

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実績報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	新規血小板上受容体CLEC-2を標的とした抗血小板薬、抗転移・腫瘍薬、検査の開発
研究機関・ 部局・職名	山梨大学・大学院医学工学総合研究部・准教授
氏名	井上 克枝

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	113,000,000	113,000,000	0	113,000,000	113,000,000	0	0
間接経費	33,900,000	33,900,000	0	33,900,000	33,900,000	0	0
合計	146,900,000	146,900,000	0	146,900,000	146,900,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	1,060,400	23,241,639	26,155,861	17,126,789	67,584,689
旅費	0	744,780	100,720	824,410	1,669,910
謝金・人件費等	0	8,320,393	17,302,752	8,860,547	34,483,692
その他	39,600	3,407,832	4,060,817	1,753,460	9,261,709
直接経費計	1,100,000	35,714,644	47,620,150	28,565,206	113,000,000
間接経費計	330,000	11,421,170	14,084,830	8,064,000	33,900,000
合計	1,430,000	47,135,814	61,704,980	36,629,206	146,900,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
CO2インキュベータ	和研薬株式会社・370	1	947,625	947,625	2011/3/15	山梨大学
レーザー血流量计	アドバンス社製 ALF-211RD	1	4,792,725	4,792,725	2011/5/31	山梨大学
ImageQuant LAS400miniシステム	GEヘルスケア・ジャパン	1	3,937,500	3,937,500	2012/2/24	山梨大学
動物用麻酔器	アコマ医科工業(株) FO-20A	1	612,266	612,266	2012/3/23	山梨大学
BD Accuri C67フローサイトメーター	米国ベクトン・ディキンソン社	1	5,869,500	5,869,500	2012/6/27	山梨大学
極微量分光光度計	NanoDrop 2000C本体、ソフトウェア、PR-1	1	1,937,250	1,937,250	2012/10/3	山梨大学
大型滑走式ミカトーム(搬入費含)	REM-710/SB F240Wミカトーム 大和光機	1	994,718	994,718	2013/2/28	山梨大学
マクロ顕微鏡システム	MVX10-3-2特別 組合せ オリ ンパス	1	2,109,450	2,109,450	2013/5/27	山梨大学

5. 研究成果の概要

私たちが同定した新規血小板活性化受容体CLEC-2は、ポドプラニンと呼ばれる膜蛋白と結合して、癌の血行性転移を促進したり、リンパ管の正常な発生を促したり、血栓を安定化する。本研究助成により、将来癌の血行性転移や血栓症を予防する薬剤を作製する基礎となる、CLEC-2結合低分子化合物を見つけた。また、CLEC-2は血管平滑筋にもある蛋白を介して結合し、血栓を作ったり、動脈硬化を促進したりすることも見出した。さらに、CLEC-2が正常なリンパ管発生を促す機序を見出し、血液中のCLEC-2の断片を検出する検査法を開発した。これらの研究成果は血栓症や癌の予防、検査に役立つと考えられる。

課題番号	LS052
------	-------

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	新規血小板上受容体 CLEC-2 を標的とした抗血小板薬、抗転移・腫瘍薬、検査の開発
	Development of an anti-platelet drug, an anti-metastatic/tumor drug, and a laboratory test targeting a novel platelet activation receptor, CLEC-2
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	山梨大学・大学院医学工学総合研究部・准教授
	University of Yamanashi, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering・Associate Professor
氏名 (下段英語表記)	井上 克枝
	Katsue Suzuki-Inoue

研究成果の概要

(和文):我々は新規血小板活性化受容体 CLEC-2 を同定し、生体内リガンドがポドプラニンであることを見出した。本課題において、血小板 CLEC-2 は癌細胞のポドプラニンと結合して血行性転移を促進すること、胎生期にリンパ管が血管から分離する際にリンパ管内皮のポドプラニンと結合して TGF β ファミリーを放出して分離促進すること、血管平滑筋上のリガンドと結合してステント血栓などに関与し、その一つが S100A13 であることを見出した。また、血栓症の検査として有用な soluble CLEC-2 の測定系を開発し、抗 CLEC-2 薬のリード化合物を見出すなど、新規抗血栓・転移薬、検査法の開発に向けて大きく前進した。

(英文):We have previously identified a novel platelet activation receptor CLEC-2 and its endogenous ligand, podoplanin. In the present study, we revealed that CLEC-2 facilitates tumor metastasis by binding to podoplanin in tumor cells, and that CLEC-2 facilitates blood/lymphatic vessel separation during developmental stages by binding to podoplanin in lymphatic endothelial cells and releasing TGF β family from activated platelets. We also revealed that CLEC-2 may facilitate plaque erosion by binding to ligands in vascular endothelial cells, one of which is S100A13. Moreover, we developed ELISA system for measuring soluble CLEC-2, which is a biomarker of in

vivo platelet activation useful for predicting onset of atherothrombotic diseases or monitoring effects of anti-platelet drug. We further identified lead compounds useful for developing an anti-thrombotic drug or an anti-metastatic drug targeting CLEC-2. Thus, significant advancement has been made in prophylaxis of thrombotic diseases and cancer by this project.

