作用があることから、線溶系因子が、創薬標的となる可能性があることを示唆したことまでを包括している。

以上の如く、代表者らは、本研究の遂行により、白血病・リンパ腫病態におけるアンジオクライン分子群の動態と機能、さらに各種プロテアーゼ活性との相互作用を明らかにした。まあこれらは、血管内皮において自律的に成立するシステムの中でも駆動していることも判明した。加えて、代表者らは、線溶阻害剤やプラスミノゲン活性化抑制因子 (PAI-1) 阻害剤による線溶系調節による白血病・リンパ腫、そして免疫・炎症性疾患に対する分子療法開発の基盤形成に至ったことから、本研究は、その計画当初の目的、目標にかなった業績を残したものと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)

1. Shimazu H, Munakata S, Tashiro Y, Salama Y, Eiamboonser S, Ohta Y, Onoda H, Tsuda Y, Okada Y, Nakauchi H, Heissig B and Hattori K. Pharmacological targeting of plasmin prevents lethality and tissue damage in a murine model of macrophage activation syndrome. *Blood*. in press (2017)
2. Honjo K, Munakata S, Tashiro Y, Salama Y, Shimazu H, Dhahri D, Eiamboonser S, Ichimura A, Dan T, Myata T, Takeda K, Sakamoto K, Hattori K and Heissig B. Plasminogen activator inhibitor-1 regulates macrophage-dependent postoperative adhesion by enhancing EGF-HER1 signaling in mice. *FASEB J*. in press (2017)
3. Dhahri D, Sato-Kusubata K, Ohki-Koizumi M, Nishida C, Tashiro Y, Munakata S, Shimazu H, Salama Y, Eiamboonser S, Nakauchi H, Hattori K and Heissig B. The fibrinolytic pathway expands the murine bone marrow mesenchymal stem/stromal cells through a crosstalk with endothelial cells. *Blood*. 128: 1063-1075, (2016)
4. Heissig B, Eiamboonser S, Salama Y, Shimazu H, Dhahri D, Munakata S Tashiro Y and Hattori K. Cancer therapy targeting the fibrinolytic system *Advanced Drug Delivery Rev* 99: 172-179, (2016)
5. 服部浩一: 新着論文 要約と解説 New Arrival & Comments Cox TR, Rumney RM, Schoof EM, et al: The hypoxic cancer secretome induces pre- metastatic bone lesions through lysyl oxidase. *Nature* 522: 106-110, 2015. Olive-骨代謝病と生活習慣病の連関、メディカルレビュー社、VOL.6-No3 29-32, 2016
6. 服部浩一 本庄薫平: マトリックスメタロプロテイナーゼによるがん転移制御 医学のあゆみ、医歯薬出版、VOL.257-No12 1223-1228、2016
7. Munakata S, Tashiro Y, Nishida C, Sato A, Komiyama H, Shimazu H, Dhahri D, Salama Y, Eiamboonser S, Takeda K, Yagita H, Tsuda Y, Okada Y, Nakauchi H, Sakamoto K, Heissig B, and Hattori K. Inhibition of plasmin protects against colitis in mice by suppressing matrix metalloproteinase-9-mediated cytokine release from myeloid cells. *Gastroenterology*. 148: 565-578, (2015)
8. Sato A, Nishida C, Sato-Kusubata K, Ishihara M, Tashiro Y, Gritli I, Shimazu H, Munakata S, Yagita H, Okumura K, Tsuda Y, Okada Y, Tojyo A, Nakauchi H, Takahashi S, Heissig B and Hattori K. Inhibition of plasmin attenuates murine acute graft-versus-host disease mortality by suppressing the matrix metalloproteinase-9-dependent inflammatory cytokine storm and effector cell trafficking. *Leukemia*. 29: 145-156, (2015)
9. Heissig B, Dhahri D, Eiamboonser S, Salama Y, Shimazu H, Munakata S and Hattori K. Role of mesenchymal stem cell-derived factor in tissue regeneration and cancer progression *Cell Mol Life Sci* 72: 4759-4770, (2015)
10. Nakahara F, Kitaura J, Nishida C, Uchida T, Togami K, Inoue D, Matsukawa T, Enomoto Y, Kawabata CK, Chen-Yi L, Komeno Y, Izawa K, Oki T, Nagae G, Harada Y, Harada H, Otsu M, Aburatani H, Heissig B, Hattori K and Kitamura T. Hes1 promotes blast crisis in chronic myelogenous leukemia through MMP9 up-regulation in leukemic cells. *Blood*. 123(25)3932-42 .(2014)

[学会発表](計 28 件)

1. Shimazu H, Tashiro Y, Nakauchi H, Heissig B, Hattori K: Roles of plasmin for the progression of HPS/MAS in mice 第78回日本血液学会学術集会、パシフィコ横浜、横浜市、2016. 10.13
2. 宗像慎也、植山孝恵、牧野有里香、本庄薫平、青木順、高橋里奈、丹羽浩一郎、石山隼、杉本起一、神山博彦、高橋玄、小見山博光、小島豊、五藤倫敏、富木裕一、坂本一博、ベアテハイジツヒ、服部 浩一: 炎症性腸疾患におけるプロテアーゼの機能解明. 第116回日本外科学会定期学術集会、大阪国際会議場、大阪市、2016年4月14日
3. Munakata S, Tashiro Y, Sakamoto K, Okada Y, Heissig B, Hattori K: Inhibition of plasmin protects against experimental colitis by suppressing the matrix metalloproteinase-9-mediated cytokine release from myeloid cells. : Digestive disease week (DDW) 2015, Washington, DC, USA 2015. 5.16
4. Dhahri, D; Kusubata, K; Ohki-Koizumi, M; Nishida, C; Nakauchi, H; Hattori K; Heissig B. Mesenchymal Stem Cells expansion by the fibrinolytic system: implications in the cancer

