

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：32607

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2014

課題番号：23116102

研究課題名（和文）病態時の脈管のダイナミクスを制御する脂質メディエーターの解析と治療への応用

研究課題名（英文）Roles of prostanoids in facilitation of lymphangiogenesis and lymph node metastasis

## 研究代表者

馬嶋 正隆 (Majima, Masataka)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：70181641

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 72,700,000 円

研究成果の概要（和文）：病態の進展にリンパ管新生およびリンパ組織の可塑性が重要なモデルで、内因性生理活性脂質の役割を解析した。増殖性炎症巣におけるリンパ管新生では、fibroblast、マクロファージでのPGE2のEP3/EP4受容体を介したシグナリングが重要であった。2次性のリンパ浮腫をミミックするマウス尻尾モデルで、COX-2由来のPGがリンパ管新生増強作用、浮腫を軽減させる役割を持っていた。リンパ節転移モデルでは、COX-2由来のPGE2が樹状細胞でSDF-1を分泌させることでpremetastatic nicheを形成することが判明した。この様に、リンパ関連病態モデルでPGが多様な役割を持つことが判明した。

研究成果の概要（英文）：Lymphatic vasculature forms a network of vessels that drain interstitial fluid from tissues and return this fluid to the blood. Lymphangiogenesis, the formation of lymphatic vessels from preexisting lymphatic vessels, plays an important role in homeostasis of interstitial fluids and immunity. We found that lymphangiogenesis in chronic inflammation and secondary lymphedema was regulated by COX-2. The lymphatic system is an important route for cancer dissemination, and lymph node metastasis (LNM) serves as a critical prognostic determinant in cancer patients. We clarified contribution of COX-2-derived PGE2 in formation of a premetastatic niche and LNM. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) was elevated in DCs before LLC cell infiltration to lymph nodes, and was important to form premetastatic niche. Accumulation of Tregs and lymph node lymphangiogenesis was also COX-2/EP3-dependent. These results indicate that DCs induce a premetastatic niche via COX-2/EP3-dependent induction of SDF-1.

研究分野：薬理学

キーワード：プロスタグランジン サイクロオキシゲナーゼ リンパ管新生 がんリンパ節転移 慢性炎症 浮腫  
前転移ニッチェ 樹状細胞

## 1. 研究開始当初の背景

リンパ管は、血管とともに生体の恒常性の維持や免疫応答など生理的に重要な役割を担っているだけでなく、炎症や悪性腫瘍の転移などの病的状態にも関与している重要な器官である。がんのリンパ行性転移やがん治療時のリンパ節廓清に伴うリンパ浮腫は極めて治療に抵抗性であることが知られてきたが、現在でもこれらの病態の本質的な治療方策は乏しく、病態時のリンパ管新生を制御する生体内活性物質の解析と治療への応用研究の必要性は極めて大きい。これまで、申請者は代表的な炎症性メディエーターであるプロスタグランジン(PG)が、がんや慢性増殖性炎症時の血管新生を増強することを報告してきた。しかしながら、リンパ管新生における脂質メディエーターの役割の詳細は明らかとなっていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、まず病態の進展にリンパ管新生が重要な、以下の(1)慢性増殖性炎症モデル、(2)2次性リンパ浮腫モデル、(3)LPS 腹膜炎モデル、(4)がんリンパ行性転移モデルを対象に、リンパ管新生の進行に伴う内因性脂質生成系の動態を解析、脂質関連の新規リンパ管新生制御因子の特定を試みる。計画班員から供給された脂質メディエーターの生成酵素(例えば mPGES-1)および受容体(PG 受容体、BLT1、LPA 受容体など)を不活化した遺伝子改変マウスを用い、それらの因子が、リンパ管新生が病態の基盤に存在する疾患モデルで役割をもつか否かを検討する。あわせて、脂質メディエーター関連の新規リンパ管新生制御因子を標的に、マウス解析センターで生成酵素、受容体の遺伝子改変マウス作成を試みる。治療標的分子の特定に集中し、病態モデルでの解析を進める。リンパ管新生を増強あるいは抑制することの治療標的としての意義を検証する。新規治療法のための基盤研究を展開する。