1. 執行金額 146,900,000円
(うち、直接経費 113,000,000円、間接経費 33,900,000円)

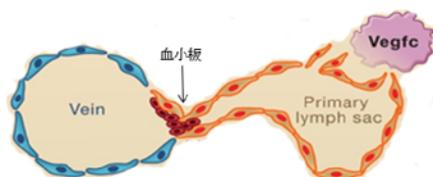
2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

我々はロドサイチンと呼ばれる血小板活性化蛇毒の受容体検索を通じて、新規血小板活性化受容体 C-type lectin-like receptor 2 (CLEC-2)を血小板上に同定した。当時 CLEC-2 の生体内リガンドは不明であったが、CLEC-2 が血小板—巨核球に特異的に発現すること、強力な血小板活性化能を持つことを考え合わせると生体内で血栓止血に何らかの役割を果していると考えられた。この知見から止血疾患治療薬の探索技術を開発し、特許を出願した。

(1) CLEC-2 と癌転移: 腫瘍細胞に発現するポドプラニンという膜蛋白は、血小板凝集を惹起して癌の血行性転移を促進するため、癌転移抑制薬の有望なターゲットとされ、その血小板側の受容体が長年検索されてきたが不明であった。我々は CLEC-2 がポドプラニン受容体であることを見出し、抗ポドプラニン抗体が転移を抑制することを、マウスの実験的肺転移モデルを用いて示した。しかしこの実験からは、ポドプラニンが CLEC-2 以外の血小板上のリガンドに結合して転移を促進している可能性も否定できない。本課題では、新規抗転移薬、抗腫瘍薬の開発につなげるべく、血行性転移における CLEC-2 の役割を再確認するとともに、リンパ行性転移や癌の増殖における CLEC-2 の役割を解明したい。

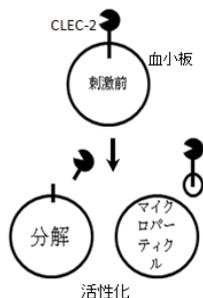
(2) CLEC-2 とリンパ管発生: ポドプラニンは正常リンパ管上皮にも発現する。リンパ管のポドプラニンは通常血小板と接触する環境にないが、発生の段階でリンパ管が血管から分離する過程では接触する可能性があると考えた。さらにポドプラニン欠損マウスはリンパ管分離異常が認められることから、CLEC-2 とポドプラニンの結合による血小板活性化がリンパ管と血管の分離を促すとの仮説を立てた。我々は世界に先駆けて CLEC-2 欠損マウスを作製し、リンパ管・血管分離異常が認められ、胎生致死であることを見出した。血小板は止血だけでなく、発生に関与することを初めて示した重要な発見といえる。ここまでの成果を基に、本課題では、CLEC-2 によるリンパ管分離のメカニズムと、腫瘍によるリンパ管新生における役割を解明したい。



(3) CLEC-2 と血栓症: CLEC-2 欠損マウスは胎生致死であるため、その胎仔肝臓を放射線照射マウスに注射して骨髄キメラを作製した。コラーゲンコートキャピラリーに全血を流したところ、CLEC-2 欠損血液は、血栓形成が有意に抑制された。また腹部毛細血管へのレーザー照射による血栓形成は、CLEC-2 キメラマウスで有意に抑制されていた。これより、CLEC-2 は癌と血栓症という二大死因に関わる蛋白であることがわかった。CLEC-2 の血栓止血に関わる生理的リガンドは何か? 我々は、血小板が活性化されると CLEC-2 同士でホモフィリックに結合して血栓を安定化することを見出した。さらにヒト冠動脈粥腫の凍結切片に CLEC-2 組換蛋白が血管平滑筋に沿って結合し、培養ヒト血管平滑筋細胞に CLEC-2 組換蛋白が結合するという

知見を得た。本課題では、CLEC-2 をターゲットとした抗血小板薬の創薬を繋げるべく、血管平滑筋と血小板上の CLEC-2 リガンドを同定し、その血栓止血での役割を解明したい。

