

令和元年6月12日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08508

研究課題名(和文) G蛋白活性調節因子による血管形成制御機構の解析

研究課題名(英文) Regulation of angiogenic events by regulatory protein for G-protein

研究代表者

佐藤 元彦 (Sato, Motohiko)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：40292122

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)：血管増生を伴う虚血心筋モデルから同定されたG蛋白活性調節因子(Activator of G-protein Signaling, AGS8)は、血管内皮細胞において血管内皮増殖因子を介する細胞内シグナルを制御し、血管新生に関与していた。AGS8は細胞内でG蛋白質Gサブユニットおよび血管内皮増殖因子受容体と複合体を形成し、受容体の細胞内分布をコントロールしていた。組織を用いた検討でも、AGS8による血管新生制御が確認された。AGS8が生体内の血管新生制御の新たな起点として機能していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管内皮増殖因子は様々な疾病に伴う異常血管新生の標的とされている。血管内皮増殖因子は再生医療からも注目を浴びており、その細胞内シグナル制御を明らかにすることは非常に重要である。本研究によりAGS8が血管内皮増殖因子受容体の調節に関与することが明らかとなった。血管内皮増殖因子自体を標的とした抗体治療が行われているが、これらによる効果が不十分な時、または、副作用により使用できない時、AGS8が血管新生シグナルを制御する新しい治療標的となり得ると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We previously identified activator of G-protein signaling 8 (AGS8) from a rat heart subjected to repetitive transient ischemia, which had substantial collateral developments. In this study, we examine a role of AGS8 on vascular formation. siRNA-mediated AGS8 knockdown inhibited vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced tube formation of human umbilical vein endothelial cell. AGS8-siRNA also attenuated VEGF-stimulated cell growth, migration and phosphorylation of VEGF receptor-2 (VEGFR-2) and downstream signaling molecules. Further analysis indicated that knockdown of AGS8 was associated with decrease of cell surface VEGFR-2 via regulating transport of VEGFR-2 to the plasma membrane. Moreover, knockdown of AGS8 suppressed angiogenesis of the mouse mesentery. These data suggest critical roles of AGS8 in vascular formation.

研究分野：生理学

キーワード：シグナル伝達 G蛋白質 血管新生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

三量体G蛋白を介する情報は生体の恒常性維持に重要であり、生理調節機構のなかでも主要な役割を果たす。従来、三量体G蛋白質は細胞外情報を受容体を介して細胞内の効果器へ伝えるトランスデューサーと認識されてきた。しかし、受容体以外の蛋白(G蛋白活性調節因子)が三量体G蛋白を活性化し、これが未知の生理調節機構として機能していることが明らかになってきた。G蛋白活性調節因子の研究が進むにつれ、G蛋白活性調節因子は従来の受容体-G蛋白経路を介さない新たな経路で細胞機能調節を行うこと、また、病態調節を行うG蛋白活性調節因子が存在することが示されてきた。

申請者は虚血心筋に発現するG蛋白活性調節因子を探索し、ラット狭心症モデルから新規蛋白 Activator of G-protein Signaling 8 (AGS8) を同定した。AGS8は、虚血・低酸素に反応して発現が誘導され、G蛋白(Gβγ)と直接結合し細胞内で情報伝達を担うことを報告してきた。AGS8を同定したラット狭心症モデルでは側副血行路が著しく発達していた。AGS8は内皮細胞に発現しており、血管新生・発達に関与する可能性がある。そこで、申請者はヒト臍帯静脈内皮細胞のAGS8をsiRNAを用いてノックダウンし、血管形成へ関与する可能性を検討した。予備検討結果は、AGS8が血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)が促進する血管形成に関与することを示唆した。

