

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08320

研究課題名(和文)カルシウム感受性受容体を創薬標的とした新規肺高血圧症治療薬の探索

研究課題名(英文)Calcium-sensing receptor as a novel drug target for pulmonary hypertension

研究代表者

山村 彩 (Yamamra, Aya)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：40633219

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)：肺高血圧症は、肺血管の障害によって持続的に肺動脈圧が上昇する致死性の疾患である。肺動脈性肺高血圧症(PAH)患者由来肺動脈平滑筋細胞において、カルシウム感受性受容体(CaSR)発現機能の亢進を見出した。本研究では、CaSR発現が増殖因子により調節されている可能性を探るため、血小板由来成長因子(PDGF)受容体とその下流シグナル経路に注目した。その結果、PDGFを長時間暴露させるとCaSRの発現が増加し、PDGF受容体をノックダウンするとCaSRの発現亢進が抑制されることを見出した。以上の結果は、PAH患者で亢進したPDGFシグナルがCaSR発現を亢進させ、病態を悪化させることを示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺動脈性肺高血圧症(PAH)は、持続的に肺動脈圧が上昇する進行性かつ難治性の血管疾患である。近年、PAHの予後は、改善しつつあるが、特徴的な症状がないため、右心不全を起こして初めて診断される症例が多い。PAHの薬剤は、肺血管を拡張させて、肺動脈圧を低下させるものである。PAH病態が悪化するにつれて生じる肺血管壁の細胞増殖(肺血管リモデリング)を抑える根本的な薬剤は実用化されていないのが現状である。そのため、本研究で明らかにした、PAH患者で亢進したPDGFシグナルがCaSR発現を亢進させ、病態を悪化させるメカニズムは新規治療薬の開発において有益な情報になると期待している。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive and fatal disease of the pulmonary artery. We previously reported that the calcium-sensing receptor (CaSR) was upregulated in pulmonary arterial smooth muscle cells (PASMCs) from idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) patients. In this study, we examined involvement of platelet-derived growth factor (PDGF) on CaSR expression. The expression of PDGF receptors was stronger in IPAH-PASMCs than in normal-PASMCs. The PDGF-induced CaSR upregulation was attenuated by the siRNA knockdown of PDGF receptors. These results suggest that enhanced PDGF signaling is involved in the CaSR upregulation, leading excessive PASM proliferation and vascular remodeling in IPAH patients. The linkage between CaSR and PDGF signals is a novel pathophysiological mechanism contributing to the development of PAH.

研究分野：医歯薬学

キーワード：肺高血圧症 カルシウム感受性受容体 血管 リモデリング 平滑筋 PDGFシグナル カルシウムシグナル 肺動脈

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺高血圧症 (Pulmonary Hypertension) は、肺血管の攣縮や肺血管壁の肥厚による血管内腔の狭小化、血栓形成による肺血管抵抗の上昇によって、持続的に肺動脈圧が上昇する進行性かつ難治性の血管疾患である。病態が進行すると血管壁の肥厚に伴って動脈壁全体が硬化し、肺血流量が低下して、右室に負荷がかかるため右心不全に陥る。これまでに複数の肺高血圧症の発症因子が見つかっているが、それらが複雑に関連しているため、未だに正確な発症機構は解明されていない。肺高血圧症分類の第 1 群であり、最も典型的な臨床像を示す肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の主な原因は、肺動脈平滑筋の過収縮 (痙攣) と肥厚 (リモデリング) の亢進である。これらの病態は、細胞内 Ca^{2+} 濃度の過度の上昇によって形成される。この細胞内 Ca^{2+} 過負荷の要因となる Ca^{2+} 流入経路として、様々な Ca^{2+} 透過性イオンチャネルが報告されている。しかし依然として、PAH の病態変化には、その他の経路不明な Ca^{2+} シグナルが関わっていることが推測されている。我々は、PAH の病態形成を担う新規 Ca^{2+} シグナル分子として Ca^{2+} 感受性受容体 (CaSR) を同定した。特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) の患者から摘出した肺動脈平滑筋細胞 (PASMCs) において、CaSR の発現増加および機能増強が認められた。CaSR の発現亢進による細胞内 Ca^{2+} 濃度の過負荷は、PASMCs の異常増殖を促進し、肺血管リモデリングを形成するため、PAH につながることを証明した。さらに、肺高血圧症モデル動物の病態は、CaSR 拮抗薬によって改善することも示した。以上より、CaSR の発現亢進が PAH の病態機構に関与していること、また、CaSR 拮抗薬が新規 PAH 治療薬として有望であることを明らかにした。