- (4) CLEC-2 と血小板造血: CLEC-2 キメラの血小板数は野生型に比べて 75%ほど低い。本課題では、CLEC-2 の血小板造血における役割を解明したい。



(5) CLEC-2 と臨床検査: 生体内血小板活性化を知る血液検査は、動脈血栓症準備状態の検出に有用であるが、既存の PF4 は採血の過程で容易に放出され信頼性に乏しい。我々は活性化血小板では CLEC-2 が切断されて、あるいはマイクロパーティクル上に乗る形で遊離することを見出した。本課題では、血中 soluble CLEC-2 の測定系を立ち上げ、心筋梗塞や脳梗塞の発症予防における有用性を検討したい。

(6) CLEC-2 低分子化合物リガンドの検索: 抗転移・腫瘍薬、抗血栓薬開発のリード化合物を見つける。

4. 研究計画・方法 (当初の研究計画)

(1) 血栓止血における役割:

- ① 様々な in vivo 血栓形成マウスモデルを使用して、CLEC-2 がどのような条件下の血栓形成にもっとも関与するのか検討する。
- ② 血小板上の CLEC-2 リガンドと血管平滑筋細胞上の CLEC-2 リガンドの検索。
- ③ これらのリガンドの血栓症発症における役割の検討: これらのリガンドのブロッキング抗体や欠損マウスを作製し、in vivo, in vitro の血栓形成への影響を検討する。

(2) リンパ管発生における役割 (CLEC-2 によるリンパ管と血管の分離の機序の解明):

- ① 血小板・巨核球でのみ CLEC-2 を欠損する CLEC-2 flox/flox・PF4-Cre マウスを作製し、血小板の CLEC-2 がリンパ管と血管の分離を促進するのか、再確認する。
- ② 培養リンパ管内皮細胞の遊走、増殖などへの CLEC-2 欠損と野生型血小板の影響。
- ③ リンパ管分離に重要なのは、血小板凝集塊なのか、放出された顆粒内容なのか検討。

(3) 癌転移・増殖における役割:

- ① 血行性転移における役割: ポドプラニン発現腫瘍細胞を CLEC-2⁻あるいは WT-キメラマウスに尾静脈注射して、その広がりを IVIS 装置で観察する。
- ② リンパ行性転移における役割: 腫瘍細胞を CLEC-2⁻, WT-キメラマウスに皮下注射して、その広がりを IVIS 装置で観察し、リンパ節転移やリンパ管新生を組織学的に検討。
- ③ 癌の増殖における役割: ポドプラニン発現腫瘍細胞と CLEC-2 欠損あるいは野生型血小板との共培養の系、あるいはノックアウト、野生型マウスに移植して腫瘍の増殖の程度を比較する。

(4) 血小板造血における役割の解明:

- ① CLEC-2 欠損と野生型巨核球の proplatelet formation や産生血小板数を比較する。
- ② CLEC-2 欠損と野生型マウスの抗血小板抗体投与による血小板減少後の回復を比較。
- ③ 骨髄中のポドプラニンの局在を免疫染色で再確認し、発現細胞を同定する。
- ④ ジーンチップ等を用い、CLEC-2 刺激で巨核球に発現する mRNA を検討する。

(5) 血中 soluble CLEC-2 測定系の開発: 抗ヒト CLEC-2 抗体を用いた ELISA 法で血中 soluble CLEC-2 の測定系を開発し、心筋梗塞や脳梗塞の患者で血中 soluble CLEC-2 の上昇が認められるか、その程度が再梗塞と関連するか検討する。

(6) 抗転移・腫瘍薬、抗血栓薬開発を目的とした CLEC-2 低分子化合物リガンドの検索: CLEC-2 と、ポドプラニンあるいはその他の CLEC-2 リガンドとの結合を抑制する CLEC-2 低分子化合物リガンドあるいはアプタマーを検索する。さらに見出された化合物やアプタマーが実際に癌転移や増殖、血栓症を予防するか、血小板産生を促進するのかマウスモデルなどで検討する。