2. 研究の目的

G蛋白活性調節因子AGS8が血管形成に関与する機序を明らかにすることを目的とする。具体的には、培養血管内皮細胞の血管形成に関与するVEGFシグナルにAGS8が関与するのか、血管内皮細胞のAGS8をsiRNAによりノックダウンして検討する。また、AGS8を介する血管形成機構が生体内でも機能しているのか、組織レベルでAGS8の機能を明らかにする。さらに、AGS8はGβγと複合体を形成して血管形成の制御を行うのか、申請者が先行研究で作成した、AGS8-Gβγ複合体の形成阻害する機能ペプチドを用いて明らかにする。

3. 研究の方法

培養ヒト血管内皮細胞でAGS8がVEGFの細胞効果、細胞内シグナル、血管形成に関与するか検討し、その機序を解析する。

(1) VEGFの細胞効果に対するAGS8ノックダウンの効果：培養ヒト血管内皮細胞のAGS8をsiRNAによりノックダウンした後、VEGFで刺激し管腔形成能、細胞増殖能および細胞遊走能が変化するか検討する。

(2) AGS8ノックダウンによるVEGFR2受容体および下流シグナルの変化：ヒト血管内皮細胞のAGS8をsiRNAによりノックダウンする。その後、細胞をVEGFで刺激し、VEGFR2のリン酸化、さらに下流のERK、AKT、p38MAPKのリン酸化が変化するかウェスタンブロットにより検討する。

(3) VEGF受容体の細胞内局在：細胞膜表面でのVEGFR2受容体の発現をFACSを用いて検討する。また、細胞内分布は蛍光免疫染色を用いて検討する。

(4) 他の増殖因子シグナルへの関与：AGS8はVEGF受容体を特異的に制御するのか、他の1回膜貫通型受容体として内皮細胞に発現が確認されている上皮成長因子(Epidermal Growth Factor, EGF)受容体、線維芽細胞増殖因子(Fibroblast growth factors, FGF)受容体を対象に検討する。AGS8ノックダウンにより各受容体のリン酸化、細胞増殖効果に変化が生じるか検討を行う。

(5) AGS8-VEGF受容体複合体の確認：AGS8のGβγ相互作用部位をタグ付蛋白として、VEGFR2受容体と共にCOS7細胞へ発現させ、免疫沈降によりAGS8-VEGFR2受容体複合体の検出を行う。

(6) AGS8-Gβγ複合体形成阻害による血管形成シグナル制御：AGS8はG蛋白活性調節因子として同定され、G蛋白βγサブユニットと会合しシグナルを形成することが明らかになっている。AGS8-Gβγ複合体が血管新生に必要なのか、複合体形成を阻害する合成ペプチド(AGS8ペプチド)を導入し検討する。

(7) 血管新生組織モデルを用いたAGS8血管形成制御の検討：AGS8による新生血管制御が培養細胞だけではなく、組織レベルでも確認できるか検討する。血管新生モデルとしてVEGFによる培養腸間膜組織の血管発達を観察する。

4. 研究成果

(1) 血管内皮細胞モデル：内皮細胞のモデルとしてヒト臍帯静脈内皮細胞(Human Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVEC)、ヒト臍帯動脈内皮細胞(Human Umbilical Artery Endothelial Cells, HUAEC)および脈絡膜血管内皮細胞を用いて、G蛋白活性調節因子AGS8が血管内皮増殖因子(VEGF)シグナルへ与える影響を検討した。

(2) AGS8はVEGFR2受容体シグナル形成を制御する：HUVECのAGS8をsiRNAを用いてノックダウンしたのち、VEGFシグナルの変化をwestern blotにより検討した。AGS8ノックダウンはVEGFによるVEGFR2受容体、ERK1/2、p38/MAPKのリン酸化を抑制した。続いて、AGS8ノックダウンがVEGFの細胞効果に与える影響について検討を行った。HUVECでAGS8をsiRNAによりノックダウンしたところ、VEGFによる細胞増殖、遊走、管腔形成も抑制された。

