

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08290

研究課題名(和文) 抗アкваポリン5自己抗体に着目したシェーグレン症候群の発症機序の解明と治療法開発

研究課題名(英文) Autoantibodies against aquaporin-5 in the sera from patients with Sjogren's syndrome.

研究代表者

磯濱 洋一郎 (Isohama, Yoichiro)

東京理科大学・薬学部薬学科・教授

研究者番号：10240920

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)：シェーグレン症候群(SjS)は外分泌機能異常の異常に伴う乾燥症状を呈する自己免疫疾患であるが、本疾患の病因は明確ではなかった。本研究では、SJS患者の血清中に、水チャネルであるアкваポリン5(AQP5)に対するIgGすなわち自己抗体が高頻度で存在することを見出すとともに、本自己抗体が細胞膜上のAQP5を細胞内へ取り込み、さらに分解を誘発することを明らかにした。一方、分泌促進に伴う滋潤効果をもつことの知られる漢方薬である清肺湯には、このSJS自己抗体の影響を緩和する作用があることを見出した。本研究の知見は、SJSの病態形成機序の一助となるとともに、新たな治療法の確立に貢献することが期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シェーグレン症候群は、自己免疫疾患ではあるが、その特徴的な病態をしめす原因となる自己抗体は不明であり、治療法についても乾燥症状に対して人工涙液や人工唾液などの対症療法に限られている。研究で、患者血清中に抗アкваポリン5自己抗体が存在することや、本抗体の機能が明らかになったことで、本疾患の病因解明の一助となる。また、漢方薬にこの自己抗体の作用を抑制する効果があることを見出されたことも、治療に新たな選択肢を与える情報として貴重である。

研究成果の概要(英文)：Sjogren's syndrome (SJS), a systemic autoimmune disease targeting exocrine tissues. However, specific autoantibodies to cause selective pathogenesis in this disease have not been identified. Aquaporins-5 (AQP5), one of membrane water channels, is selectively expressed in exocrine glands. AQP5 knockout mice have shown dysfunction of fluid secretion in these tissues. In this study, we have found SjS patients possess autoantibodies against AQP5. This antibody causes internalization and degradation of AQP5, suggesting it may be related to SJS pathogenesis. We have also found that Seihaito, a traditional Oriental medicine attenuates abnormal localization and degradation of AQP5 induced by IgG from SJS patient. These data suggested anti-AQP5 may be a key factor to understand SJS pathogenesis, and to establish therapeutic strategy.

研究分野：生物型薬学

キーワード：シェーグレン症候群 アкваポリン 自己抗体 漢方薬

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

難病に指定されているシェーグレン症候群 (SJS) は、涙腺、汗腺および唾液腺などの外分泌能の障害を生じ、乾燥症状を呈する自己免疫疾患であり、我が国には 10~30 万人の患者がいると推定されている。SJS の診断は、唾液分泌低下などの自覚症状に加え、非ヒストン核タンパクタンパク質である SS-A あるいは SS-B に対する自己抗体が陽性であることなどが基準となる。しかし、これらの抗体が、SJS 患者で腺組織特異的に認められる炎症性の破壊や外分泌異常といった病態形成の原因とは考え難く、SJS 発症の直接のきっかけとなる原因は不明である。従って、現行の本疾患の治療は、人工涙液や人口唾液の補充による乾燥症状の緩和が主であり、急性増悪時の経口ステロイドを除けば、病態の進行を阻止する積極的な治療法は存在しない。

一方、細胞膜を介した水分子の移動を促進し、外分泌の効率化に関わる水チャネルであるアクアポリン 5 (AQP5) に関する病理学的検討では、一部の SJS 患者の涙腺で、本来、細胞膜上にあるべき AQP5 が細胞内に存在するという AQP5 の局在異常が報告されている。このような背景から、我々は SJS 患者では、産生された自己抗体が AQP5 の機能や局在に異常をきたすのではないかとの発想に至り、SJS 患者の血清を調べ、約 60% の患者が AQP5 と反応する自己抗体を持つことを見出してきた。この抗 AQP5 自己抗体は、SJS 患者では高確率で認められたのに対し、健常者およびリウマチなどの SJS 以外の自己免疫疾患の患者では、ほとんど検出されず、本自己抗体は SJS の発症に関わる可能性が高いと推定された。