## 3. 研究の方法

リンパ管新生が病態の進展、修復に役割を持つモデルを対象に、病態の進行に伴い脂質生成系の動態解析をおこなう。脂質メディエーターの生成酵素および受容体(PG 受容体、BLT1 など)を不活化した遺伝子改変マウスを用い、発症に関与する候補脂質メディエーターを特定する。加えて、新規遺伝子改変マウスの作成を試みる。

解析対象としたモデルは、

- (1) マトリゲル慢性増殖性炎症モデル
  - (2) マウス尻尾2次性リンパ浮腫モデル
  - (3) LPS 反復投与腹膜炎モデル
  - (4) 肺がんセンチネルリンパ節転移モデル
- であり、これまでの *in vivo* での検討を基盤に我々が開発したオリジナルモデルである。リンパ管新生制御因子の治療標的としての意義を検証する。小分子化合物による病態治療の基盤研究、細胞治療等の基盤研究をおこない、新規治療法の確立を目指す。

## 4. 研究成果

以下の研究成果が得られ、国際会議、国際誌に成果の発信を行った。

### (1) 慢性増殖性炎症モデル

慢性関節リウマチの関節内の肉芽組織(パノス)の増殖は、血管新生に依存し、関節の破壊につながる。血管新生を抑え、増殖性の炎症を制御することは、重要な治療的アプローチとなる。これまで我々は、スポンジ皮下移植モデルを用いて、多くのメディエーターが血管新生を介して、増殖性の炎症に関わっていることを明らかにした。血管新生と同じように、リンパ管新生においても同様のマシナリーが働くか否か興味を持たれた。

我々は、増殖性の炎症をミミックするマトリゲル皮下接種モデルを作成し、増殖性炎症時の肉芽組織内におけるリンパ管新生について検討した。FGF-2 含むマトリゲルをマウスの皮下に接種すると、ゲル周囲では肉芽組織形成が認められ、マトリゲル周囲に集積した細胞は、COX-2 やその下流で PGE<sub>2</sub> を合成する最終段階を担う酵素である膜結合型プロスタグランジン E 合成酵素(mPGES-1)を発現していた。リンパ管内皮マーカーである VEGFR-3 遺伝子発現量をゲルで調べると、FGF-2 刺激で発現量が増大し、COX-2 阻害薬である celecoxib の連日投与により、VEGFR-3 発現量は用量依存的に抑制された。また、podoplanin や LYVE-1、VEGFR-3 といったリンパ管内皮特異的マーカーに対する抗体を用いた免疫染色像で調べても、celecoxib の投与によりリンパ管新生が有意に抑制されることが確認された。このモデルのリンパ管新生は COX-2 を介して増強され、mPGES-1 の増大を伴うことから PGE<sub>2</sub> が重要であることが推定された。

そこで、この増殖性炎症時のリンパ管新生における PGE<sub>2</sub> とその受容体の役割を明らかにするため、EP1-EP4 を欠損させた4種の EP ノックアウトマウス(EP1<sup>-/-</sup>、EP2<sup>-/-</sup>、EP3<sup>-/-</sup>、EP4<sup>-/-</sup>)を用い検討を行ったところ、EP3<sup>-/-</sup>、EP4<sup>-/-</sup>で VEGFR-3 発現量の有意な抑制が認められた。抗 LYVE-1/VEGFR-3 抗体を用いた蛍光二重染色像でリンパ管を評価すると、EP3<sup>-/-</sup>、EP4<sup>-/-</sup>でのリンパ管新生が確かに抑制されていることが確認され、このモデルのリンパ管新生は EP3/EP4 受容体を介したシグナリングが関与していることが明らかになった。

このモデルの肉芽組織の主要構成細胞は fibroblast とマクロファージであった。そこで、培養 fibroblast とマクロファージを用いて、リンパ管新生のメカニズムを検討した。fibroblast の細胞株である L929 では、PGE<sub>2</sub> および4種の EP アゴニストいずれにおいても VEGF-C の発現に変化は認められないものの、PGE<sub>2</sub> および EP4 アゴニストの刺激により VEGF-D の発現量が用量依存的に増加することが判明した。一方、マクロファージでは PGE<sub>2</sub> および EP3、EP4 アゴニストの刺激により VEGF-C の有意な増加が、また EP3 アゴニストの刺激により VEGF-D の有意な増加が認めら