2. 研究の目的

近年、PAH の予後は改善しつつあるが、特徴的な症状がないため、右心不全を起こして初めて診断される症例が多い。そのため、早期診断は困難で QOL は不良である。PAH の臨床知見から、既存薬に抵抗性を示す患者が多いこと、単剤療法と比較して早期からの併用療法が奏効することが知られている。既存薬は、肺血管を拡張させて、肺動脈圧を低下させるものである。PAH 病態が悪化するにつれて生じる肺血管壁の細胞増殖 (肺血管リモデリング) を抑制する根本的な薬剤は実用化されていない。これまでに我々は、PAH で発現亢進する CaSR の抑制が、過剰な細胞増殖や肺血管リモデリングを改善することを見出した。そのため、CaSR が新規 PAH 治療薬の分子標的になり得ることが期待される。本研究課題では、IPAH の患者から単離した PASMCs を用いて、過剰な肺血管リモデリングを抑制する化合物を探索することを目指した。スクリーニング系の指標として、主に MTT 法による細胞生存率 (細胞増殖率) を利用した。候補化合物の CaSR に対する阻害作用は、 Ca^{2+} イメージング法、生化学的手法などを適用し、in vitro レベルで機能解析した。さらに、肺高血圧症モデル動物を用いて、in vivo レベルでも候補化合物の薬効評価を行った。

3. 研究の方法

(1) 肺高血圧症モデル細胞を用いたスクリーニング系の構築

正常ヒト (Normal: 肺高血圧症以外の肺疾患患者: 対照群)、IPAH 患者 (CaSR の高発現細胞群)、慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者 (CTEPH: IPAH とは原因の異なる肺高血圧症で、CaSR 低発現細胞群、本実験では対照群として扱う) 由来の PASMCs を利用して、様々な薬物のリモデリングに対する薬効を評価した。

(2) CaSR の発現を制御する分子の探索

正常ヒト肺動脈平滑筋細胞 (Normal-PASMCs) を用いて、PAH 患者で増加していることが報告されている増殖因子・炎症性サイトカイン・エンドセリン・セロトニンなどによる CaSR の発現が制御について、ウェスタンブロット法により CaSR のタンパク質発現量を検討した。さらに、IPAH 患者、CTEPH 患者および対象群 (肺高血圧症以外の肺疾患患者) より作製したヒト肺動脈平滑筋の培養細胞株から総 RNA を抽出して、逆転写 (RT) 法により cDNA を作製し、定量的リアルタイム PCR 法により、細胞内 Ca^{2+} 動態に関連する分子の mRNA 発現量を比較解析した。さらに同様の細胞株からタンパク質を抽出して、ウェスタンブロット法により、細胞内 Ca^{2+} 動態に関連する分子のタンパク質発現量を比較解析した。

(3) 肺高血圧症リモデリングを制御するシグナル伝達分子の同定

対照群、血小板由来増殖因子 (PDGF) 暴露群、IPAH 患者由来の PASMCs を用いて、細胞生存率 (MTT 法)、細胞増殖率 (BrdU アッセイ)、アポトーシス誘導率 (Caspase 3/7 アッセイ) を測定した。薬物暴露群や IPAH 細胞で共通して特異的に発現機能変化するシグナル伝達分子の阻害薬や siRNA 存在下における細胞増殖能や細胞生存率を解析した。これらの結果により、肺高血圧症リモデリング (細胞異常増殖) に対するシグナル伝達分子の関与を決定した。

(3) 肺高血圧症モデル動物を用いた PAH 治療薬の開発

モノクローリン誘発性肺高血圧症ラットを作製した。次に、シグナル伝達分子の選択的阻害薬を各種モデル動物に腹腔内投与した。 Kaplan-Meier 曲線により生存率・死亡率に対する阻害薬の効果を解析した。 Millar システムを用いて、肺高血圧症の指標である右室圧を観察し、肺高血圧症に対する阻害薬の治療効果を右室収縮期圧で評価した。さらに、心臓や肺動脈を摘出し、ヘマトキシリン - エオジン染色により右室肥大や肺高血圧症リモデリングに対する薬効も評価した。