2. 研究の目的

上述のように SJS 患者の一部では、AQP5 の細胞内局在に異常を生じる。また、AQP5 の欠損マウスでは、SJS と類似の外分泌障害を生じることが知られている。すなわち、SJS 患者より検出された自己抗体が AQP5 の細胞内局在を変化させること、また、そのことが SJS 発症の原因となる可能性が想起される。本研究では、この仮説を検証するために、AQP5 の細胞内局在および分解に対する SJS 患者の血清由来の抗 AQP5 自己抗体の影響を調べるとともに、これを薬理的に是正する薬物を見出すことを目的とした。

3. 研究の方法

SJS 患者の血清試料は筑波大学附属病院より分与頂いた。実験標本には内因性の AQP5 を発現する MLE-12 細胞を用いた。細胞に SJS 患者の血清より精製した IgG 分画を処理し、本標本を固定後、市販の抗 AQP5 抗体を用いた蛍光免疫染色を施し、共焦点レーザー顕微鏡で細胞内の AQP5 の局在を調べた。また、細胞中の総 AQP5 タンパク質は市販の抗 AQP5 抗体を用いた western blot 法にて、一方、細胞膜表面上の AQP5 タンパク質は Biotin-Switch 法にて細胞膜表面に露出したタンパク質を回収後、同じく western blot 法にて調べた。

4. 研究成果

(1)まず、SJS 患者血清中に検出された抗 AQP5 自己抗体が AQP5 の細胞内局在に影響するか否かを調べた。内因性の AQP5 を持つ MLE-12 細胞を SJS 患者血清より調製した IgG 分画で 15 分間前処理すると、図 1A に示すように、患者 No. 13 および No. 31 を含む少なくとも複数の患者由来の IgG によって細胞膜表面上の AQP5 量が減少することがわかった。また、この変化は IgG の処理濃度に依存的であった。(図 1B)。一方、SJS 患者の IgG を処理した細胞の AQP5 を蛍光観察すると、通常の細胞では認められない細胞内に顆粒状のシグナルが観察された(図 1C)。データは示さないが、この細胞内に認められた AQP5 は早期エンドソームマーカーの EEA1 と共局在し、また、SJS 患者の IgG による細胞膜表面の AQP5 の減少と局在変化は、エンドサイトーシス阻害薬である methyl- β -cyclodextrin の共処理によって著明に抑制された。すなわち、SJS 患者が保有する抗 AQP5 自己抗体は、AQP5 を細胞膜上から細胞内へとエンドサイトーシスを誘発し、細胞膜表面の AQP5 を著明に減少させる作用を持つことが判明した。

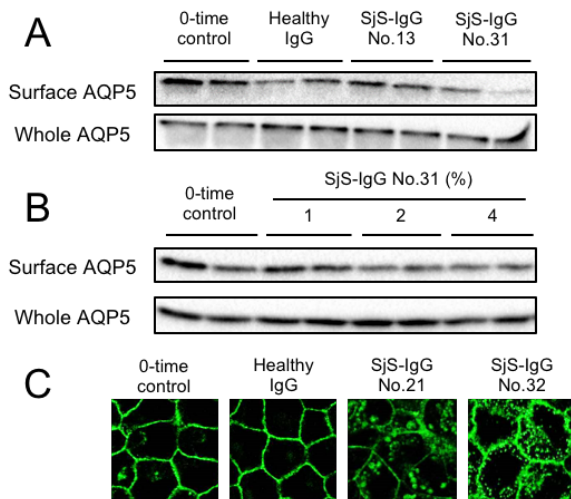


図 1. 細胞膜表面に発現する AQP5 量および細胞内局在に対する SJS 患者由来の IgG 分画の作用
SJS 患者由来の IgG を処理することで、AQP5 は細胞膜表面から細胞内へと取り込まれた。

一方、MLE-12 細胞を cycloheximide 処理して新規タンパク質合成を阻害した状態で、SJS-患者由来の IgG を加えると、細胞内の総 AQP5 が著明に減少した (図 2)。この SJS 患者 IgG による AQP5 の減少はリソソーム阻害薬 bafilomycin A の共処理によって抑制されたことから、細胞内に取り込まれた AQP5 がリソソーム系によって分解を受けると推定された。