れた。肉芽組織の免疫染色像でも、確かに fibroblast とマクロファージで VEGF-C や VEGF-D の発現が確認された。培養したリンパ管内皮そのものに対する PGE<sub>2</sub> の増殖活性はみられなかった。

以上より、増殖性炎症巣におけるリンパ管新生では、fibroblast、マクロファージでの PGE<sub>2</sub> の EP3/EP4 受容体を介したシグナリングの役割が重要であることが判明した。細胞腫により、PG 受容体を詳細に使い分けられていることも判明した。

#### (2) 2 次性リンパ浮腫モデル

がん治療に伴う 2 次性のリンパ浮腫に悩む患者は多く、保存的な治療も精力的に試みられてはいるが、現在でも同病態の本質的な治療方策は乏しい。病態時のリンパ管新生を制御する生体内活性物質の解析と治療への応用研究の必要性は極めて大きい。

我々は、2 次性のリンパ浮腫をミミックするマウス尻尾基部皮下組織全周搔爬モデルを開発し、末梢に生じる浮腫を、尾部径を計測することで経時的に評価した。野生型のマウスでは、尾部径は搔爬後 2 週をピークに増大し、その後、尻尾創傷部分にリンパ管が新生すると急速に浮腫が減少した。リンパ管新生によるリンパ流の再疎通は、尾端部に FITC dextran を注入しリンパ管造影を行い、機能的なリンパ管新生を経時的に評価することで確認できる。このモデルで、COX-2 由来の内因性 PG がリンパ管新生増強作用を持つことが明らかになった。搔爬創傷部分で尻尾の横断面を Lyve-1 抗体で染色し、新生リンパ管を評価しても COX-2 依存性にリンパ管新生が生じていることが判明した。尻尾創傷部位で形成される肉芽組織の構成細胞を経時的に調べると、創傷作成後に主に増えてくるのはマクロファージであり、その多くは COX-2 発現細胞であった。In vitro でマクロファージを PGE<sub>2</sub> で刺激すると VEGF-C の産生量が劇的に増えた。2 次性リンパ浮腫に PG アナログが有効であることが期待される。

#### (3) LPS 腹膜炎モデル

LPS をマウス腹腔内に投与すると、横隔膜に梯子状のリンパ管が新生する。このリンパ管新生は、COX-2 阻害薬投与により抑制され、mPGES-1 ノックアウトマウスで抑制されていた。横隔膜組織に浸潤したマクロファージ、T 細胞が VEGF-C/D を産生していることが判明した。

PG 受容体欠損マウスで検討したところ、EP3 ノックアウトマウスに加え、意外にも TP ノックアウトマウスで LPS 投与後の横隔膜でのリンパ管新生が抑制されることが判明した。TP アゴニストでマクロファージ、T 細胞を in vitro で刺激すると VEGF-C/D を産生することが判明した。TP 受容体のリンパ管新生増強作用は全くの新知見である。TP の flox マウスの作成に取り組み成功した。今後、Cre マウスとの交配により、細胞特異的な TP の役割につき検討を行う予定にしている。

#### (4) がんリンパ行性転移モデル

がんのリンパ節転移は重要な予後決定因子であり、リンパ管はがんの進展に関わる重要なルートの一つである。血行性転移の分子機構や血管新生による増強メカニズムについては解明されつつあるが、リンパ節転移に関してはその分子メカニズムの解明や治療標的の特定が遅れている。多くの腫瘍細胞が転移前段階 (premetastatic phase) において何らかの分子機構により、特定の器官により転移しやすい傾向があることが広く知られており、この転移を助長する状況 (premetastatic niche) を形成することで転移を促進することが血行性転移の過程で報告されている。しかし、リンパ行性転移でのリンパ節における premetastatic niche の形成の有無、さらに転移メカニズムについてはまだ明らかにされていない。

そこで、我々は肺がんの所属リンパ節転移モデルを作成し、肺がんリンパ節転移における premetastatic niche の形成の有無を検討し、niche 形成における COX および PGs の役割を解明した。転移が成立するリンパ節微小循環における cytokine (SDF-1/CXCR4, TGF- など) や免疫担当細胞 (dendritic cells, regulatory T cells) の動態と役割につき、premetastatic niche 形成を検討し、リンパ節転移メカニズムについて解析した。