4. 研究成果

(1) 肺高血圧症モデル細胞を用いたスクリーニング系の構築

IPAH-PASMCs の細胞増殖速度は、Normal-PASMCs および CTEPH-PASMCs のものよりも 1.5 倍ほど早かった。 IPAH-PASMCs に CaSR 拮抗薬である NPS2143 を投与すると、その細胞増殖は濃度依存的に抑制された ($\text{IC}_{50} = 2.64 \mu\text{M}$)。一方、NPS2143 は Normal-PASMCs

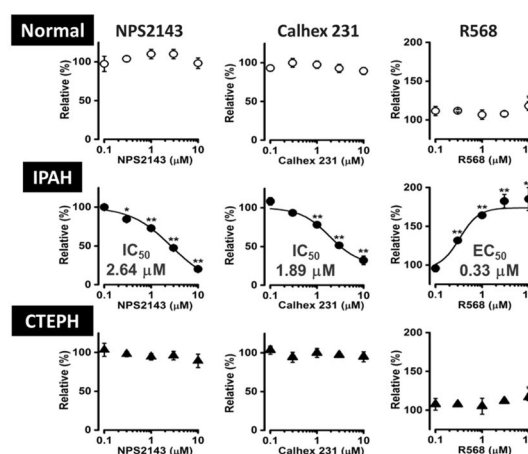


図 1 CaSR を標的としたスクリーニング系

正常ヒト (Normal)、IPAH 患者、CTEPH 患者由来の PASMCs において、CaSR 制御薬の細胞生存率に対する作用を MTT 法で測定した。CaSR 拮抗薬である NPS2143 および Calhex 231 は、IPAH 細胞でのみ細胞増殖を抑制した。一方、CaSR 作動薬である R568 は、IPAH 細胞でのみ細胞増殖を促進した。 [Yamamura et al., PLoS One (2015)より抜粋]

および CTEPH-PASMCs の細胞増殖には影響を与えなかった。NPS2143 とは構造的に異なる種類の CaSR 拮抗薬である Calhex 231 も、IPAH-PASMCs の過剰な細胞増殖を濃度依存的に抑制した ($IC_{50} = 1.89 \mu M$)。また、CaSR 活性化薬である R568 は、IPAH-PASMCs の細胞増殖を有意に促進した ($EC_{50} = 0.33 \mu M$) (図 1)。このスクリーニング系を用いて、臨床で使用されている PDE5 阻害薬であるシルデナフィルを細胞増殖の抑制効果について検討した。IPAH-PASMCs の過剰な細胞増殖を濃度依存的に抑制した ($IC_{50} = 16.9 \mu M$)。一方、シルデナフィルは、Normal-PASMCs および CTEPH-PASMCs の細胞増殖には影響を与えなかった (図 2)。

IPAH-PASMCs に CaSR 拮抗薬である NPS2143 または Calhex 231 をシルデナフィルとともに投与すると、その過剰な細胞増殖は相加・相乗的に抑制された。

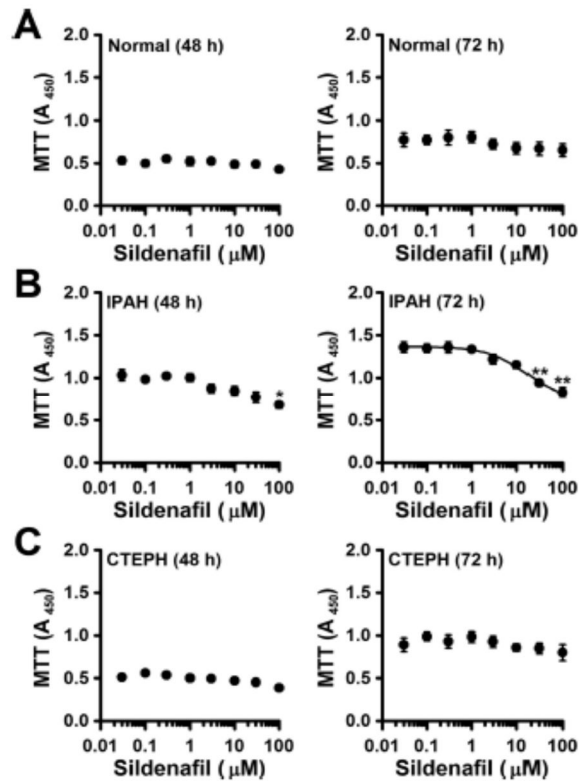


図 2 スクリーニング系を利用したシルデナフィルの細胞増殖抑制効果

正常ヒト (Normal)、IPAH 患者、CTEPH 患者由来の PASMCs において、PDE5 阻害薬の細胞生存率に対する作用を MTT 法で測定した。シルデナフィル (PDE5 阻害薬) は、IPAH 細胞でのみ細胞増殖を抑制した。[Yamamura et al., EJP (2016)より抜粋]