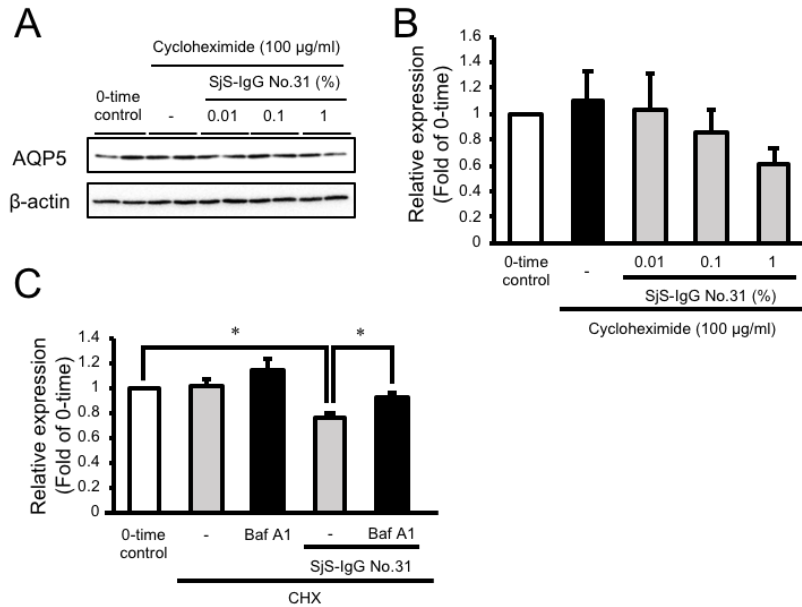


図 2. AQP5 の分解に対する SJ 患者由来の IgG の影響

A および B: タンパク質合成阻害薬 cycloheximide 存在下に SJS 患者の IgG を 12 時間処理し、その後の AQP5 量を測定した。SJS 患者の IgG を処理すると、総 AQP5 量の減少を認めた。C: Cycloheximide (CHX) およびリソソーム阻害薬 bafilomycin A (Baf A) と SJS 患者 IgG を共処理し、12 時間後の AQP5 量を測定した。SJS 患者の IgG による AQP5 量の減少は Baf A によって抑制された。

(2) 上記の SJS 患者の自己抗体によって生じる AQP5 の細胞内取り込みおよび分解を抑制する薬物を見出すために、滋潤作用を持つとされる漢方薬である清肺湯の作用を調べた。清肺湯は、それ単独の処理で、濃度 (1-5 mg/ml) 依存的に細胞膜表面に発現する AQP5 量を増加させ (図 3A)、本薬物が AQP5 の細胞膜局在を促進する作用を持つことがわかった。また、cycloheximide 存在下に本薬物を SJS 患者血清由来の IgG と 12 時間共処理すると、自己抗体によって生じた AQP5 発現量の減少すなわち AQP5 の分解も清肺湯の共処理により抑制され、コントロールと同程度の発現量を維持することが判明した。(図 3B)

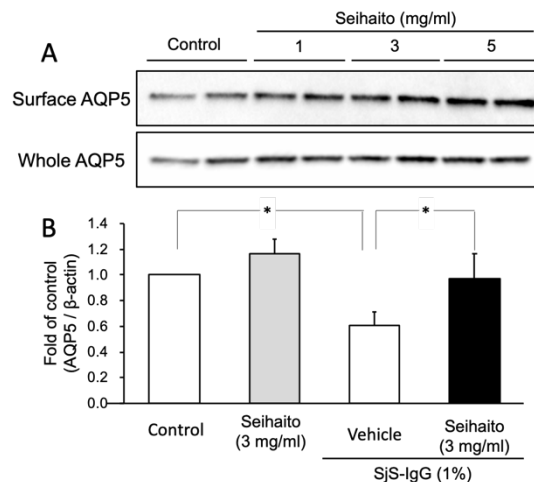


図 3. MLE-12 細胞の AQP5 発現に対する清肺湯の作用

A: MLE-12 細胞を清肺湯存在下に 12 時間培養し、細胞膜表面および総 AQP5 量を測定した。清肺湯は、本薬物の単独の処理で細胞膜表面の AQP5 量を増加させた。B: MLE-12 細胞を cycloheximide 存在下に SJS 患者の IgG で処理し、AQP5 発現量の減少に対する清肺湯の作用を調べた。清肺湯は SJS 患者の IgG による AQP5 分解を抑制した。