5. 研究成果・波及効果

- (1) 癌転移における役割: ポドプラニン発現腫瘍の血行性転移は CLEC-2 欠損キメラで有意に抑制されたが、リンパ行性転移と増殖は野生型と差がなかった。腫瘍を皮下移植したマウスに抗 CLEC-2 抗体を投与すると生存が延長する傾向があり、原因を調査中である。これより、抗 CLEC-2 薬により、癌の局所の増殖は抑制しないものの、予後に直結する血行性転移は予防され、生存期間が延長する可能性があり、一定の波及効果がある。
- (2) リンパ管発生における役割: 胎生期に主静脈の一部がリンパ管内皮に変化することでリンパ管が発生する。我々は、リンパ管内皮のポドプラニンと血小板の CLEC-2 が結合することで放出された顆粒内容が、リンパ管の遊走や増殖を抑制することで、分離が促進されること、顆粒内容のうち、TGF \cdot ファミリーがこの作用に重要であることを示した。血小板によるリンパ管血管分離機序の一端が明らかとなった。
- (3) 血栓止血における役割: マウス大腿動脈を光化学的に傷害して血栓を作製するモデルでは、CLEC-2 欠損骨髄キメラマウスと野生型骨髄キメラマウスで血管閉塞時間に差はなかった。しかしマウス大動脈を塩化鉄で傷害して血栓を作製するモデルでは、CLEC-2 マウスで有意に血管閉塞時間が延長した。光化学的傷害モデルでは血管の表層の傷害に留まるのに対して、塩化鉄傷害モデルでは筋層まで傷害される。これより、CLEC-2 は血管平滑筋上の CLEC-2 リガンドに結合して血小板を活性化することで、血栓の安定化のみならず、積極的に血栓形成を促進するのではないかと考えられた。日本人の心筋梗塞の原因として多く見られるプラークびらんや、ステント血栓の際には血管平滑筋が血流にさらされるが、CLEC-2 と平滑筋上リガンドの結合はこれらに關与するのではないかと考察する。CLEC-2 の平滑筋発現リガンドのひとつは S100 蛋白の一種 S100A13 であることがわかった。この蛋白の機能を阻害すると、内膜肥厚が抑制されるという報告がある。光化学的に血栓を惹起したマウスの血管内膜肥厚は、CLEC-2 欠損キメラで有意に抑制された。ApoE 欠損マウスの大動脈への脂質沈着は、抗 CLEC-2 抗体投与により抑制された。これらのデータより、CLEC-2 は動脈硬化の進展にも何らかの役割を担っている可能性が示唆される。
- 以上より、血小板 CLEC-2 の機能を阻害することで、プラークびらんやステント血栓の予防、動脈硬化促進の予防できる可能性があり、大きな波及効果が見込まれる。
- (4) 血小板造血における役割の解明: 巨核球・血小板特異的 CLEC-2 欠損マウスでは血小板数と成熟早期巨核球数が有意に低下していた。colony formation assay と liquid expansion assay で組換えポドプラニン添加群で巨核球数の増加を示したことから、CLEC-2 は巨核球の成熟段階早期から細胞表面上に存在し、巨核球前駆細胞の増殖に關与する可能性が示唆された。
- (5) soluble CLEC-2 測定系の開発: 抗 CLEC-2 モノクローナル抗体を作製し、soluble CLEC-2 (sCLEC-2)を測定する ELISA を作製した。健常人の血漿中 sCLEC-2 値は 74 ± 35 pg/ml であったが、血中 sCLEC-2 は急性冠症候群患者で有意に高値となった。既存の血小板活性化マーカーである PF4、TG 測定では、専用採血管に、通常より太い採血針を用いて採血し、特殊な処理をしなければ異常高値を示すが、sCLEC-2 測定には、日常臨床でもちいられる EDTA 採血管と 21G 採血針で採取された血液を、通常の方法で処理しても問題はなかった。これより、sCLEC-2 測定は、既存の血小板活性化マーカーと比較した優位性が明らかであり、血栓症発症の予知マーカーや、抗血小板薬のモニター法としての利用が期待される。血小板上コラーゲン受容体 glycoprotein VI (GPVI) も血小板活性化に伴って切断され、遊離することが知られているが (soluble GPVI: sGPVI)、両者の産生機序が異なることを見出した。sCLEC-2 はマイクロパーティクル上にも存在するが、GPVI は切断型のみである。また、sGPVI 産生には ADAM10 が關与するが sCLEC-2 産生には關与しない。詳細は今後の検討を待たねばならないが、sCLEC-2 と sGPVI を使い分けることで、詳細な診断が可能になるかもしれない。波及効果は大きい。
- (6) CLEC-2 低分子化合物リガンドの検索: 低分子化合物ライブラリーの二次スクリーニングで 2 種類の化合物を得た。このうち 1 種は CLEC-2 惹起血小板を比較的特異的に抑制し、in vivo 血栓形成マウスモデルで血栓形成を抑制した。抗転移薬、抗血栓薬を作製するためのリード化合物の発見という大きな波及効果が見込まれる結果を得た。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 19 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計8件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Satoh K, Hirayama T, Takano K, <u>Suzuki-Inoue K</u>, Sato T, Ohta M, Nakagomi J, Ozaki Y. VacA, the vacuolating cytotoxin of Helicobacter pylori, binds to multimerin 1 on human platelets. Thromb J. 2013;11:23. 2) Wannemacher KM, Jiang H, Hess PR, Shin Y, <u>Suzuki-Inoue K</u>, Brass LF. An expanded role for semaphorin 4D in platelets includes contact-dependent amplification of Clec-2 signaling. J Thromb Haemost. 2013;11:2190-3. 3) Ozaki Y, <u>Suzuki-Inoue K</u>, Inoue O. Platelet receptors activated via multimerization: glycoprotein VI, GPIb-IX-V, and CLEC-2. J Thromb Haemost. 2013;11 Suppl 1:330-9. 4) Osada M, Inoue O, Ding G, Shirai T, Ichise H, Hirayama K, Takano K, Yatomi Y, Hirashima M, Fujii H, <u>Suzuki-Inoue K (corresponding author)</u>, Ozaki Y. Platelet activation receptor CLEC-2 regulates blood/lymphatic vessel separation by inhibiting proliferation, migration, and tube formation of lymphatic endothelial cells. J Biol Chem. 2012 Jun 22;287(26):22241-52. (Faculty of 1000 に選出) (vol.287, No.26 の表紙を飾る) (筆頭著者が臨床検査医学会学会賞(検査・技術賞)受賞) 5) Osada M, Kaneko M, Sakamoto M, Endoh M, Takigawa K, <u>Suzuki-Inoue K</u>, Inoue O, Satoh K, Enomoto N, Yatomi Y, Ozaki Y. Causes of thrombocytopenia in chronic hepatitis C viral infection. Clin Appl Thromb Hemost. 2012 Jun;18(3):272-80. 6) <u>Suzuki-Inoue K</u>, Inoue O, Ozaki Y. Novel platelet activation receptor CLEC-2: from discovery to prospects. J Thromb Haemost. 2011 Jul;9 Suppl 1:44-55. 7) <u>Suzuki-Inoue K</u>, Inoue O, Ozaki Y. The novel platelet activation receptor CLEC-2. Platelets. 2011;22(5):380-4. 8) <u>Suzuki-Inoue K</u>. Essential in vivo roles of the platelet activation receptor CLEC-2 in tumour metastasis, lymphangiogenesis and thrombus formation. J Biochem. 2011 Aug;150(2):127-32. <p>(掲載済み一査読無し) 計 10 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 長田誠、井上克枝、井上修、尾崎由基男. 血小板 CLEC-2 のリンパ管発生での役割と臨床応用 臨床病理 2013;61:318-27 2) 井上克枝 血栓性疾患—薬効薬理と病態生理に基づいた治療戦略の展開 キーワード「CLEC-2 とポドプラニン」カレントセラピー 31: 93, 2013 3) 井上克枝 感染・炎症と血小板 日本血栓止血学会誌 23: 259-264, 2012 4) 井上克枝 血小板活性化受容体 CLEC-2 と血管・リンパ管新生 Pharma Media 30: 49-53, 2012 5) 井上克枝 データ解説 血管傷害に対する反応における Syk の重要な役割 International Review of Thrombosis 7: 72-73, 2012
------------------------	--