AGS8siRNA の一部効果は HUAEC、培養脈絡膜血管内皮細胞でも確認することができた。以上から、AGS8 は血管内皮細胞で VEGF 受容体シグナルを制御していると考えられた。

(3) AGS8 は VEGFR2 受容体分布に関与する：AGS8 ノックダウンにより VEGF シグナルが抑制される機序を探るため、VEGFR2 受容体の細胞内分布を検討した。HUVEC を用いた VEGFR2 受容体の蛍光免疫染色により、VEGFR2 受容体が AGS8 ノックダウンにより細胞内に蓄積することが明らかとなった。また、Flow Cytometry 解析により AGS8 ノックダウン後、細胞膜表面の VEGFR2 受容体が減少することが明らかになった。一方、AGS8 ノックダウンは whole cell レベルでの VEGFR2 受容体の発現には影響を与えなかった。AGS8 ノックダウンによる細胞膜表面 VEGFR2 受容体減少の機序を解析するため、受容体インターナリゼーションを阻害する薬剤を用いて検討した。インターナリゼーション阻害薬は、AGS8 ノックダウンによる細胞表面の受容体減少を軽減することはなかった。AGS8 は受容体インターナリゼーション以外の作用点に、例えば、受容体の細胞膜への輸送過程等に作用すると考えられた。

(4) AGS8 と VEGFR2 受容体は複合体を形成する：AGS8 が受容体の細胞内輸送に関与するとすれば、VEGF 受容体が複合体を形成していることは十分考えられる。AGS8 の G $\beta\gamma$ 相互作用部位を VEGF 受容体、G $\beta\gamma$ サブユニットと共に COS7 に発現させ、AGS8 および VEGF 受容体に対して免疫沈降を行ったところ、AGS8-VEGF 受容体複合体の形成が確認された。興味深いことに、この AGS8-VEGF 受容体複合体には、G β サブユニットも含まれていた。AGS8 は G 蛋白 $\beta\gamma$ サブユニットと会合しシグナルを制御する。そこで、AGS8 単独でも VEGF 受容体と複合体を形成するのか、AGS8-G $\beta\gamma$ が必要なのか検討を進めた。申請者が以前に報告した AGS8-G $\beta\gamma$ の相互作用を阻害するペプチド (AGS8 ペプチド) を AGS8、VEGF 受容体、G $\beta\gamma$ サブユニットを発現させた COS7 に作用させたところ、AGS8-VEGF 受容体複合体の形成が低下した。これから、AGS8-G $\beta\gamma$ の相互作用が VEGF 受容体制御に重要であることが示唆された。さらに、AGS8 ペプチドを HUVEC に導入したところ、VEGF による受容体リン酸化が抑制され、VEGF による管腔形成は低下した。VEGF を介する血管新生には AGS8-G $\beta\gamma$ 複合体の形成が必要と考えられた。

(5) 他のチロシンキナーゼ受容体への影響：AGS8 は他の受容体も制御するのか、内皮細胞に発現が確認されている EGF 受容体、FGF 受容体シグナルへの関与を検討した。HUVEC の AGS8 を AGS8siRNA によりノックダウンしたが、EGF による受容体リン酸化、FGF による細胞増殖に対する影響は観察されなかった。

(6) AGS8 は組織の血管新生に関与する：AGS8 による新生血管制御が培養細胞だけではなく、組織レベルでも確認できるか検討した。新生血管動物モデルとして、マウス腸間膜を培養し、血管発達を観察した。AGS8 を siRNA によりノックダウンすると、血管発達が阻害され、AGS8 による血管発達の制御が組織レベルでも働いていることが確認された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 18 件)