これらの成績により、少なくとも一部の SJS 患者の血清中に含まれる抗 AQP5 自己抗体は細胞膜表面の AQP5 を細胞内へのエンドサイトーシスを促進し、その後さらに分解させることによって、AQP5 の機能障害を生じると考えられ、これが SJS 患者に認められる外分泌機能異常に繋がると推定された。また、本研究では、この SJS 患者の IgG による AQP5 への影響を漢方薬の清肺湯が阻害し、本方剤が AQP5 量を増やす作用をもつことを見出した。これらの成果は、SJS の発症原因の解明に繋がるばかりでなく、臨床上の診断および新たな治療薬の提唱に貢献する基礎データであると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Moeka Yamamotoa, Ichiro Horiebt, Yo-ichiro Isohamab and Mitsutoshi Tsukimoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Activation of TRPV4 channel regulates differentiation to and function of myeloid-derived suppressor cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biol Pharm. Bull	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 磯濱洋一郎	4. 巻 92
2. 論文標題 脳脊髄液とアクアポリン：漢方薬による調節の可能性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 392-396
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 磯濱洋一郎	4. 巻 26
2. 論文標題 漢方薬の利尿作用とは-利尿剤の薬理作用とアクアポリンの密接な関係	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hormone Frontier in Gynecology	6. 最初と最後の頁 263-267
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Manabu Sasada, Takuya Iyoda, Tatsufumi Asayama, Yusuke Suenaga, Shunsuke Sakai, Naoya Kase, Hiroaki Kodama, Sana Yokoi, Yoichiro Isohama, Fumio Fukai	4. 巻 10
2. 論文標題 1. Inactivation of beta1 integrin induces proteasomal degradation of Myc oncoproteins.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 4960-4972
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.27131	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 前田 剛, 矢数芳英, 礒濱洋一郎, 神山洋一郎	4. 巻 39
2. 論文標題 2. 透析導入後, 不均衡症候群により増悪した遷延性術後慢性疼痛に対して五苓散が著効した1症例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ペインクリニック	6. 最初と最後の頁 1069~1073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 礒濱洋一郎	4. 巻 54
2. 論文標題 五苓散による慢性硬膜下血腫治療の薬理学的合理性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 139-143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masayuki Ohyama, Ichiro Horie, Yoichiro Isohama, Kenichi Azuma, Shuichi Adachi, Chika Minejima, Norimichi Takenaka	4. 巻 30
2. 論文標題 Effects of nitrous acid exposure on baseline pulmonary resistance and Muc5ac in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Inhalation Toxicology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08958378.2018.1476628	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計76件 (うち招待講演 24件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 礒濱洋一郎
2. 発表標題 漢方薬のユニークな作用の分子機序
3. 学会等名 川崎市外科医学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 礒濱洋一郎
2. 発表標題 人參養栄湯による免疫亢進の機序としてのMDSC分化抑制作用
3. 学会等名 第3回フレイル漢方研究会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 礒濱洋一郎
2. 発表標題 漢方薬の免疫活性化作用と骨髓由来免疫抑制細胞（MDSC）
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 礒濱洋一郎
2. 発表標題 薬理学から見た漢方薬の作用：アクアポリンを中心に
3. 学会等名 第4回黒潮カンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 礒濱洋一郎
2. 発表標題 アクアポリンと漢方薬一五苓散の作用を中心に
3. 学会等名 第2回Kansai Cardiology Kampo Forum
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 磯濱洋一郎
2. 発表標題 漢方薬のユニークな作用の分子機序 新たな作用とリポジショニング
3. 学会等名 2020年度第5回生涯学習研修会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上野 輝, 井原 健, 松山 真吾, 岩倉 洋一郎, 磯濱 洋一郎
2. 発表標題 チリダニ抽出物 (HDM) 抗原で誘発した喘息モデルマウスに生じるステロイド抵抗性の粘液産生とIL-17Aの役割
3. 学会等名 第38回気道分泌研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松山真吾, 小堺友理, 海上聖羅, 倉金虎太郎, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 プレオマイシン誘発肺線維症の病態形成における骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) の役割
3. 学会等名 第18回肺サーファクタント分子病態研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下山泰輝, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 マクロファージにおける水チャネルAquaporin-9 の役割の解明
3. 学会等名 第3回下総薬理研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上一仁, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 LPS で誘発した下痢症状および腸上皮細胞のアクアポリン3 発現に対する五苓散の作用