我々は、原発巣の増殖に伴い、所属リンパ節でごく早期から COX-2 が誘導され、COX-2 依存性に産生された PGE<sub>2</sub> が EP3 刺激することによりケモカインである stromal cell derived factor (SDF)-1 の発現増大が subcapsular region で生じ premetastatic niche を形成すること、さらに、COX-2 陽性の SDF-1 産生は樹状細胞であり、EP3 依存性に TGF- を産生することで regulatory T cell (Tregs) を動員することによって免疫寛容が生じ、腫瘍転移を増強させることを証明した。

Lewis lung carcinoma (LLC) 細胞を Matrigel<sup>®</sup> と混合し、マウス左肺に直接移植することにより、肺癌リンパ節転移モデルを作成した。このモデルでは、通常腫瘍接種後 10 日から 12 日目に縦隔リンパ節への腫瘍の転移を認め、腫瘍接種後 21 日目にはほぼ全例死亡する。転移リンパ節に COX-2 による免疫染色を行うと、腫瘍転移前の早期の段階で subcapsular sinus の部位に経時的に増強する COX-2 の陽性像が確認できた。この COX-2 の役割を解析するため、COX-2 inhibitor (celecoxib) を毎日経口投与し、vehicle 群と比較したところ、接種した原発腫瘍の大きさには特段有意差は認められず、celecoxib 投与群においてリンパ節への転移が有意に抑制された。同様のリンパ節への転移の有意な抑制は、EP3 ノックアウトマウスでも認められ、これらの結果から COX-2 依存性に産生された PGE<sub>2</sub> が EP3 signaling を介してリンパ節転移を増強することがわかった。

我々はこれまでに、腫瘍増殖に伴って形成されるストローマ組織において、PG が形成増強作用を発揮していることを報告し

ている。多くのケモカイン系とその受容体の評価を行ったところ、中でも SDF-1 がストローマの主要構成骨髄細胞の動員に役割を持つことが判明した。リンパ節に腫瘍細胞が動員、接着することが niche 形成の上で重要であることは想像に難くない。事実、subcapsular 領域におけるケモカイン系の発現を調べると、確かに SDF-1 の発現が腫瘍接種に伴って、ごく早期から高まってきた。COX-2 および内因性 PG の関与について検討すると、PG receptor 内で EP3 が最も高発現を呈し、マウスに celecoxib 投与した群において vehicle 群と比較し、リンパ節内 subcapsular sinus における前転移状態 (pre-metastatic phase) での SDF-1 発現の低下が確認できた。vehicle 群において、リンパ節転移成立後のリンパ節の subcapsular sinus における SDF-1 陽性部分は腫瘍細胞と一致しており、この部位が転移の温床となることが確認され、celecoxib 群では有意に抑制されていることがわかった。

また、SDF-1 antagonist (AMD3100)・CXCR4 中和抗体および EP3 ノックアウトマウスを用いた実験でも、vehicle 群に比べ、リンパ節転移の抑制を確認した。この結果から、あらかじめ特定の場合 (premetastatic site) に誘導された COX-2 由来の PGE<sub>2</sub> が EP3 signaling を介して SDF-1/CXCR4 axis の signaling により、premetastatic niche を形成していることが判明した。

いかなる細胞構成成分が premetastatic niche 形成に関与し、COX-2 や SDF-1 の制御のもとで役割を發揮しているのか検討した。我々が注目してきた腫瘍ストローマ組織のマクロファージや fibroblast に加えて、免疫担当細部のある種の細胞集団が、がんの増殖や血管新生、加えて転移メカニズムを制御することわかってきた。その中でも DCs や regulatory T cells (Tregs) が、がんの増殖や転移に関連していると報告され、その機能の調節に PGs が関わっていることが、明らかにされつつある。われわれはこれらの細胞群に注目し、**premetastatic niche を形成に関与するか** 検討を加えた。