	<p>6)井上克枝 DATA ANALYSIS 「Critical role for Syk in response to vascular injury Andre P. et al. Blood 2011; 118: 5000-10」 International Review of Thrombosis 2012;7(1):72-3</p> <p>7)井上克枝 血小板活性化受容体 CLEC-2 と血管・リンパ管新生 Parma Media 2012;30:49-53</p> <p>8)井上克枝 感染・炎症と血小板 日本血栓止血学会誌 2012;23(3):259-264</p> <p>9)井上克枝 「遺伝子改変動物から学ぶ血栓症」 CLEC-2 欠損マウス 血栓と循環 2011;19(4):4-8</p> <p>10)井上克枝、井上修、尾崎由基男 新規血小板活性化受容体 CLEC-2:その発見から今後の展望まで 日本血栓止血学会誌 2011;22(6): 348-362</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p> <p>1) Jin JW, Inoue O, <u>Suzuki-Inoue K</u>(corresponding author), Nishikawa G, Kawakami Y, Hisamoto M, Okuda T, Ozaki Y. Grape seed extracts inhibit platelet aggregation by inhibiting protein tyrosine phosphatase. Clin Appl Thromb Hemost. 2014 Apr;20(3):278-84</p>
<p>会議発表 計 31 件</p>	<p>専門家向け 計 26 件</p> <p>1) 長田誠、井上克枝、井上修、中村純也、尾崎由基男。「血中 soluble CLEC-2 測定法の基礎検討」 第 60 回日本臨床検査医学会学術集会 2013.11.2 神戸</p> <p>2) 井上克枝、大森司、柏木浩和、羽藤高明、横山健二。「血小板性出血性疾患」 第一回血栓止血学会教育セミナー 2013.10.19, 20 東京</p> <p>3) 井上克枝。「血小板活性化受容体 CLEC-2 の血栓形成、癌転移、リンパ管新生における役割」 研究医養成コンソーシアム 四大学夏のリトリート 2013.8.19 山梨</p> <p>4) Shogo Tamura ,Takanori Moriyama ,Kazuhiko Matsuno ,Katsue Suzuki-Inoue ,Yukio Ozaki. BDNF acts as an autocrine cell proliferation factor in TPO stimulated megakaryocytic cell line. Poster XXIV Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis 2013.7.4 Amsterdam</p> <p>5) Osamu Inoue, Kazuya Hokamura, Kazuo Umemura, Kinta Hatakeyama, Yujiro Asada, Yukio Ozaki, Katsue Suzuki-Inoue. A role of platelet C-type lectin like receptor-2 (CLEC-2) in thrombus formation in vivo. Poster XXIV Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis 2013.7.3 Amsterdam</p> <p>6) Yukio Ozaki, Katsue Suzuki-Inoue, Osamu Inoue. Platelet receptors activated via multimerization: GPVI, GPIb-IX-V and CLEC-2. State of the Art lecture. XXIV Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis 2013.7.2 Amsterdam</p> <p>7) Osamu Inoue, Junya Nakamura, Makoto Osada, Mitsuru Oosawa, Yukio Ozaki, Katsue Suzuki-Inoue. Soluble CLEC-2 was released upon platelet activation and detected in human plasma. Poster XXIV Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis 2013.7.2 Amsterdam</p>

