

令和 3 年 10 月 17 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04755

研究課題名(和文) プロスタグランジン輸送体を基盤とする肺線維化とその抑制手法に関する研究

研究課題名(英文) Role of prostaglandin transporter in pulmonary fibrosis and its therapeutic significance

研究代表者

中西 猛夫 (Nakanishi, Takeo)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：30541742

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：炎症反応に重要なプロスタグランジンE2(PGE2)を認識する膜輸送体OATP2A1は、肺胞上皮細胞肺胞腔側に発現し、肺胞中のPGE2を取込み組織側へ輸送に寄与した。Oatp2a1遺伝子(Slco2a1)を欠損した間質性肺炎マウスモデルでは、気管支肺胞洗浄液中のPGE2が増加し肺組織の線維化や炎症が増悪したことから、OATP2A1は肺恒常性維持に重要であるPGE2分布調節因子であることが実証された。さらに、OATP2A1の機能や発現に影響を及ぼす薬物や生体異物(主にタバコ抽出物)が同定され、低分子化合物を用いた本輸送体機能調節が可能であること示唆。本成果は総説を含む15報の論文に報告された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プロスタグランジンE2の分布を調整するプロスタグランジン輸送体(OATP2A1/SLCO2A1)の機能喪失が間質性肺炎の増悪と関連することが初めて明らかになり、OATP2A1機能が肺の恒常性維持に重要であることが示された。また、本輸送体の機能を調節する低分子化合物やその構造的特徴に関する情報も得られた。間質性肺炎は予後が極めて不良である難治性疾患であり、早急な確立が望まれている。本研究成果は、OATP2A1の機能賦活化が肺組織線維化の予防に有効であることに理論的根拠を与えるものであり、将来、間質性肺炎の治療戦略確立に向けて応用展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：Expression of functional prostaglandin transporter (OATP2A1/SLCO2A1) responsible for local distribution of an inflammatory mediator, prostaglandin E2 (PGE2), was investigated in the lungs using animal and cellular models for pulmonary fibrosis. Oatp2a1 was found to be expressed at the apical membranes of type 1 alveolar epithelial cells (AT1) in the mouse lungs, and to mediate transcellular transport of PGE2 from alveolar lumen to interstitial tissues. In a bleomycin-induced pulmonary fibrosis model, PGE2 was accumulated in the alveolar cavity and interstitial pneumonia was aggravated in Slco2a1^{-/-} mice, indicating an essential role of OATP2A1 in the lung homeostasis. Furthermore, several small compounds including cigarette smoke extracts were found to alter OATP2A1 function based on in vitro screening. These findings are useful to develop a therapeutic strategy to prevent the lungs from severe inflammation and fibrosis.

研究分野：薬物動態学、分子生物学

キーワード：トランスポーター 肺 線維化 プロスタグランジン 炎症 OATP2A1/SLCO2A1

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景 肺へ侵入した病原体や異物により肺上皮細胞が損傷すると、しばしば生命を脅かす肺疾患が生じる。中でも、特発性肺線維症は間質の炎症と線維化を特徴とする進行性の拘束性肺疾患であり、予後は著しく不良である。現在、効果が明確な治療法はなく、研究の進展が望まれている。

肺線維化は肺胞上皮の修復過程で肺胞上皮細胞、炎症細胞、および間質細胞(線維芽細胞等)の均衡が破綻した結果である。その原因には、脂質代謝異常や肺胞上皮細胞機能不全など諸説あるが、未だに不明な点が多い。PGE₂は肺間質組織において線維芽細胞の増殖や代謝活性を抑制し、抗線維化作用を示す[1]。研究開始時点で、特発性肺線維症患者の肺組織や気道内でのPGE₂量の減少が報告されていた[2]。2012年、肺線維症患者に頻発する“ばち指”発症の責任遺伝子の1つとして、PG輸送体OATP2A1をコードするSLCO2A1が見出されていた[3]。研究代表者は、薬物や生体機能分子の体内動態調節に働く輸送体研究を展開し、輸送体の生理的役割解明やそのDDSへの応用に関する研究に実績を有しており、PGE₂に親和性が高いOATP2A1/SLCO2A1が肺線維化に果たす役割に着目した。