1. Yamamura A, Nayeem MJ, Mamun AA, Takahashi R, Hayashi H, Sato M.: Platelet-derived growth factor up-regulates Ca²⁺-sensing receptors in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *FASEB J* (in press, accepted: 20190218). doi: 10.1096/fj.201802620R 査読有
2. Yamamura A, Nayeem MJ, Sato M.: Calcilytics inhibit the proliferation and migration of human prostate cancer PC-3 cells. *J Pharmacol Sci* 139(3): 254-257, 2019. doi: 10.1016/j.jphs.2019.01.008 査読有
3. Hayashi H, Mamun AA, Takeyama M, Yamamura A, Zako M, Yagasaki R, Nakahara T, Kamei M, Sato M.: Activator of G-protein signaling 8 is involved in VEGF-induced choroidal neovascularization. *Sci Rep* 9(1): 1560, 2019. doi: 10.1038/s41598-018-38067-4 査読有
4. Nishimura R, Nishimura N, Iwase S, Takeshita M, Katashima M, Katsuragi Y, Sato M.: Effects of catechin-enriched ion beverage intake on thermoregulatory function in a hot environment. *J Physiol Sci* 69(1): 39-45, 2019. doi: 10.1007/s12576-018-0615-7 査読有
5. Sakima M, Hayashi H, Mamun AA, Sato M.: VEGFR-3 signaling is regulated by a G-protein activator, activator of G-protein signaling 8, in lymphatic endothelial cells. *Exp Cell Res* 368(1): 13-23, 2018. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.04.007 査読有
6. Nakakaji R, Umemura M, Mitsudo K, Kim J-H, Hoshino Y, Sato I, Masuda T, Yamamoto M, Kioi M, Koizumi T, Fujita T, Yokoyama U, Iida M, Sato M, Sato H, Murofushi S, Shibata S, Aoki I, Eguchi H, Tohnai I, Ishikawa Y.: Treatment of oral cancer using magnetized paclitaxel. *Oncotarget* 9(21): 15591-15605, 2018. doi: 10.18632/oncotarget.24570 査読有
7. Suita K, Fujita T, Cai W, Hidaka Y, Jin H, Prajapati R, Umemura M, Yokoyama U, Sato M, Knollmann BC, Okumura S, Ishikawa Y.: Vidarabine, an anti-herpesvirus agent, prevents catecholamine-induced arrhythmias without adverse effect on heart function in mice. *Pflügers Arch: Eur J Physiol* 470(6): 923-935, 2018. doi: 10.1007/s00424-018-2121-4 査読有
8. Jin H, Fujita T, Jin M, Kurotani R, Hidaka Y, Cai W, Suita K, Prajapati R, Liang C, Ohnuki Y, Mototani Y, Umemura M, Yokoyama U, Sato M, Okumura S, Ishikawa Y.: Epac activation inhibits IL-6-induced cardiac myocyte dysfunction. *J Physiol Sci* 68: 77-87, 2018. doi: 10.1007/s12576-016-0509-5 査読有