	<p>8) Toshiaki Shirai ,Osamu Inoue ,Kazuyoshi Hirayama ,Hiroshi Endo ,Hideki Fujii ,Hitomi Utida-Sato ,Yukio Ozaki ,Katsue Suzuki-Inoue. A role of CLEC-2 in tumor growth and metastasis. Oral presentation XXIV Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis 2013.7.1 Amsterdam</p> <p>9) Katsue Suzuki-Inoue “A role of platelet activation receptor CLEC-2 in tumor metastasis, lymphangiogenesis, and thrombus formation” シンポジウム 15 多彩な生理機能を持つ血小板へのアプローチ 第 90 回生理学会大会 2013.3.27 東京 船堀</p> <p>10) 井上克枝 「CLEC-2 の発見と最新の知見」 化血研 KIKUCHI バイオセミナー「三風会」 2012.11.2 熊本(招待講演)</p> <p>11) 井上克枝 「血小板活性化受容体 CLEC-2 のリンパ管新生、癌転移、血栓形成における役割」 第 2 回 血小板・巨核球学術講習会 (招待講演) 2012.10.6 大阪</p> <p>12) 井上克枝、大森司、柏木浩和 「血小板系出血疾患」Conference of Haemostasis Academy for Next Generation 2012.10.7, 8 大阪</p> <p>13) 井上克枝「血小板活性化受容体 CLEC-2 のリンパ管新生における役割」第 9 回病理学会カンファレンス 2012.8.3 山口 (招待講演)</p> <p>14) 井上克枝 「血小板活性化受容体 CLEC-2 のリンパ管新生、癌転移、血栓形成における役割」第 36 回日本リンパ学会総会 2012.6.30 東京(招待講演)</p> <p>15) 井上 修、井上克枝、中村純也、長田 誠、大澤満、尾崎由基男 「可溶性 CLEC-2 の解析」 第 34 回日本血栓止血学会学術集会 2012.6.8 東京</p> <p>16) 長田 誠、井上克枝、井上 修、白井俊光、尾崎由基男「新規血小板活性化受容体 CLEC-2 による血管とリンパ管の分離メカニズム-血小板顆粒内物質の検索-」 第 34 回日本血栓止血学会学術集会 2012.6.8 東京</p> <p>17) <u>井上克枝</u>「Essential in vivo roles of CLEC-2:lymphangiogenesis and thrombosis/hemostasis」免疫学・分子情報伝達学・薬理学合同プロGRESSミーティング 山梨大学医学部キャンパス 山梨 2011.5.25</p> <p>18) <u>井上克枝</u>「血栓止血を超えた血小板の役割:新規血小板活性化受容体 CLEC-2 を中心として」(招待講演)第 12 回 Organ Microcirculation Forum 慶応大学信濃町キャンパス 東京 2011.6.23</p> <p>19) <u>井上克枝</u> 「血小板活性化受容体 CLEC-2:癌、発生、血栓での役割」(特別講演)第 58 回トキシシンポジウム 順天堂大学 東京 2011.7.6-7</p> <p>20) <u>Suzuki-Inoue K</u>, Inoue O, Ozaki Y “Novel platelet activation receptor CLEC-2: from discovery to prospects” (State of the Art) Kyoto 2011.7.23-28 XXIII Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis</p> <p>21) Inoue O, Hokamura K, Umemura K, Hatakeyama K, Asada Y, Ozaki Y, <u>Suzuki-Inoue K</u>. “A role of platelet A-type lectin like receptor-2 (CLEC-2) in thrombus formation in vivo” (Oral presentation) Kyoto 2011.7.23-28 XXIII Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis</p>
--	---