2. 研究の目的 OATP2A1の機能変動が肺組織内でのPGE₂分布に変化をもたらすため、肺胞上皮や間質組織に存在する細胞により維持されている恒常性が破綻し、肺線維症が悪化すると仮説を立て、肺組織及び細胞レベルで、OATP2A1によるPGE₂動態と間質性肺炎との関係を明らかにすることを目的とした。In vivoモデルでは、ブレオマイシン(BLM)を投与したSlco2a1遺伝子欠損(Slco2a1^{-/-})マウスを用い、肺組織内のPGE₂分布変化と間質性肺炎の進行を観察した。In vitro細胞モデルでは、初代培養肺上皮細胞や線維芽細胞を用い、OATP2A1によるPGE₂動態調節機構を検証した。本研究で、肺恒常性維持に対するOATP2A1の重要性が示唆されたため、その機能調節物質を探索し、OATP2A1機能賦活化による線維化抑制を提唱した。

3. 研究の方法

(1) **BLM誘導性肺線維症モデル作製** ペントバルビタール(i.p., 50 mg/kg)でマウス(C57BL/6J, Slco2a1^{+/+}, Slco2a1^{-/-})を麻酔後頸部を切開し、BLMを気管内に投与(1 mg/kg)した。BLM投与後5および14日間飼育したマウスを間質性肺炎および肺線維症モデルとしてそれぞれ種々の検討に用いた。対照群にはリン酸緩衝液(PBS)を投与した。肺組織パラフィン切片をヘマトキシリン/エオジン(HE)染色及びシリウスレッド染色に供し、炎症や組織線維化の程度を評価した。

(2) **肺胞起動洗浄(BAL)による試料調製** ペントバルビタール(i.p., 50 mg/kg)でマウスを麻酔後、露出させた気管に挿管し、PBS(0.5 mL)の注入・回収(洗浄)を2回繰り返し計約0.8 mLを回収した。回収した洗浄液をBAL液として、PGE₂および気管内細胞を採取した。回収された総細胞数は血球計数盤を用いて計数した。BAL細胞をスライドガラスに滴下後、室温でドライヤーを用いて風乾し、スライド標本作製した。スライド標本をMay-Grünwald Giemsa染色に施し、顕微鏡(ECLIPSE E200; Nikon, Tokyo, Japan)を用いて観察し、BAL細胞を分画した。

(3) **遺伝子発現解析** RNAisoPlus®(Takara Bio)を用い、全RNAを抽出後、逆転写酵素によりcDNAを調製し、種々の遺伝子のmRNA発現を定性/定量的RT-PCR法により評価した。タンパク質発現はWestern blot法により検討した。抗Pgtウサギ、抗Pgtギニアピッグ抗体は富山大学薬学部製剤学研究室細谷健一博士から提供を受けた。

(4) **免疫組織化学** 一般的に、組織パラフィン切片を、目的の一次抗体と湿潤箱内で1~24時間反応させたのち、ペルオキシダーゼまたは蛍光色素を結合させた二次抗体と反応させ、抗原抗体反応を観察した。化学染色の場合は、3,3'-ジアミノベンジジン四塩酸塩(DAB)で酵素反応を可視化し、ヘマトキシリンを用いて細胞核を染色後、カバーガラスで封入した。蛍光免疫染色の場合は、細胞核の染色にはHoechst 33342(2 µg/mL)を使用した。DABおよび蛍光像は光学顕微鏡(Nikon, E200)または共焦点レーザー顕微鏡(LSM 710, Carl Zeiss)、HSオールインワン顕微鏡(Keyence, BZ-9000)を用いて観察した。取得された画像は、画像解析ソフトウェアImage J[4]やZEN(Carl Zeiss)により定量的に解析した。

(5) **AT1-L細胞の調製** 既報[5]に従い、マウス及びWistarラット(7週齢、)から2型肺胞上皮(AT2)細胞を調製した。Ikehataらの報告[6]に基づき、AT2細胞を2×10⁵個/cm²の濃度でディッシュに播種し、37°C、5% CO₂下6日間培養し、1型肺胞上皮細胞(AT1)様細胞(AT1-like cells、以下AT1-L)へと分化転換させ、実験に用いた。