9. Umemura M, Kim JH, Aoyama H, Hoshino Y, Fukumura H, Nakakaji R, Sato I, Ohtake M, Akimoto T, Narikawa M, Tanaka R, Fujita T, Yokoyama U, Taguri M, Okumura S, Sato M, Eguchi H, Ishikawa Y.: The iron chelating agent, deferoxamine detoxifies Fe (Salen)-induced cytotoxicity. *J Pharmacol Sci* 134(4): 203-210, 2017. doi: 10.1016/j.jphs.2017.07.002 査読有
10. Kinoshita H, Watanabe K, Azma T, Feng G-G, Akahori T, Hayashi H, Sato M, Fujiwara Y, Wakatsuki A.: Human serum albumin and oxidative stress in preeclamptic women and the mechanism of albumin for stress reduction. *Heliyon* 3(8): e00369, 2017. doi: 10.1016/j.heliyon.2017.e00369 査読有
11. Jin H, Fujita T, Jin M, Kurotani R, Namekata I, Hamaguchi S, Hidaka Y, Cai W, Suita K, Ohnuki Y, Mototani Y, Shiozawa K, Prajapati R, Liang C, Umemura M, Yokoyama U, Sato M, Tanaka H, Okumura S, Ishikawa Y.: Cardiac overexpression of Epacl in transgenic mice rescues lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction and inhibits Jak-STAT pathway. *J Mol Cell Cardiol* 108: 170-180, 2017. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.05.014 査読有
12. Yamamura A, Fujitomi E, Ohara N, Tsukamoto K, Sato M, Yamamura H.: Tadalafil induces antiproliferation, apoptosis, and phosphodiesterase type 5 downregulation in idiopathic pulmonary arterial hypertension in vitro. *Eur J Pharmacol* 810: 44-50, 2017. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.06.010 査読有
13. Sato M, Wakamura T, Morita T, Okamoto A, Akashi M, Matsui T, Sato Motohiko.: Effects of bright light exposure during daytime on peripheral clock gene expression in humans. *Int J Biometeorol* 61(6): 1133-1138, 2017. doi: 10.1007/s00484-016-1294-9 査読有
14. 佐藤元彦, AA Mamun, 林寿来.: 特集 第38回総会シンポジウム 3「交感神経と循環制御」 2. G 蛋白活性調節因子による心血管細胞制御. 循環制御 38(3): 193-194, 2017. http://www.jscem.jp/online_magazine/doc/cc38-03.pdf 査読無
15. Mamun AA, Hayashi H, Sakima M, Sato M.: Adenosine triphosphate is a critical determinant for VEGFR signal during hypoxia. *Am J Physiol - Cell Physiol* 311(6): C985-C995, 2016. doi: 10.1152/ajpcell.00145.2016 査読有
16. Nakamura E, Kinoshita H, Feng GG, Hayashi H, Satomoto M, Sato M, Fujiwara Y.: Sevoflurane inhalation accelerates the long-term memory consolidation via small GTPase overexpression in the hippocampus of mice in adolescence. *PLoS One* 11(9): e0163151, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0163151 査読有
17. Yasuda Y, Feng GG, Li J, Nakamura E, Hayashi H, Sato M, Fujiwara Y, Kinoshita H.: High oxygen modifies vasodilator effect of cysteine via enhanced oxidative stress and thromboxane production in the rat mesenteric artery. *Pflügers Arch: Eur J Physiol* 468(9): 1555-1564, 2016. doi: 10.1007/s00424-016-1857-y 査読有
18. Cai W, Fujita T, Hidaka Y, Jin H, Suita K, Liang C, Prajapati R, Umemura M, Yokoyama U, Sato M, Okumura S, Ishikawa Y.: Disruption of Epacl protects the heart from adenylyl cyclase type 5-mediated cardiac dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 475(1): 1-7, 2016. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.04.123 査読有

〔学会発表〕(計 26 件)

1. Hayashi H, Sato M.: Role of activator of G-protein signaling (AGS) 8 in neovascularization. Symposium 57: Alternative GPCR and G-protein signaling in cardiovascular disease and therapy (Chair: Yokoyama U, Co-Chair: Sato M). 9th FAOPS (Federation of the Asian and Oceanian Physiological Sciences) Congress in conjunction with The 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2019.3.28-31 (Kobe, Japan)
2. Yamamura A, Sato M.: Calcium-sensing receptor and PDGF signals on vascular remodeling in pulmonary hypertension. Symposium 5: New Translational Insights on Cardiopulmonary Remodeling. 9th FAOPS Congress in conjunction with The 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2019.3.28-31 (Kobe, Japan)
3. Nayeem MJ, Yamamura A, Takahashi R, Hayashi H, Sato M.: PDGF signals contribute to proliferation and migration of human prostate cancer cell. 9th FAOPS Congress in conjunction with The 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2019.3.28-31 (Kobe, Japan)
4. 山村彩, Junayed Nayeem, 高橋理恵, 林寿来, 佐藤元彦: 肺動脈性肺高血圧症における PDGF 誘発性 Ca²⁺感受性受容体の発現制御機構の解明. 生理学研究所研究会 2018 「心臓・血管系の頑健性と精緻な制御を支える分子基盤の統合的解明」, 2018.11.1-2 (岡崎)
5. 佐藤元彦: 虚血性心疾患における心血管制御機構: 虚血心より同定した G 蛋白活性調節因子(AGS8)による脈管新生制御機構. *Atherosclerosis and Angiogenesis Research Frontier*, 2018.10.5 (旭川)
6. 佐藤元彦, Md.Junayed Nayeem, 山村彩, 林寿来: G 蛋白活性調節因子による病態制御機構. 病態生理企画シンポジウム 『複眼的思考で循環にアプローチする』, 第 28 回日本病態生理学会大会, 2018.8.4-5 (横浜)
7. Yamamura A, Takahashi R, Hayashi H, Sato M.: Upregulation of Ca²⁺-sensing receptors by PDGF