	<p>22) Osada M, Inoue O, Ding G, Hirashima M, Ozaki Y, <u>Suzuki-Inoue K</u>. “CLEC-2 regulates lymphangiogenesis by inhibiting proliferation, migration, and tube formation of lymphatic endothelial cells”(Oral presentation) Kyoto 2011.7.23-28 XXIII Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis</p> <p>23) <u>Suzuki-Inoue K</u> “Recent advances in the novel platelet activation receptor CLEC-2”(Invited speaker) 7th Aso International Meeting, Hotel Greenpia Minamiaso, Kumamoto, 2011.7.29-31</p> <p>24) 井上克枝 「新規血小板活性化受容体 CLEC-2 の癌転移、リンパ管新生、血栓形成における役割」(招待講演) 第 16 回近畿血栓症研究会 北浜フォーラム 大阪 2011.10.29</p> <p>25) <u>Suzuki-Inoue K</u>, Inoue O, Ozaki Y “Novel platelet activation receptor CLEC-2: from discovery to prospects” (Invited speaker) JSPS-NWO Joint Seminar (日蘭二国間交流セミナー), Showa Pharmaceutical University, Tokyo, 2011.11.4-6</p> <p>26) 井上克枝 「新規血小板活性化受容体 CLEC-2 の癌転移、リンパ管新生、血栓形成における役割」(招待講演) 第 11 回山梨再生・移植研究会 山梨大学医学部キャンパス 山梨 2011.11.9</p> <p>一般向け 計 5 件</p> <p>1) 井上克枝 「血小板研究の最前線-本当は怖い「かさぶた」のはなし-」 山梨県下高校生への公開授業 2013.7.26 山梨 参加者 13 人</p> <p>2) 井上克枝 「血小板を究める～かさぶたを作るだけではなかった、小さな細胞～」 第 5 回連続市民講座 2013.9.21 山梨 参加者 140 人</p> <p>3) 井上克枝 「新規血小板上受容体 CLEC-2 を標的とした抗血小板薬、抗転移・腫瘍薬、検査の開発」やまなし産学官連携研究交流事業 2012.9.6 甲府</p> <p>4) 井上克枝 「血小板研究の最前線-本当は怖い「かさぶた」のはなし-」 山梨県下の高校生を対象とした公開授業 2012.7.23 山梨大学医学部キャンパス 山梨県の高校生約 40 名</p> <p>5) 井上克枝 「血小板凝集を惹起する新しい受容体 CLEC-2 (C-type lectin-like receptor-2) 」(パネル展示) 第6回山梨産学官連携シンポジウム ベルクラシック甲府 山梨 2012.2.13</p>
<p>図書 計 1 件</p>	<p>1) 井上克枝 「血小板機能異常症」血液疾患 最新の治療 2014-2016 直江知樹、小澤敬也、中尾眞二 編集 2014: 225-229</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計 1 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 1 件</p> <p>発明の名称: 可溶型 CLEC-2 に基づく血小板活性化測定方法 特許権者: 国立大学法人山梨大学、三菱化学メディエンス 発明者: 井上克枝、尾崎由基男、中村純也、大沢満 出願番号: 特願 2012-215900 号 出願日: 平成 24 年 9 月 28 日</p>