(6) **取込み・透過実験** ヒトOATP2A1発現細胞HEK/2A1およびAT1-L細胞をディッシュに播種し(1-2×10⁵個/cm²)、取込み実験に用いた。透過はAT1-L細胞を2×10⁵個/wellの濃度で、fibronectinで表面処理した多孔性トランスウェルインサート(口径0.4 µm、0.33 cm²)上に培養して実施した。基質として[³H]PGE₂(0.05-0.25 µCi/mL)または6-carboxyfluorescein(6-CF、10 µM)を含む薬液を加え、反応を開始した。37°Cで一定時間静置後、上清を除去し、氷冷バッファーで細胞を洗浄し、反応を停止させた。細胞溶解液中の放射能または蛍光(ex.485 nm, em.535 nm)、およびタンパク質量を測定した。基質取込みは細胞内蓄積量を細胞外基質濃度で除したCell-to-medium (CM) ratio、膜透過は透過係数(P_c)で表した。OATP2A1阻害薬物のスクリーニングは、金沢大学がん進展制御研究所より提供されたFDA承認薬ライブラリ(含636薬物)を用い、各薬物を10または25 µMに調製し、6-CFの取込み阻害率を指標とした。

(7) **ラット肺線維芽細胞の単離と培養** ペントバルビタール(i.p., 50 mg/kg)麻酔下、Wistarラット(7週齢、)肺をPBSで灌流後摘出し、0.25%トリプシンPBS溶液中で組織を破砕した。

ウシ胎児血清 10% を含む DMEM 培地中で組織片を約 1 週間培養し、遊走した線維芽細胞を回収した。継代数 6~13 の細胞を実験に用いた。

(8) **ラット AT1-L/線維芽細胞の共培養** AT2 をトランスウェル上に播種後 5 日目に、トランスウェルの裏面に線維芽細胞 (3×10^4 個/cm²) を播種した。37 °C、5% CO₂ 下 1 時間静置した後、元のプレートに戻し 1 日間共培養し、TGF- β 1 の作用に対する PGE₂ や BSP の影響を評価した。

(9) **LC-MS/MS による PGE₂ の定量** 各試料中の PGE₂ は LC-MS/MS (Shimadzu LCMS-8050) を用い ESI 法 (negative モード) で分析した。PGE₂ の Q1 は 351.00 (m/z)、Q3 は 271.35 (m/z)、内標準である PGE₂-d₄ の Q1 は 355.00 (m/z)、Q3 は 275.25 (m/z) として測定した。他の PG 類および PGE₂ の代謝物についても同様に測定を行った。

(10) **タバコ煙抽出物 (CSE) の調製** 既報 [7] に基づき、セブンスター (JT) から CSE を調製した。CSE 量は、溶液中のニコチン濃度を HPLC で測定し規定した。

4. 研究成果

(1) OATP2A1 機能喪失による肺線維化増悪

BLM で線維化肺を作製した。投与後 14 日目、*Slco2a1*^{+/+} 群と比べ、*Slco2a1*^{-/-} 群の肺胞壁の肥厚及びコラーゲンの蓄積増加を認めた。マウス AT1 肺胞腔側に Oatp2a1 の強い発現を観察し、*Slco2a1*^{-/-} マウス由来初代培養 AT1-L による PGE₂ 取込みはほぼ消失した。*Slco2a1* 欠損により、BLM 投与後の BAL 液中 PGE₂ は有意に増加したが、PGE₂ の合成・代謝酵素の発現には変化がみられなかった。*Slco2a1*^{-/-} マウス肺では、線維化に主要な役割を果す Tgf- β 1 シグナルやそれと協調する PKC のリン酸化が顕著に増加する傾向認められた (図 1)。以上、OATP2A1 による PGE₂ 分布調節が肺の恒常性維持に重要であり、その機能の欠損は BLM より肺線維化を悪化させることが示された (発表論文、)。