DCs マーカーである CD11c・IDO と COX-2・SDF-1 を用いて免疫染色を用いて解析すると、DCs は COX-2 および SDF-1 陽性であり、vehicle 群に比べると celecoxib、SDF-1 antagonist (AMD3100)、CXCR4 中和抗体処置群のリンパ節内 subcapsular sinus での発現量が有意に低下していた。以上から、腫瘍接種という刺激を受け、premetastatic site に遊走した DCs が SDF-1 を産生し、premetastatic niche を形成することが示唆された。さらに、DCs の遊走に非常に関連しているとされる CCR7 のリンパ節での発現を調べると、vehicle 群に比べ有意に抑制されていた。また in vitro で、この DCs に EP3 agonist を添付すると野生型マウス由来 DCs からは SDF-1/TGF- $\beta$  の分泌の亢進が確認された。FoxP3 陽性の Treg のリンパ節内

subcapsular sinus への集族は、COX-2 阻害薬処置マウス、EP3 ノックアウトマウスで有意に抑制された。

以上のように、COX-2 由来の PGE<sub>2</sub> シグナルにより転移前段階で転移好発部位に樹状細胞が動員され、同樹状細胞が SDF-1 を分泌することで premetastatic niche を形成することが判明した。そこには Treg の動員が認められ、転移した腫瘍細胞の免疫学的寛容に、この COX-2/EP3 依存性の Treg の動員が関与している可能性もある。また、PGE<sub>2</sub>-EP3 signaling が premetastatic phase におけるリンパ節内リンパ管新生に役割を持っていることも判明した。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 36 件)

Amano H., Ito Y., Eshima K., Kato S., Ogawa F., Hosono K., Oba K., Tamaki H., Sakagami H., Shibuya M., Narumiya S., Majima M. Thromboxane A2 induces blood flow recovery via platelet adhesion to ischemic regions. *Cardiovascular Res.* 2015 DOI:10.1093/cvr/cvv139

Kamata M, Hosono K, Fujita T, Kamata K, Majima M. Role of cyclooxygenase-2 in the development of interstitial fibrosis in kidneys following unilateral ureteral obstruction in mice. *Biomed Pharmacother.* 2015 Mar;70:174-80. doi: 10.1016/j.biopha.2015.01.010. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25776498

Minamino T, Ito Y, Ohkubo H, Shimizu Y, Kojo K, Nishizawa N, Amano H, Narumiya S, Koizumi W, Majima M. Adhesion of platelets through thromboxane A2 receptor signaling facilitates liver repair during acute chemical-induced hepatotoxicity. *Life Sciences.* 2015 Apr 25. pii: S0024-3205(15)00172-1. doi: 10.1016/j.lfs.2015.03.015. [Epub ahead of print] PMID: 25921763

Okizaki S, Ito Y, Hosono K, Oba K, Ohkubo H, Amano H, Shichiri M, Majima M. Suppressed recruitment of alternatively activated macrophages reduces TGF- $\beta$ 1 and impairs wound healing in streptozotocin-induced diabetic mice. *Biomed Pharmacother.* 2014, Oct 31. pii: S0753-3322(14)00149-8. doi: 10.1016/j.biopha.2014.10.020. [Epub ahead of print] PMID: 25677561.

Oba K, Hosono K, Amano H, Okizaki S, Ito Y, Shichiri M, Majima M. Downregulation of the proangiogenic prostaglandin E receptor EP3 and reduced angiogenesis in a mouse model of diabetes mellitus. *Biomed*