- signal in idiopathic pulmonary arterial hypertension. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018), 2018.7.1-6 (Kyoto, Japan)
8. 佐藤元彦, 高橋理恵, 山村彩, 林寿来, 梅澤一夫, 長田裕之: G 蛋白活性調節因子を標的とする化合物の探索. 公募シンポジウム 12「新規化合物の探索・同定による生理調節機構解析(オーガナイザー: 梅村将就, 佐藤元彦)」, 第 95 回日本生理学会大会, 2018.3.28-30 (高松)
 9. 山村彩, 佐藤元彦: 肺動脈性高血圧症における Ca^{2+} 感受性受容体と PDGF シグナル. 企画シンポジウム 15「日豪合同シンポジウム - FAOPS2019 に向けて - : 骨格筋、心筋、平滑筋における Ca 動態、情報伝達の生理学 / 病態生理学の最近の話題」, 第 95 回日本生理学会大会, 2018.3.28-30 (高松)
 10. マムン・アル・アブドゥラ, 林寿来, 山村彩, 佐藤元彦: グルコーストランスポーター 1 の細胞膜へ移動にはアデノシン三リン酸が関与する. 第 95 回日本生理学会大会, 2018.3.28-30 (高松)
 11. 山村彩, 高橋理恵, 佐藤元彦: 肺高血圧症におけるカルシウム感受性受容体の発現増加機構と PDGF シグナル. 日本薬学会第 138 年会, 2018.3.25-28 (金沢)
 12. 林寿来, Mamun Abdulla Al, 山村彩, 佐喜眞未帆, 武山正行, 雑喉正泰, 矢ヶ崎莉菜, 中原努, 瓶井資弘, 佐藤元彦: 脈絡膜血管新生における G 蛋白活性調節因子の機能. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会: 第 40 回日本分子生物学会年会 & 第 90 回日本生化学会大会, 2017.12.6-9 (神戸)
 13. 山村彩, 高橋理恵, Abdullah Al Mamun, 林寿来, 佐藤元彦: 肺動脈性肺高血圧症における Ca^{2+} 感受性受容体の発現亢進と PDGF シグナル. 第 27 回日本循環薬理学会, 2017.12.1 (名古屋)
 14. 山村彩, 高橋理恵, Abdullah Al Mamun, 林寿来, 佐藤元彦: 肺高血圧症で機能亢進する Ca^{2+} 感受性受容体の発現制御機構の解明. 平成 29 年度生理学研究所研究会「心臓・血管系の頑健性と精緻な制御を支える分子基盤の統合的解明」, 2017.10.12-13 (岡崎)
 15. 山村彩, 佐藤元彦: 肺高血圧症の病態分子機構の解明と創薬研究. 第 19 回応用薬理シンポジウム, 2017.9.15-16 (清瀬)
 16. 林寿来, Mamun Abdulla Al, 佐喜眞未帆, 山村彩, 武山正行, 雑喉正泰, 矢ヶ崎莉菜, 中原努, 瓶井資弘, 佐藤元彦: 脈絡膜血管新生における AGS8 の意義. 第 27 回日本病態生理学学会, 2017.8.18-20 (小平)
 17. 山村彩, 林寿来, Abdullah Al Mamun, 大原直樹, 塚本喜久雄, 佐藤元彦: 肺高血圧症モデル細胞の異常増殖に対する CaSR 阻害薬と PDE5 阻害薬の相加的抑制作用. 第 27 回日本病態生理学学会, 2017.8.18-20 (小平)