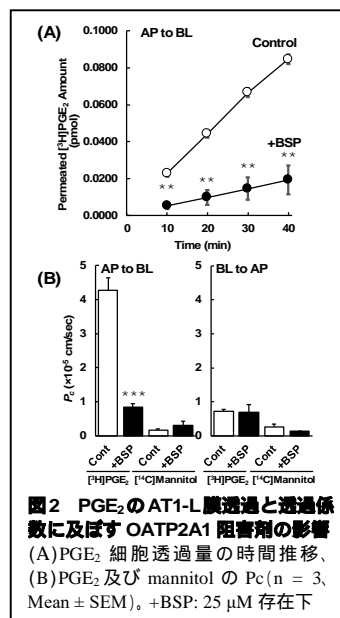
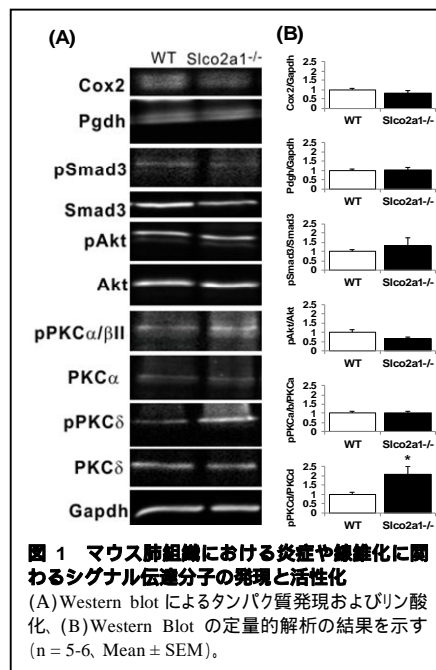
(2) 間質性肺炎の増悪

間質性肺炎が進行し、肺線維化が起こる。BLM 投与初期の炎症進展に及ぼす *Slco2a1* 欠損の影響を観察した。投与後 5 日目、*Slco2a1*^{+/+} 群と比べ *Slco2a1*^{-/-} 群では、肺組織で顕著な細胞の浸潤や増殖がみられ、組織の肥厚に伴う肺胞の狭小化がより広範囲で観察された。気道へ浸潤した炎症細胞は *Slco2a1*^{-/-} 群で有意に増加し、BAL により回収された細胞では Il-1 β や Tnf- α 等の炎症性サイトカインの mRNA 発現が増加した。さらに、*Slco2a1*^{-/-} マウス肺組織では、Nf- κ B を構成する p65 の核内移行が増加した。*Slco2a1*^{-/-} マウス BAL 液中の PGE₂ 量に増加傾向がみられた。したがって、*Slco2a1* 欠損による線維化の増悪は間質性肺炎の悪化と関連することが示された。炎症増悪機構として、SLCO2A1 機能欠損による局所 PGE₂ 増加に伴うマクロファージのインフラマソームの活性化が寄与することを明確にした (発表論文①、②、学会発表④)。

(3) OATP2A1 による PGE₂ 動態制御機構の解明

OATP2A1 による PGE₂ 輸送機構を解明するために初代培養ラット AT1-L をトランスウェルに培養し、PGE₂ 膜透過を評価した。頭頂膜 (Apical, AP) 側から側底膜 (Basolateral, BL) 側への PGE₂ の膜透過係数 (P_c _{PGE₂, AP-BL}) は、OATP2A1 阻害剤 (BSP, suramin) 存在下で有意に阻害されたが、 P_c _{PGE₂, BL-AP} は P_c _{PGE₂, AP-BL} の約 20% 程度であり、BSP 存在下で阻害されなかった。さらに、細胞間隙輸送マーカーである mannitol の透過に方向性はなく、AP-BL 方向の透過係数は P_c _{PGE₂, AP-BL} の約 4% 程度であり、BSP の影響もみられなかった (図 2)。さらに、PGE₂ の終細胞輸送への MRP4 の寄与を検討した。 P_c _{PGE₂, AP-BL} は MRP4 選択的阻害剤 ceefourin-1 濃度依存的に減少したが、OATP2A1 による PGE₂ 輸送は ceefourin-1 存在下で変化しなかった。したがって、AT1 の AP 側 OATP2A1 及び BL 側 MRP4 を介して、PGE₂ が肺胞腔から間質組織方向へ輸送されることが示唆された。さらに、AP 側に添加された重水素標識 PGE₂ (PGE₂-d₄) の AP 側減少量及び BL 側増加量はいずれも BSP 存在下で有意に減少し、PGE₂-d₄ の透過量 (BL 側の増加量) は、BSP の有無にかかわらず AP 側で減少量とほぼ一致した。また、PGE₂-d₄ 代謝物は検出されなかった。以上、肺胞上皮細胞では OATP2A1 は肺胞腔中に分泌された PGE₂ を組織側へ輸送 (再分泌) することが示唆された (発表論文、学会発表、)。