- Pharmacother. 2014 Oct;68(8):1125-33. doi: 10.1016/j.biopha.2014.10.022. Epub 2014 Oct 31. PMID:25465154
- Matsui Y, Amano H, Ito Y, Eshima K, Tamaki H, Ogawa F, Iyoda A, Shibuya M, Kumagai Y, Satoh Y, Majima M. The role of vascular endothelial growth factor receptor-1 signaling in compensatory contralateral lung growth following unilateral pneumonectomy. Laboratory Investigation. 2014 Feb 2. doi: 10.1038/labinvest.2014.159.
- Ogawa F, Amano H, Eshima Y, Ito Y, Matsui Y, Hosono K, Kitasato H, Iyoda A, Iwabuchi K, Kumagai Y, Satoh Y, Narumiya S, Majima M. Prostanoid induces premetastatic niche in regional lymph nodes. J. Clin. Invest. 2014 Nov 3;124(11):4882-94. doi: 10.1172/JCI73530.
- Ohkubo H, Ito Y, Minamino T, Eshima K, Kojo K, Okizaki S, Hirata M, Shibuya M, Watanabe M, Majima M. VEGFR1-positive macrophages facilitate liver repair and sinusoidal reconstruction after hepatic ischemia/reperfusion injury. PLoS One 2014 Aug 27;9(8):e105533. doi: 10.1371/journal.pone.0105533. eCollection 2014. PMID: 25162491
- Kurashige C, Hosono K, Matsuda H, Tsujikawa K, Okamoto H, Majima M. Roles of receptor activity-modifying protein 1 in angiogenesis and lymphangiogenesis during skin wound healing in mice. FASEB J. 2014 Mar;28(3):1237-47. doi: 10.1096/fj.13-238998. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24308973
- Sato T, Amano H, Ito Y, Eshima K, Minamino T, Ae T, Katada C, Ohno T, Hosono K, Suzuki T, Shibuya M, Koizumi W, Majima M. Vascular endothelial growth factor receptor 1 signaling facilitates gastric ulcer healing and angiogenesis through the up regulation of epidermal growth factor expression on VEGFR1+ CXCR4+ cells recruited from bone marrow. J Gastroenterol. 2013 Aug 24. doi: 10.1007/s00535-013-0869-z. PMID: 23982810
- Ohkubo H, Ito Y, Minamino T, Mishima T, Hirata M, Hosono K, Shibuya M, Yokomizo T, Shimizu T, Watanabe M, Majima M. Leukotriene B4 type-1 receptor signaling promotes liver repair after hepatic ischemia/reperfusion injury through the enhancement of macrophage recruitment. FASEB J. 2013 Aug;27(8):3132-43. doi: 10.1096/fj.13-227421. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23629862
- Amano H, Ito Y, Ogawa F, Eshima K, Suzuki T, Oba K, Matsui Y, Kato S, Fukui T, Nakamura M, Kitasato H, Fukamizu A, Majima M. Angiotensin II type 1a signaling facilitates tumor metastasis formation through P-selectin-mediated interaction of tumor cells with platelets and endothelial cells. Am J Pathol. 2013 Feb;182(2):553-64. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.10.026.
- Fujita T, Ishihara K, Yasuda S, Nakamura T, Maeda M, Kobayashi M, Sahashi K, Ikeda Y, Kumagai Y, Majima M. In vivo kinetics of indoxyl sulfate in humans and its renal interaction with angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril in rats. J Pharmacol Exp Ther. 2012 Jun;341(3):626-33. doi: 10.1124/jpet.111.187732. Epub 2012 Mar 2. PMID: 22389425
- Matsui Y, Amano H, Ito Y, Eshima K, Suzuki T, Ogawa F, Iyoda A, Satoh Y, Kato S, Nakamura M, Kitasato H, Narumiya S, Majima M. Thromboxane A2 receptor signaling facilitates tumor colonization through P-selectin mediated interaction of platelets with tumor cells and endothelial cells. Cancer Sci. 2012 Apr;103(4):700-7. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02200.x. Epub 2012 Feb 2. PMID: 22296266
- Nagashima Y, Igaki M, Suzuki A, Tsuchiya S, Yamazaki Y, Hishinuma M, Oh-Ishi S, Majima M. Application of a heat- and steam-generating sheet increases peripheral blood flow and induces parasympathetic predominance. Evid Based Complement Alternat Med. 2011;2011:965095. doi: 10.1155/2011/965095 Epub 2011 Apr 26. PMID: 21584198
- Minamino T, Ito Y, Ohkubo H, Hosono K, Suzuki T, Sato T, Ae T, Shibuya A, Sakagami H, Narumiya S, Koizumi W, Majima M. Thromboxane A(2) receptor signaling promotes liver tissue repair after toxic injury through the enhancement of macrophage recruitment. Toxicol Appl Pharmacol. 2012;259(1):104-14. doi: 10.1016/j.taap.2011.12.013.
- Nagashima Y, Igaki M, Suzuki A, Tsuchiya S, Yamazaki Y, Hishinuma M, Oh-Ishi S, Majima M. Application of a heat- and steam-generating sheet increases peripheral blood flow and induces parasympathetic predominance.