3. 学会等名 第3回下総薬理研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 倉金虎太郎, 小堺友理, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 ブレオ邁進で誘発した肺線維症の病態形成における骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) の役割
3. 学会等名 第140回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石橋純平, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 ドラッグリプロファイリングによるMUC5AC産生抑制薬の探索および作用機序の解明
3. 学会等名 第140回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 室井慎一, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 シェーグレン症候群患者血清中に存在する自己抗体によるaquaporin-5の細胞内局在変化と清肺湯の作用
3. 学会等名 第36回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上一仁, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 LPSで誘発した下痢症状および腸管上皮細胞のアクアポリン3発現に対する五苓散の作用
3. 学会等名 第36回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大堀晴香, 戸田雅人, 大崎幸彦, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 清肺湯のイオントランスポート促進作用
3. 学会等名 第36回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関谷知樹, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 気道上皮線毛運動の調節に関わるプリン受容体の薬理学的同定
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海上聖羅, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 ステロイド薬による骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) の分化促進作用とその薬理学的意義
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井沙紀, 松山真吾, 羽田紀康, 鈴木英雄, 松井裕史, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 青黛の潰瘍性大腸炎に対する有効性の評価と活性成分の同定
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井祐太, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) の分化に対する人參養榮湯の抑制作用
3. 学会等名 天然薬物研究方法論アカデミー第22回研究集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井沙紀, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 青黛の水溶性分画による潰瘍性大腸炎治療作用
3. 学会等名 天然薬物研究方法論アカデミー第22回研究集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 末廣碧沙月, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 モルモット気道上皮細胞の分化に対する清肺湯の作用
3. 学会等名 天然薬物研究方法論アカデミー第22回研究集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上一仁, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 LPSで誘発した下痢症状および腸管上皮細胞のアクアポリン3発現に対する五苓散の作用
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関谷知樹, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 ATPはマウス気道上皮線毛細胞の線毛運動をP2Y1受容体を介して促進する
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長田佳介, 菊島悠子, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 Aquaporin 5によるサイトカイン応答の調節とその病態生理学的意義
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 末廣碧沙月, 松山慎吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 モルモット気道上皮細胞の分化に対する清肺湯の作用
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 海上聖羅, 松山 真吾, 堀江一郎, 礒濱洋一郎
2. 発表標題 骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) に対するステロイド薬の作用とその薬理学的意義
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大堀晴香, 松山真吾, 戸田雅人, 大崎幸彦, 礒濱洋一郎
2. 発表標題 気道上皮細胞のCFTR Cl-チャネルの活性に対する清肺湯の作用
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松山真吾, 礒濱洋一郎, Jeng Dong Li
2. 発表標題 Negative feedback mechanisms of bacteria-induced inflammatory/mucus responses and targeting strategies by drug-repositioning
3. 学会等名 第37回気道分泌研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 礒濱洋一郎
2. 発表標題 炎症性皮膚疾患とアクアポリンー漢方薬の作用を支える標的分子
3. 学会等名 第154回浦安皮膚臨床懇話会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 礒濱洋一郎
2. 発表標題 五苓散と脳外科認知症疾患
3. 学会等名 第2回日本脳神経外科認知症学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 礒濱洋一郎
2. 発表標題 五苓散の作用とアクアポリンの密接な関係 基礎研究の成果から広がった五苓散による慢性硬膜下血腫治療
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2018第26回クリニカルファーマシーシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 礒濱洋一郎
2. 発表標題 五苓散の作用とアクアポリンの密接な関係
3. 学会等名 第20回応用薬理シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 礒濱洋一郎
2. 発表標題 五苓散の薬理学的特性 - アクアポリン機能表的薬として
3. 学会等名 第17回日本東洋医学会中四国支部大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 礒濱洋一郎
2. 発表標題 髄液循環とアクアポリン：漢方薬による調節の可能性
3. 学会等名 第71回日本自律神経学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 礒濱洋一郎