一方、上皮組織以外にマクロファージ (M ϕ) 細胞に OATP2A1 の発現が認められたため、炎症局所における PGE₂ 動態を解明する目的で、*Slco2a1*^{-/-} マウスや M ϕ 細胞を用いて OATP2A1 の発現と機能を解析した。M ϕ では細胞内小胞に OATP2A1 の局在が観察され、PGE₂ の開口分泌に



関わることを示唆され、OATP2A1 による PGE₂ 分泌調節仮説を提唱した(発表論文、)。)

(4) OATP2A1 機能・発現調節物質の探索

OATP2A1 の新しい基質として PGE₃ を発見し、食餌由来の脂質から合成される PGE₃ が OATP2A1 の機能を変動させる可能性を示した(発表論文)。

FDA 承認薬ライブラリに収載される 636 個の薬物について、OATP2A1 阻害効果をスクリーニングした。プローブ基質 6-CF の取込みを 50% 以上阻害した 51 薬物のうち、suramin、pranlukast、olmesartan、zafirlukast、及び losartan の 5 薬物が [³H]PGE₂ 取込みを 90% 以上阻害し、強い阻害親和性を示した。特に、suramin の IC₅₀ 値(0.17 μM)は OATP2A1 選択的阻害剤として報告されていた TGBz26A の IC₅₀ 値(0.38 μM)に匹敵し、OATP2A1 に選択的の高い阻害剤として報告した。さらに、興味深いことに、zileuton や pranoprofen 等の医薬品を含む 10 個の薬物が OATP2A1 輸送活性を 50% 以上上昇させることが明らかになり、低分子化合物を用いて OATP2A1 の機能調節が可能であることが示唆された(図 2、発表論文⑪、学会発表⑯、⑳)。

一方、喫煙は肺線維化の危険因子として知られている。本研究課題においては、タバコ煙抽出物(CSE)がヒト及びラットの OATP2A1 の機能を阻害し、mRNA 発現を抑制する結果を得た。これは、*Slco2a1* 欠損マウスにみられた線維化増悪と矛盾せず、喫煙などの環境因子による肺毒性の作用点として OATP2A1 の重要性を示す成果である(発表論文)。

(5) OATP2A1 による発現調節機構

BLM で作製された線維化肺では、線維化部位において *Oatp2a1* タンパク質発現が減少する傾向がみられた。*Slco2a1*^{-/-}マウス肺で TGF-β1 シグナルが活性化されていたため、*SLCO2A1* を発現するヒト肺胞上皮由来細胞株 A549 を用いて、TGF-β1 が OATP2A1 の発現に及ぼす影響を評価した。TGF-β1 処置により OATP2A1 mRNA の発現は顕著に上昇したが、タンパク質発現は有意に低下し、2 週間後にはほぼ消失した。すなわち、OATP2A1 は TGF-β1 シグナルにより転写促進と翻訳抑制の二重支配を受けることが示唆された(学会論文)。

本研究成果により、炎症メディエータである PGE₂ を認識する OATP2A1 の PGE₂ 分布調節が肺の恒常性維持に重要であることを実証された。低分子化合物を用いて OATP2A1 の機能調節が可能であることも判明した。今後、OATP2A1 発現調節機構の詳細な検討により、線維化抑制手法の開発への応用が期待される。