Evid Based Complement Alternat Med. 2011;2011:965095. doi: 10.1155/2011/965095.

Kashiwagi S, Hosono K, Suzuki T, Takeda A, Uchinuma E, Majima M. Role of COX-2 in lymphangiogenesis and restoration of lymphatic flow in secondary lymphedema. Lab Invest. 2011;91(9):1314-25. doi: 10.1038/labinvest.2011.84.

Hosono K, Suzuki T, Tamaki H, Sakagami H, Hayashi I, Narumiya S, Alitalo K, Majima M. Roles of prostaglandin E2-EP3/EP4 receptor signaling in the enhancement of lymphangiogenesis during fibroblast growth factor-2-induced granulation formation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(5):1049-58. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.222356.

Numao A, Hosono K, Suzuki T, Hayashi I, Uematsu S, Akira S, Ogino Y, Kawauchi H, Unno N, Majima M. The inducible prostaglandin E synthase mPGES-1 regulates growth of endometrial tissues and angiogenesis in a mouse implantation model. Biomed Pharmacother. 2011;65(1):77-84. doi: 10.1016/j.biopha.2010.12.008.

他、16件。全て査読あり。

〔学会発表〕(計97件)

M Majima, Roles of Arachidonic Acid Metabolites in Angiogenesis. Gordon Research Conference; Endothelial Cell Phenotypes in Health & Disease. 2014/7/6-11, Girona, Spain.

M Majima, Prostanoids as Regulators of Pathological Lymphangiogenesis. Gordon Research Conference; Molecular Mechanisms in Lymphatic Function & Disease. 2014/3/9-14, Lucca (Barga), Italy.

M Majima, Novel insights into sPLA2s in health and disease. The 16th GEM-10th GERLI meeting: from membranes to pathologies. 2013.11.11-14, Saint-Jean Cap Ferrat, France.

M Majima, Microsomal prostaglandin E synthase-1 as a regulator of angiogenesis. Gordon Research Conference; Angiogenesis. 2013/08/4-9, Newport, USA.

M Majima, Prostanoids regulate tumor stromal profiles via specific G-protein coupled receptors. 4th International conference on tumor-host interaction and Angiogenesis 2013/06/2-5, Ascona, Switzerland.

M Majima, Roles of thromboxane receptor signaling in enhancement of angiogenesis. 17th International Vascular Biology Meeting (IVBM) 2012 2012/6/2-5, Wiesbaden, Germany.

M Majima, Roles of prostaglandins in enhancement of angiogenesis and lymphangiogenesis during the developments of cancers and inflammation. Keystone Symposium: Inflammation during Carcinogenesis 2012/5/20-25, Dublin, Ireland.

M Majima, Roles of prostaglandins in enhancement of angiogenesis and lymphangiogenesis in pathological conditions. Gordon Research Conference: Molecular Mechanisms in Lymphatic Functions & Disease 2012/3/4-9, Ventura, USA.

M Majima, Roles of prostaglandins in enhancement of angiogenesis and lymphangiogenesis in pathological conditions. Keystone Symposium: Angiogenesis. 2012/1/16-21, Snowbird, USA.

M Majima, Heterogeneity of endothelial cells: Thromboxane-dependent platelet adhesion and angiogenesis. Gordon Research Conference; Angiogenesis. 2011/8/21-26, Newport, USA

他、87件。

〔図書〕(計5件)

標準薬理学(第7版)飯野正光、鈴木秀典編、馬嶋正隆、23章免疫・炎症系、2015年3月、559-606頁。医学書院。

「最新生理活性脂質研究-実験手法、基礎的知識とその応用-」遺伝子医学MOOK 24号、馬嶋正隆、病態時の血管・リンパ管新生と脂質メディエーター、2013年5月、253-259頁。メディカルドウ社。

他、3件。

〔その他〕

ホームページ:

<http://www.med.kitasato-u.ac.jp/pharm/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

馬嶋 正隆 (MAJIMA, Masataka)

北里大学・医学部・教授

研究者番号: 70181641

(2)研究分担者

藤田 朋恵 (FUJITA, Tomoe)

北里大学・医学部・講師

研究者番号: 20296510