(2) PDGF 受容体下流シグナルと CaSR の発現と機能連関に關与する分子の機能解析

Normal-PASMCs を PDGF で刺激すると、細胞増殖や細胞遊走の亢進が認められた。また、PDGF の暴露は、Normal-PASMCs における CaSR の発現増加を誘導した。PDGFβ 受容体の発現は、IPAH-PASMCs の方が高かった。PDGF 刺激による PDGFβ 受容体のリン酸化は、IPAH-PASMCs で長く持続した。その下流シグナルである ERK や Akt のリン酸化も IPAH-PASMCs で促進していた。PDGFβ 受容体の siRNA ノックダウンは、PDGF 暴露による CaSR 発現亢進を減少させた (図 3)。

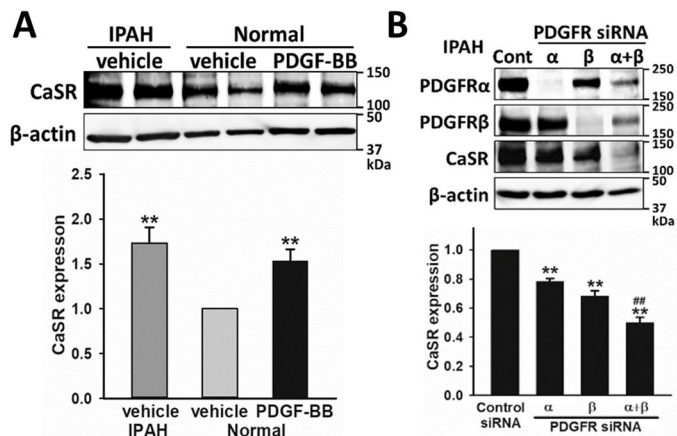


図 3 PDGF による CaSR の発現亢進

A) 正常ヒト由来 (Normal) の PASMCs に PDGF を暴露すると、CaSR の発現増加が認められた。増加した発現レベルは、IPAH-PASMCs と同程度だった。B) IPAH 細胞において、PDGF 受容体 (PDGFR) を siRNA ノックダウンすると、CaSR の発現が抑制された。[Yamamura et al., FASEB J (2019)より抜粋]

(3) 肺高血圧症モデル動物を用いた薬効解析

肺高血圧症モデル動物であるモノクローリン誘発性ラットの CaSR 発現量は、PDGF 受容体の阻害薬であるイマチニブ投与によって低下した。さらにイマチニブと NPS2143 を併用投与すると MCT モデルにおける平均肺動脈圧の低下が観察された (図 4)。

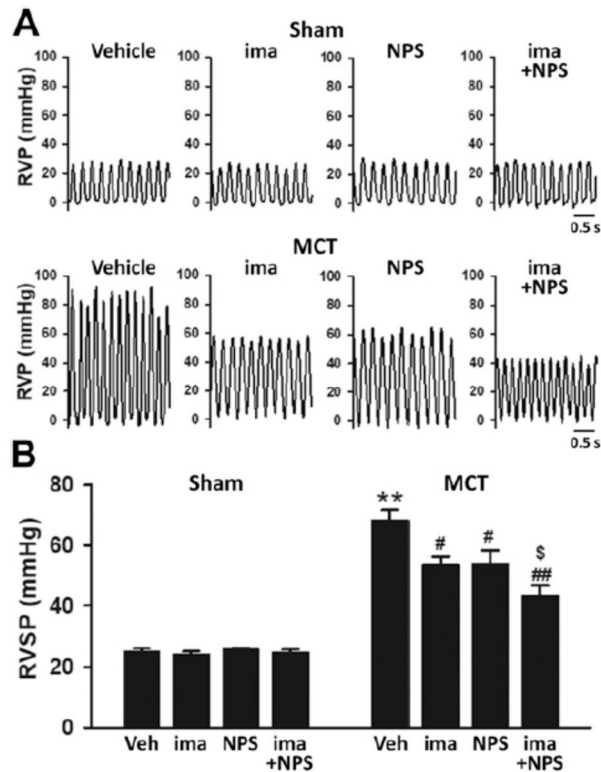


図 4 NSP2143 とイマチニブ併用投与による右室圧(RVP)の抑制効果

A)モノクローリンラット(MCT ラット)において右室圧(RVP)は亢進し、その亢進はイマチニブ(ima)と NPS2143 併用投与により抑制効果が強く認められた。A)原図。B)平均肺動脈収縮期圧(RVSP)のまとめ。[Yamamura et al., FASEB J (2019)より抜粋]