< 引用文献 >

1. Maher, T.M., et al., *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. **182**: 73-82.
2. Borok, Z., et al., *Am Rev Respir Dis*, 1991. **144**: 1080-1084.
3. Zhang, Z., et al., *Am J Hum Genet*, 2012. **90**: 125-132.
4. Schneider, C.A., *Nat Methods*, 2012. **9**: 671-675.
5. Richards, R.J., et al., *Lung*, 1987. **165**: 143-158.
6. Ikehata, M., et al., *Pharm Res*, 2008. **25**: 913-922.
7. Su, Y., et al., *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1998. **19**: 819-825.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 15 件)

Nakanishi T (8 人中 1 番目): Toxicological implication of prostaglandin transporter *SLCO2A1* inhibition by cigarette smoke in exacerbation of lung inflammation, *Toxicol Appl Pharmacol*, **405**:115201, 2020, 査読有

Nakata R, Nakanishi T (18 人中 17 番目): *Slco2a1* deficiency exacerbates experimental colitis via inflammasome activation in macrophages: a possible mechanism of chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* gene, *Sci Rep*, **10**:4883, 2020, 査読有

Nakanishi T (5 人中 1 番目): Experimental evidence for re-secretion of PGE₂ across rat alveolar epithelium by OATP2A1/*SLCO2A1*-mediated transcellular transport, *J Pharmacol Exp Ther*, **368**:317-325, 2019, 査読有

Nakanishi T (3 人中 1 番目): Recent advances in research on biological membranes that regulate the central nervous system, *Biol Pharm Bull*, **41**:1322-1323, 2018, 査読有

Nakamura Y, Nakanishi T, Tamai I: Membrane transporters contributing to PGE₂ distribution in central nervous system, *Biol Pharm Bull*, **41**:1337-1347, 2018, 査読有

Nakanishi T (10 人中 2 番目): Prostaglandin transporter OATP2A1/*SLCO2A1* is essential for body temperature regulation during fever, *J Neurosci*, **38**:5584-5595, 2018, 査読有

中西 猛夫: 細胞内 PGE₂ シグナルにおける OATP2A1 の役割, *細胞*, **50**:151-153, 2018, 査読無
Nakanishi T, Tamai I: Roles of organic anion transporting polypeptide 2A1 (OATP2A1/*SLCO2A1*)

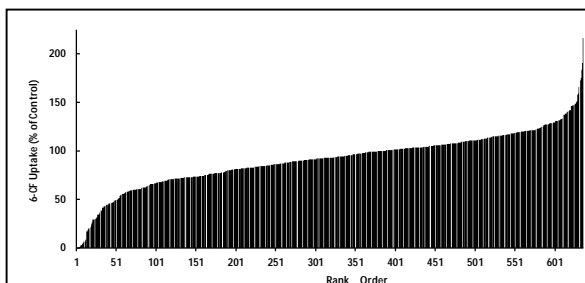


図 3 OATP2A1 機能を阻害する医薬品のスクリーニング

(A)PGE₂細胞透過量の時間推移、(B)PGE₂及び mannitol の Pc (n = 3, Mean ± SEM)。+BSP: 25 μM

in regulating the pathophysiological actions of prostaglandins, *AAPS J*, **20**:13, 2017, 査読有
 中西 猛夫, 玉井 郁巳: プロスタグランジン輸送体が関わる PGE₂ 分泌機構の提唱, *Bio Clinica*, **32**:1117-1121, 2017, 査読無
 Nakanishi T (10 人中 1 番目): A novel role for OATP2A1/*SLCO2A1* in a murine model of colon cancer, *Sci Rep*, **7**:16567, 2017, 査読有
 Nakanishi T (6 人中 2 番目): Impact of FDA-approved drugs on the prostaglandin transporter OATP2A1/*SLCO2A1*, *J Pharm Sci*, **106**:2483-2490, 2017, 査読有
 Nakanishi T (14 人中 11 番目): Current progress toward a better understanding of drug disposition within the lungs: summary proceedings of the 1st Workshop on Drug Transporters in the Lungs, *J Pharm Sci*, **106**:2234-2244, 2017, 査読有
 Gose T, Nakanishi T, Kamo S, Shimada H, Tamai I: Prostaglandin transporter (OATP2A1/*SLCO2A1*) contributes to local disposition of eicosapentaenoic acid-derived PGE₃, *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, **122**:10-17, 2016, 査読有
 Nakanishi T (4 人中 3 番目): OATP2A1/*SLCO2A1*-mediated prostaglandin E₂ loading into intracellular acidic compartments of macrophages contributes to exocytotic secretion, *Biochem Pharmacol*, **98**:629-638, 2015, 査読有
 Nakanishi T (9 人中 1 番目): Prostaglandin transporter (PGT/*SLCO2A1*) protects the lung from bleomycin-induced fibrosis, *PLOS ONE*, **10**:e0123895, 2015, 査読有