2. 発表標題 補剤による骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)の分化調節作用と腫瘍免疫活性化
3. 学会等名 食と健康シンポジウム2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 礒濱洋一郎
2. 発表標題 五苓散の薬理作用とアクアポリンの密接な関係
3. 学会等名 第46回日本頭痛学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinichi Muroi, Hiromu Honma, Misae Hata, Ichiro Horie, Yoichiro Isohama
2. 発表標題 Function of autoantibodies against aquaporin-5 detected in Sjogren ' s syndrome patient ' s sera .
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hikaru UENO, Wataru MACHIDA, Ichiro HORIE, Yoichiro ISOHAMA
2. 発表標題 Interaction between IL-13 and IL-17A is involved in steroid-resistant mucus production in asthmatic model mice
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Seira Unagami, Yuri Kozakai, Ichiro Horie, Yoichiro Isohama
2. 発表標題 Role of myeloid-derived suppressor cells in pathophysiology and effect of glucocorticoid in asthmatic mice
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuhito Murakami, Ichiro Horie, Yoichiro Isohama
2. 発表標題 Goreisan inhibits vascular endothelial cell migration and angiogenesis
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小川達郎, 小森駿, 堀江一郎, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 Aquaporin-5によるTh2サイトカイン応答性の抑制とそのメカニズム
3. 学会等名 第17回肺サーファクタント分子病態研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuhito Murakami, Ichiro Horie, Yoichiro Isohama
2. 発表標題 Inhibitory effect of Goreisan on vascular endothelial cell migration
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tatsuro Ogawa, Shun Komori, Ichiro Horie, Yoichiro Isohama
2. 発表標題 Aquaporin-5 attenuates gene regulation by Th2 cytokines via inhibiting STAT6 phosphorylation
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shin-ichi Muroi, Hiromu Honma, Ichiro Horie, Yoichiro Isohama
2. 発表標題 Functional autoantibodies against aquaporin-5 detected in Sjogren's syndrome patient's sera
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黄 莉慧, 堀江 一郎, 松山 真吾, 上杉 晴香, 荒井 哲也, 磯濱 洋一郎
2. 発表標題 アルコール摂取による脳内水分含量およびAQP4発現への影響と五苓散の作用
3. 学会等名 第20回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 海上聖羅, 松山真吾, 礪濱洋一郎
2. 発表標題 ステロイド薬による骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) の分化促進作用とその薬理的意義
3. 学会等名 第20回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上一仁, 松山真吾, 堀江一郎, 礪濱洋一郎
2. 発表標題 血管内皮細胞の遊走と血管新生に対する五苓散の抑制作用－慢性硬膜下血腫再発防止効果の薬理的合理性
3. 学会等名 第35回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小寺真央, 堀江一郎, 松山真吾, 高橋隆二, 礪濱洋一郎
2. 発表標題 人參養栄湯による骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) の分化抑制作用とその特性
3. 学会等名 第35回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関谷知樹, 堀江一郎, 松山真吾, 大崎幸彦, 荒井哲也, 礪濱洋一郎
2. 発表標題 清肺湯および杏仁による気道線毛細胞の線毛運動亢進作用
3. 学会等名 第35回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黄 莉慧, 村上一仁, 堀江一郎, 松山真吾, 上杉晴香, 荒井哲也, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 アルコール摂取による脳内水分含量およびAQP4発現への影響と五苓散の作用
3. 学会等名 第35回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大堀晴香, 松山真吾, 堀江一郎, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 清肺湯の細胞膜水透過性亢進作用に関する研究
3. 学会等名 天然薬物研究方法論アカデミー第21回研究集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 美冴, 松山真吾, 堀江一郎, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 モルモット気道上皮細胞の初代培養系を用いた杯細胞および線毛細胞の分化に対する清肺湯の作用
3. 学会等名 天然薬物研究方法論アカデミー第21回研究集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 海上聖羅, 松山真吾, 堀江一郎, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 気管支喘息モデルマウスでのステロイド薬の抗炎症作用における骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) の役割
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上野 輝, 松山真吾, 堀江一郎, 岩倉洋一郎, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 IL-17AとIL-13の相互作用により生じるステロイド抵抗性の気道粘液産生亢進
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 磯濱洋一郎
2. 発表標題 清肺湯の多面的な作用～気管支疾患治療薬としての合理性