Webページ (URL)	山梨大学大学院医学工学総合研究部 臨床検査医学講座 http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical/clin0lab/
国民との 科学・技術 対話の実 施状況	<ol style="list-style-type: none"> 1) 井上克枝 「血小板研究の最前線-本当は怖い「かさぶた」のはなし-」 山梨県下高校生への公開授業 2013.7.26 山梨 参加者 13 人 2) 井上克枝 「血小板を究める～かさぶたを作るだけではなかった、小さな細胞～」 第5回連続市民講座 2013.9.21 山梨 参加者 140 人 3) 人物発掘 「井上克枝 准教授」 山梨大学広報 Vine vol.19, P.4-5, 2013.3 (本プロジェクトについて触れた) 4) 井上克枝 「新規血小板上受容体 CLEC-2 を標的とした抗血小板薬、抗転移・腫瘍薬、検査の開発」 やまなし産学官連携研究交流事業 2012.9.6 ベルクラシック甲府 口演 5) 井上克枝 「血小板研究の最前線-本当は怖い「かさぶた」のはなし-」 山梨県下の高校生を対象とした公開授業 2012.7.23 山梨大学医学部キャンパス 山梨県の高中生約 40 名 6) 井上克枝 「医学研究の話」 広報ちゅうおう 2012 年 2 月号 No.72 p.7 「みなさんの健康」欄 (山梨県中央市広報誌にて、本プログラム採択プロジェクトについて説明する) 7) 井上克枝 「医学研究の話」 広報しょうわ 2012 年 2 月号 No. 412 p.19 「みなさんの健康」欄 (山梨県中巨摩郡昭和町広報誌にて、本プログラム採択プロジェクトについて説明する) 8) 井上克枝 「血小板凝集を惹起する新しい受容体 CLEC-2 (C-type lectin-like receptor-2) 」(パネル展示) 第6回山梨産学官連携シンポジウム ベルクラシック甲府 山梨 2012.2.13(一般企業との連携を行うため) 9) 井上克枝 「副作用のない、血栓予防薬を開発し、心筋梗塞や脳梗塞をなくせ」 p.231 河合塾編 『ポスト 3.11 変わる学問 気鋭大学人からの警鐘』 朝日新聞出版社 2010.3.16 発行 (学校法人河合塾が各分野で先導的な研究に携わる若手・女性研究者を広く一般にご紹介するための書籍・ウェブサイトの制作を企画し、研究者にアンケート調査を行った。その回答の中で、行っている研究について一般にわかるように説明し、上記書籍となった。) 10) ホームページ「臨床検査医学講座 山梨大学大学院医学工学総合研究部」 (http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical/clin0lab/index.html) 上で、「最先端次世代研究開発支援プログラム関連情報」コーナーを設け、成果について説明した。「ご意見、ご質問はこちらまで」として連絡先メールアドレス、住所、電話、ファックス番号を記載した。 11) 山梨大学ホームページのトップページ「教育研究採択プロジェクト」の欄にも本プロジェクトに関して掲載した。 (http://www.yamanashi.ac.jp/modules/gcoe/index.php?content_id=1)
新聞・一般 雑誌等掲 載 計 4 件	<ol style="list-style-type: none"> 1) 読売新聞 2013.9.27 P.31 山梨大・読売講座詳報 「血小板を究める～かさぶたを作るだけではなかった、小さな細胞～井上克枝准教授」「血栓予防 鍵握る新物質」 2) 読売新聞 2013.9.22 P.26 山梨大・読売講座 「血小板 脳梗塞の原因に 井上准教授 仕組み解説 新薬研究も」 3) 人物発掘 「井上克枝 准教授」 山梨大学広報 Vine vol.19, P.4-5, 2013.3 (本プロジェクトについて触れた) 4) 井上克枝 「副作用のない、血栓予防薬を開発し、心筋梗塞や脳梗塞をなくせ」 p.231 河合塾編 『ポスト 3.11 変わる学問 気鋭大学人からの警鐘』 朝日新聞出版社 2010.3.16 発行
その他	<ol style="list-style-type: none"> 1) Website “Atlas of Genetics” の CLEC1B (C-Type Lectin Domain Family 1, Member B) の項執筆 http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_CLEC1B.html 2013.11 2) 雑誌論文4)の論文が Faculty of 1000 に選出される。

様式21

	<p>3) 雑誌論文4)の論文の筆頭著者の長田誠(大学院生、臨床検査技師)が日本臨床検査医学会学会賞(検査・技術賞)受賞 H24.11.30</p> <p>4) 雑誌論文4)の論文が J. Biol. Chem. 誌 vol.287, No.26 の表紙を飾る。</p>
--	---

7. その他特記事項

なし