[学会発表](計 27 件)

Nakanishi T: Essential role of prostaglandin transporter OATP2A1/*SLCO2A1* on body temperature regulation during fever, 第 33 回日本薬物動態学会/第 22 回 MDO シンポジウム合同国際学会, 2018
 Sakaguchi T, Nakamura Y, Shimizu J, Nakanishi T, Tamai I: Role of OATP2A1/*SLCO2A1* in intracellular PGE₂ disposition in murine macrophages, 第 33 回日本薬物動態学会/第 22 回 MDO シンポジウム合同国際学会, 2018
 Nakamura Y, Nakanishi T, Shimada H, Tamai I: The role of OATP2A1/*SLCO2A1* in macrophages in PGE₂ disposition in the hypothalamus during fever, 第 33 回日本薬物動態学会/第 22 回 MDO シンポジウム合同国際学会, 2018
 小森久和, 中西猛夫 他: Post-transcriptional regulation of prostaglandin transporter (OATP2A1/*SLCO2A1*) during the epithelial-mesenchymal transition, 第 33 回日本薬物動態学会/第 22 回 MDO シンポジウム合同国際学会, 2018
 高島大樹, 中西猛夫 他: Effect of cigarette smoke extract on expression and function of prostaglandin transporter (OATP2A1/*SLCO2A1*), 第 33 回日本薬物動態学会/第 22 回 MDO シンポジウム合同国際学会, 2018
 Nakamura Y, Nakanishi T, et al: Essential contribution of prostaglandin transporter OATP2A1/*SLCO2A1* to the febrile response, International Conference on the Bioscience of Lipids, 2018
 Nakanishi T, Takashima H, Uetoko Y, Komori H, Tamai I: Pathophysiological relevance prostaglandin transporter OATP2A1/*SLCO2A1* expressed in alveolar epithelial cells, International Conference on the Bioscience of Lipids, 2018
 Nakanishi T, Takashima H, Uetoko Y, Komori H, Tamai I: Functional characterization of prostaglandin transporter OATP2A1/*SLCO2A1* in alveolar epithelial cells, The 2nd Workshop for Korea-Japan Young Scientists on Pharmaceutics, 2018
 清水 淳也, 中西 猛夫 他: マクロファージにおけるプロスタグランジン輸送体 OATP2A1/*SLCO2A1* を介した PGE₂ 分泌調節機構, 日本薬学会第 138 年会, 2018
 清水淳也, 中西猛夫 他: プロスタグランジン輸送体 OATP2A1/*SLCO2A1* による PGE₂ の細胞内動態調節作用, 日本薬学会北陸支部第 129 回例会, 2017
 高島大樹, 中西猛夫, 玉井郁巳: プロスタグランジン輸送体 OATP2A1 を介した 型肺胞上皮細胞における PGE₂ 経細胞輸送制御, 日本薬物動態学会第 32 年会, 2017
 中村吉伸, 中西猛夫, 樋口慧, 黄倉崇, 出口芳春, 玉井郁巳: LPS 投与マウスの脳内 PGE₂ 動態における Oatp2a1/*Slco2a1* の役割, 日本薬物動態学会第 32 年会, 2017
 中村吉伸, 中西猛夫 他: 内毒素による脳内プロスタグランジン動態変化における OATP2A1 の役割, 第 39 回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2017
 中村吉伸, 中西猛夫, 清水淳也, 玉井郁巳: プロスタグランジン輸送体 OATP2A1/*SLCO2A1* 欠損マウスにおける内毒素の発熱作用, 第 59 回 日本脂質生化学会, 2017
 丸山詩央, 中西猛夫, 玉井郁巳: 血管内皮細胞遊走能におけるプロスタグランジン輸送体 OATP2A1 の役割, 日本薬学会第 137 年会, 2017
 中西猛夫, 加茂駿介, 青谷梨加, 玉井郁巳: プロスタグランジン輸送体 OATP2A1/*SLCO2A1* 阻害作用を持つ医薬品の探索, 日本薬学会第 137 年会, 2017
 中西猛夫, 玉井郁巳: 肺線維症モデルを用いた炎症におけるプロスタグランジン輸送体 OATP2A1 の役割の検討, 第 38 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2016
 御勢智香, 中西猛夫, 玉井郁巳: プロスタグランジン輸送体 OATP2A1 機能阻害によるマウ