 18. 佐藤元彦, Abdullah Al Mamun, 林寿来: G 蛋白活性制御因子による心血管細胞制御. シンポジウム 3. 交感神経と循環制御, 第 38 回日本循環制御医学会総会・学術集会, 2017.6.16-17 (大阪)
 19. Hayashi H, Mamun AA, Sakima M, Takeyama M, Yagasaki R, Zako M, Nakahara T, Sato M: Activator of G-protein signaling 8 is involved in VEGF-induced choroidal angiogenesis. Experimental Biology 2017, 2017.4.22-27 (Chicago, USA)
 20. 佐藤元彦, マムン アル アブドラ, 林寿来: 虚血組織における血管新生シグナル抑制. シンポジウム 38「酸素濃度変化が起点となる心血管生理調節機構」(オーガナイザー: 佐藤元彦, 横山詩子), 第 94 回日本生理学会大会, 2017.3.28-30 (浜松)
 21. マムン アル アブドラ, 林寿来, 佐喜眞未帆, 佐藤元彦: VEGF シグナル形成におけるアデノシン三リン酸の役割. 第 94 回日本生理学会大会, 2017.3.28-30 (浜松)
 22. 林寿来, マムン アル アブドラ, 佐喜眞未帆, 武山正行, 雑喉正泰, 矢ヶ崎莉菜, 中原努, 佐藤元彦: AGS8 による脈絡膜血管新生の制御. 第 94 回日本生理学会大会, 2017.3.28-30 (浜松)
 23. 佐喜眞未帆, 林寿来, マムン アル アブドラ, 佐藤元彦: AGS8 は VEGFC が誘導するリンパ管新生を制御する. 第 94 回日本生理学会大会, 2017.3.28-30 (浜松)
 24. 林寿来, Abdullah Al Mamun, 佐喜眞未帆, 武山正行, 雑喉正泰, 矢ヶ崎莉菜, 中原努, 佐藤元彦: G 蛋白調節因子を標的にした脈絡膜血管新生の抑制. 第 90 回日本薬理学会年会, 2017.3.15-17 (長崎)
 25. 林寿来, Abdullah Al Mamun, 佐喜眞未帆, 武山正行, 雑喉正泰, 矢ヶ崎莉菜, 中原努, 佐藤元彦: 脈絡膜血管新生における AGS8 の機能. 生理学研究所研究会 2016: 心臓・血管系の包括的な機能統合研究, 2016.10.24-25 (福岡)
 26. Abdullah Al Mamun, 佐藤元彦: 低酸素による血管内皮増殖因子シグナル制御. 第 26 回日本病態生理学学会大会, 2016.8.5-7 (内灘)

[図書](計 2 件)

1. 佐藤元彦 (分担編集): eReview 生理学コース. エルゼビア・ジャパン, 2018.
2. 佐藤元彦 (翻訳): 第 16 章 微小管とリンパ系 (p.172-183), 第 17 章 局所因子および液性因子による組織血流量の制御 (p.184-194), 第 18 章 循環の神経性調節と動脈圧の迅速制御 (p.195-204). ガイトン生理学 (原著第 13 版), エルゼビア・ジャパン, 全 1059 ペ

ージ, 2018.

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：林 寿来

ローマ字氏名：Hayashi Hisaki

所属研究機関名：愛知医科大学・医学部

部局名：生理学講座

職名：講師

研究者番号(8桁): 30533715

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。