本研究成果により、PAH の肺血管リモデリングを亢進させる CaSR の発現調節機構に、PDGF シグナルが関与していることが示唆された。本研究による知見は、PAH の発症機構の解明や新規治療薬の開発に大きく貢献すると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Babicheva A, Ayon RJ, Zhao T, Ek Vitorin JF, Pohl NM, Yamamura A, Yamamura H, Quinton BA, Ba M, Wu L, Ravellette KS, Rahimi S, Balistrieri F, Harrington A, Vanderpool RR, Thistlethwaite PA, Makino A, Yuan JX.	4. 巻 318(1)
2. 論文標題 MicroRNA-mediated Downregulation of K ⁺ Channels in Pulmonary Arterial Hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	6. 最初と最後の頁 L10-L26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajplung.00010.2019.	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 該当する

1. 著者名 Minakata T, Inagaki A, Yamamura A, Yamamura H, Sekiya S, Murakami S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Calcium-Sensing Receptor Is Functionally Expressed in the Cochlear Perilymphatic Compartment and Essential for Hearing.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Mol Neurosci.	6. 最初と最後の頁 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2019.00175.	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 Yamamura Aya, Nayeem Md Junayed, Al Mamun Abdullah, Takahashi Rie, Hayashi Hisaki, Sato Motohiko	4. 巻 33
2. 論文標題 Platelet-derived growth factor up-regulates Ca ²⁺ -sensing receptors in idiopathic pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201802620R	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 Yamamura Aya, Nayeem Md Junayed, Sato Motohiko	4. 巻 139
2. 論文標題 Calcilytics inhibit the proliferation and migration of human prostate cancer PC-3 cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 254~257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.01.008	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 Hayashi Hisaki, Mamun Abdullah Al, Takeyama Masayuki, Yamamura Aya, Zako Masahiro, Yagasaki Rina, Nakahara Tsutomu, Kamei Motohiro, Sato Motohiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Activator of G-protein signaling 8 is involved in VEGF-induced choroidal neovascularization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1560~
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-38067-4	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 Chen J, Sysol JR, Singla S, Zhao S, Yamamura A, Valdez-Jasso D, Abbasi T, Shioura KM, Sahni S, Reddy V, Sridhar A, Gao H, Torres J, Camp SM, Tang H, Ye SQ, Comhair S, Dweik R, Hassoun P, Yuan JX, Garcia JGN, Machado RF.	4. 巻 135(16)
2. 論文標題 Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Promotes Pulmonary Vascular Remodeling and Is a Therapeutic Target in Pulmonary Arterial Hypertension.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 1532-1546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024557	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 該当する

1. 著者名 山村寿男、山村彩	4. 巻 3(1)
2. 論文標題 肺高血圧症における平滑筋細胞のカルシウムチャネルの種類と役割	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pulmonary Hypertension Update	6. 最初と最後の頁 50-53
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 Yamamura A, Fujitomi E, Ohara N, Tsukamoto K, Sato M, Yamamura H.	4. 巻 810
2. 論文標題 Tadalafil induces antiproliferation, apoptosis, and phosphodiesterase type 5 downregulation in idiopathic pulmonary arterial hypertension in vitro.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 44-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2017.06.010	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 山村彩	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 肺高血圧症におけるカルシウムシグナル	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 139-146
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 Song S, Ayon RJ, Yamamura A, Yamamura H, Dash S, Babicheva A, Tang H, Sun X, Cordery AG, Khalpey Z, Black SM, Desai AA, Rischard F, McDermott KM, Garcia JG, Makino A, Yuan JX.	4. 巻 312(3)
2. 論文標題 Capsaicin-induced Ca ²⁺ Signaling Is Enhanced via Upregulated TRPV1 Channels in Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells From Patients With Idiopathic PAH	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	6. 最初と最後の頁 L309-L325.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajplung.00357.2016.	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 該当する