スマクロファージ PGE₂ 動態の変動, 日本薬物動態学会第 31 年会, 2016
青谷梨加, 中西猛夫 他: FDA 承認薬ライブラリを用いた OATP2A1 阻害薬の探索, 日本薬物動態学会第 31 年会, 2016
中西猛夫: 炎症性疾患におけるプロスタグランジントランスポーターの新規役割, 日本薬物動態学会第 31 年会シンポジウム 12(招待講演), 2016

- ⑳ Nakanishi T: Pathophysiological role of prostaglandin transporter OATP2A1/*SLCO2A1* in pulmonary fibrosis, Workshop on Drug Transporters in the Lungs (招待講演), 2016
- ㉑ Nakanishi T, et al: Role of prostaglandin transporter OATP2A1 in inflammatory phase in bleomycin-induced pulmonary fibrosis, The 1st Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics, 2016
- ㉒ Nakanishi T: Unappreciated role of prostaglandin transporter OATP2A1 in inflammatory diseases, The 11th International Meeting of the International Society for the Study of Xenobiotics (ISSX) (招待講演), 2016
- ㉓ 崎山 菜, 中西猛夫 他: プレオマイシン誘導性肺線維症モデル炎症期におけるプロスタグランジン輸送体 OATP2A1 の役割, 日本薬学会第 136 年会, 2016
- ㉔ 中西猛夫 他: OATP2A1 のプロスタグランジン E₂ 動態調節を介した炎症制御に関する研究, 第 37 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2015
- ㉕ 加茂駿介, 中西猛夫 他: FDA 承認薬ライブラリを用いたプロスタグランジントランスポーター OATP2A1 の阻害剤探索, 日本薬学会北陸支部第 127 回例会, 2015
- ㉖ 中西猛夫: プロスタグランジン輸送体 OATP2A1 は肺を線維症から保護する, 第 10 回トランスポーター研究会・中堅若手シンポジウム(招待講演), 2015

〔図書〕(計 2 件)

中西猛夫: シーエムシー出版, 次世代吸入製剤とデバイスの開発 『肺胞上皮細胞におけるトランスポーターの発現・機能』, 2018, 252

Gustavsson L, Bosquillon C, Gumbleton M, Hegelund-Myrba T, Nakanishi T, Price D, Tamai I, Zhou X-H: Drug Transporters: The Royal Society of Chemistry 出版、Volume 1: Role and Importance in ADME and Drug Development, 2016, 35

〔その他〕

ホームページ等

<http://dmpkatku.jp/>

<https://researchmap.jp/read0149457/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 小森 久和

ローマ字氏名: Hisakazu Komori

所属研究機関名: 金沢大学

部局名: 薬学系

職名: 助教

研究者番号(8桁): 00634180

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 若山友彦

ローマ字氏名: Tomohiko Wakayama

研究協力者氏名: 出口芳春

ローマ字氏名: Yoshiharu Deguchi

研究協力者氏名: 檜井栄一

ローマ字氏名: Eiichi Hinoi

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、研究者個人に帰属されます。