- microenvironment Poster presentation at Gordon Research Conferences "Stem Cells & Cancer", Ventura CA, USA 2015. 2.15
5. Dhahri, D; Kusubata, K; Ohki-Koizumi, M; Nishida, C; Nakauchi, H; Hattori K; Heissig B. Mesenchymal Stem Cells expansion by the fibrinolytic system: implications in the cancer microenvironment The Joint International Symposium on TGF- and Cancer / The 4th International Symposium by JSPS Core-to-Core Program "Cooperative International Framework in TGF-Family Signaling, Japan. 2015 1.24
 6. Shimazu H. Tashiro Y. Nakauchi H. Heissig B, Hattori K: Roles of fibrinolytic factors for the progression of HPS/MAS. 第77回日本血液学会学術集会、ホテル金沢、金沢市、2015. 10.16
 7. 服部浩一: プロテアーゼ活性調節による新規治療法開発の現状とその展望、JST.CREST ips細胞領域合同シンポジウム、東京国際フォーラム、東京都、2015.2.23 (招待講演)
 8. 服部浩一: プロテアーゼ活性化を起点とした白血病・リンパ腫の分子病態と治療法開発の基礎研究、白血病分子病態治療セミナー、ホテル新潟、新潟市、2015.1.30(招待講演)
 9. Nishida C , Salama Y, Gritli, I, Umemoto T, Nakauchi H, Hattori K, Heissig B. Epidermal growth factor-like domain 7 promotes hematopoietic stem cell expansion and increases myeloid-megakaryocytic lineage priming through beta3 integrin., 第56回アメリカ血液学会, (サンフランシスコ USA)2014.12.7
 10. Heissig B, Dhahri D, Nishida C, Kusubata K, Koizumi M, Hattori K:The fibrinolytic pathway is required for Mesenchymal Stem and Endothelial cell.The18th International Vasular Biology Meeting.京都.2014.4.14
 11. Nishida C, Salama Y, Hattori K, Heissig B, EGFL7 recruits quiescent HSCs into active cell cycle and expands HSCs, 第18回国際血管生物学会,京都 2014.4.14
 12. Hattori K: Protease activation triggers the process of tissue regeneration.最先端研究セミナー(リエゾンラボ研究会)熊本大学、熊本市 2014.11.19 (招待公演)
 13. Hattori K, Munakata S, Sato A, Shimazu H. Tashiro Y. Nishida C. Nakauchi H. Heissig B: Therapeutic targeting of the fibrinolytic system controls TNF- associated inflammatory diseases. 第76回日本血液学会学術集会、大阪国際会議場、大阪市、2014. 11.2
 14. Shimazu H, Munakata S, Nishida C, Sato A, Tashiro Y , Sato Y, Nakauchi H, Heissig B, Hattori K:Pharmacological targeting of plasmin prevents macrophage activation syndrome in mice. 第76回日本血液学会学術集会、大阪国際会議場、大阪市、2014. 11.2
 15. Sato A, Nishida C, Munakata S, Heissig B, Hattori K:Plasmin inhibitor regulates cytokine storm and effector cell trafficking by suppressing MMP-9、第76回日本血液学会学術集会、大阪国際会議場、大阪市、2014.10.31
 16. 服部浩一:凝固・線溶系を起点とした巨核球系細胞の動態制御機構、血小板・巨核球学術講演会、ホテル日航東京、2014.9.20 (招待講演)
 17. Heissig B, Dhahri D, Nishida C, Kusubata K, Koizumi M, Hattori K:The fibrinolytic pathway is required for Mesenchymal Stem and Endothelial cell.The18th International Vasular Biology Meeting.みやこめっせ 京都市.2014.4.14
 18. Salama Y, 西田知恵美, Gritli I, Dhari D, Eiamboonsert S, 中内啓光, Heissig B 服部浩一:EGFL7 recruits quiescent HSCs into active cell cycle and expands HSCs, 13回日本再生医療学会、京都国際会館、京都、2014.3.6
- 〔図書〕(計 1 件)
1. 服部浩一:第7章 炎症・免疫疾患領域における最新メカニズムと創薬への応用 4 節 炎症性疾患の最新メカニズム, 創薬応用と評価指標、最新の疾患/動物モデルの作成技術と病態解析,開発への応用、技術情報協会、印刷中、2017
- 〔その他〕
ホームページ等
<http://www.juntendo.ac.jp/graduate/pdf/news17.pdf>
- 6 . 研究組織
(1)研究代表者
服部 浩一 (HATTORI. Koichi)
順天堂大学・大学院医学研究科・先任准教授
研究者番号：10360116
(3)連携研究者
高橋 聡 (Takahashi Satoshi)
東京大学・医科学研究所・幹細胞治療センター・准教授
研究者番号：60226834