3. 学会等名 日本薬学会第139年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川 達郎, 菊島 悠子, 長田 佳介, 松山 真吾, 磯濱 洋一郎
2. 発表標題 水チャネルaquaporin-5によるTh2サイトカイン応答性の抑制とその機序
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小堺友理, 倉金虎太郎, 松山真吾, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 肺線維症の病態形成における骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）の役割
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 室井慎一, 大川竜麻, 本間宙生, 堀江一郎, 礪濱洋一郎
2. 発表標題 シェーグレン症候群患者の血清中に検出される抗AQP5自己抗体
3. 学会等名 第36回気道分泌研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 礪濱洋一郎
2. 発表標題 利水作用とアクアポリン
3. 学会等名 第21回大阪漢方研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 礪濱洋一郎, 堀江一郎
2. 発表標題 十全大補湯による免疫調節作用の標的としての骨髄由来免疫制御細胞 (MDSC)
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 礪濱洋一郎
2. 発表標題 シェーグレン症候群と抗アクアポリン5 自己抗体—漢方薬による治療の可能性
3. 学会等名 第25回日本発汗学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 磯濱洋一郎
2. 発表標題 漢方薬のユニークな薬理作用を支える分子機序
3. 学会等名 第27回日本東洋医学会神奈川県支部会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 磯濱洋一郎
2. 発表標題 鎮咳・去痰作用をもつ清肺湯の薬理作用 プロファイルについて
3. 学会等名 第34回和漢医薬学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 磯濱洋一郎
2. 発表標題 五苓散の作用とアクアポリンの密接な関係
3. 学会等名 第34回和漢医薬学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮下萌，堀江一郎，羽田紀康，鈴木英雄，松居裕史，磯濱洋一郎
2. 発表標題 青黛による炎症性遺伝子の発現抑制作用とその特性
3. 学会等名 第34回和漢医薬学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 礒濱洋一郎
2. 発表標題 Aquaporin の多彩な機能とこれらに対応する五苓散の薬理作用
3. 学会等名 第10回トランスポーター研究会九州支部会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 礒濱洋一郎
2. 発表標題 五苓散の薬理学的表的分子としての アクアポリン
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第76回学術総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 礒濱洋一郎
2. 発表標題 十全大補湯による免疫調節作用の標的としての骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）
3. 学会等名 第33回耳鼻咽喉頭科漢方研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 室井慎一，本間宙生，堀江一郎，礒濱洋一郎
2. 発表標題 シェーグレン症候群患者の血清中に検出される抗aquaporin 5自己抗体
3. 学会等名 第33回耳鼻咽喉頭科漢方研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小森 駿, 堀江 一郎, 磯濱 洋一郎
2. 発表標題 水チャネルaquaporin 類による刺激選択的な炎症応答調節機能
3. 学会等名 第53回肺サーファクタント関連医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 磯濱洋一郎
2. 発表標題 五苓散の薬理作用とアクアポリン の密接な関係
3. 学会等名 第17回脳脊髄液減少症研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小森駿, 小川達郎, 堀江一郎, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 水チャネルaquaporin類による刺激選択的な炎症応答調節作用
3. 学会等名 第138回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上一仁, 堀江一郎, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 血管内皮細胞の遊走に対する五苓散の作用
3. 学会等名 第138回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小堺友理, 斎藤賢治, 小寺真央, 堀江一郎, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 肺線維症病態における骨髓由来免疫抑制細胞の役割
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 町田 渉, 堀江 一郎, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 チリダニ抽出物 (HDM) を抗原とする気管支喘息モデル動物における粘液産生の亢進
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斎藤賢治, 小寺真央, 小堺友理, 堀江一郎, 磯濱洋一郎
2. 発表標題 骨髓由来免疫抑制細胞に対する十全大補湯の抑制作用とその機序
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 石井邦雄, 磯濱洋一郎 ほか	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 583
3. 書名 パートナー薬理学 第3版	

1. 著者名 岩崎克典, 原英彰, 三島健一, 磯濱洋一郎 ほか	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 322
3. 書名 パートナー機能形態学ヒトの成り立ち 第3版	

1. 著者名 宮城島利一, 高乗仁, 江口至洋, 磯濱 洋一郎ほか	4. 発行年 2019年
2. 出版社 オーム社	5. 総ページ数 709
3. 書名 Common Diseaseの病態生理と薬物治療	

1. 著者名 磯濱洋一郎, 岩崎克典ほか	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 588
3. 書名 新しい疾患薬理学	

1. 著者名 赤池昭紀, 磯濱洋一郎ほか	4. 発行年 2018年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 213
3. 書名 スタンダード薬学シリーズ 6 医療薬学 . 薬理・病態・薬物治療学 (3)	

1. 著者名 渡邊泰秀, 磯濱洋一郎ほか	4. 発行年 2018年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 250
3. 書名 コメディカルのための薬理学第3版	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 MUC5AC産生抑制剤	発明者 1. 磯濱洋一郎, 松山真吾, 石橋淳平	権利者 磯濱洋一郎
産業財産権の種類、番号 特許、RK1-304	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----