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Aya Yamamura
2. 発表標題 Vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension: roles of CaSR and PDGF
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 藤原萌園, 山村彩, 鈴木良明, 山村寿男
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症に対するフィンゴリモドの薬効評価
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 山村彩, 高橋理恵, Md Junayed Nayeem, 佐藤元彦
2. 発表標題 肺高血圧症におけるカルシウム感受性受容体とSTATシグナル
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 藤原萌園, 山村彩, 鈴木良明, 山村寿男
2. 発表標題 フィンゴリモドは肺動脈性肺高血圧症リモデリングを抑制する
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 山村彩, Md Junayed Nayeem, 村松洋行, 鈴木進, 渡邊將人, 中村小源太, 吉川和宏, 佐藤元彦
2. 発表標題 前立腺ガンの腫瘍形成におけるVEGF受容体3の病態生理学的意義の解明
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤原萌園, 山村彩, 鈴木良明, 山村寿男
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症の肺血管リモデリングに対するフィンゴリモドの抑制効果
3. 学会等名 第61回 日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川出有希子, 山村彩, 鈴木良明, 山村寿男
2. 発表標題 肺高血圧症のモデルラットにおける週齡差の解析
3. 学会等名 第61回 日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山村 彩、佐藤 元彦
2. 発表標題 肺血管リモデリングにおける増殖因子の役割
3. 学会等名 第61回 日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川出有希子, 山村彩, 鈴木良明, 山村寿男
2. 発表標題 肺高血圧モデルラットの週齡差と病態形成の関連について
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Md Junayed Nayeem, Aya Yamamura, Hiroyuki Muramatsu, Kogenta Nakamura, Motohiko Sato
2. 発表標題 Inhibition of VEGFR3 decreases the tumorigenicity of human prostate cancer cells
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山村彩、Md Junayed Nayeem、高橋理恵、林寿来、佐藤元彦
2. 発表標題 肺高血圧症に関するカルシウム感受性受容体の発現制御機構の解明
3. 学会等名 第29回日本病態生理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aya Yamamura, Md Junayed Nayeem, Rie Takahashi, Abdullah Al Mamun, Hisaki Hayashi, Motohiko Sato
2. 発表標題 PDGF upregulates Ca ²⁺ -sensing receptors via PDGF-STAT signals in pulmonary arterial smooth muscle cells
3. 学会等名 The 50 NIPS International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山村彩, 高橋理恵, Md Junayed Nayeem, 佐藤元彦
2. 発表標題 肺高血圧症におけるPDGF誘発性Ca ²⁺ 感受性受容体の発現増加機構
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 Aya Yamamura and Motohiko Sato
2. 発表標題 Calcium-sensing receptor and PDGF signals on vascular remodeling in pulmonary hypertension
3. 学会等名 9th FAOPS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山村彩, 高橋理恵, Md Junayed Nayeem, 林寿来, 佐藤元彦
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症におけるCa ²⁺ 感受性受容体の発現増加を制御する STATシグナル
3. 学会等名 第66回中部日本生理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山村彩, 高橋理恵, Md Junayed Nayeem, 佐藤元彦
2. 発表標題 肺高血圧症におけるカルシウム感受性受容体の発現制御機構の解明
3. 学会等名 第91回日本薬理学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山村彩, 高橋理恵, 佐藤元彦
2. 発表標題 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
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 山村彩, Md Junayed Nayeem, 高橋理恵, 林寿来, 佐藤元彦
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症におけるPDGF誘発性Ca ²⁺ 感受性受容体の発現制御機構の解明
3. 学会等名 生理学研究所 研究会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aya Yamamura, Rie Takahashi, Hisaki Hayashi, Motohiko Sato
2. 発表標題 Upregulation of Ca ²⁺ -sensing receptors by PDGF signal in idiopathic pulmonary arterial hypertension
3. 学会等名 WCP2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山村 彩、佐藤 元彦
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症とPDGF受容体
3. 学会等名 日本平滑筋学会 若手の会 冬の研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山村彩、林寿来、Abdullah Al Mamun、大原直樹、塚本喜久雄、佐藤元彦
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第27回病態生理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山村彩
2. 発表標題 肺高血圧症の病態分子機構の解明と創薬研究
3. 学会等名 第19回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山村彩、高橋理恵、Abdullah Al Mamun、林寿来、佐藤元彦
2. 発表標題 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
3. 学会等名 生理学研究所研究会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山村彩、高橋理恵、Abdullah Al Mamun、林寿来、佐藤元彦
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第27回日本循環薬理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山村彩、高橋理恵、佐喜眞未帆、林寿来、佐藤元彦
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山村彩、佐藤元彦
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症におけるCa ²⁺ 感受性受容体とPDGFシグナル
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

愛知医科大学医学部 生理学講座
<http://www.aichi-med-u.ac.jp/physio2/>

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
--	---------------------------	-----------------------	----