

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08382

研究課題名（和文）重症難治性喘息への挑戦 抗炎症性脂質メディエーターの作用解析から創薬へ向けた研究

研究課題名（英文）Challenges in Overcoming Severe Asthma -Research of anti-inflammatory lipid mediators toward drug discovery-

研究代表者

久田 剛志（Hisada, Takeshi）

群馬大学・大学院保健学研究科・教授

研究者番号：10344938

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）： 気管支喘息病態の基本は気道の慢性炎症である。近年、吸入ステロイド薬を中心とした治療の進歩により、多くの場合その疾患コントロールが良好になった。しかし、5%程度の患者が重症喘息と呼ばれ、十分な治療を享受できていない現状がある。本研究では炎症収束と抗炎症作用を持つ 3脂肪酸由来の新規の脂質メディエーターである、一連のResolvin（Rv）群の効果を基礎的な実験により確認し、創薬に向けて更なる実験を展開した。その結果、RvE3はマウス喘息モデル実験系で効果を示し、今後の創薬研究に有望であることが示された。また、その抗炎症効果により糖尿病においてはインスリン抵抗性を改善する可能性も示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

3脂肪酸から生成され、炎症収束作用を持つ抗炎症性脂質メディエーター群は、生体が本来持っているホメオスタシス調整機能の一端を担う物質である。その産生低下や機能不全が炎症収束破綻をもたらして喘息発症、増悪などにもつながる可能性がある。この病態の解明と治療への応用を進展させることは、炎症の側面をもつ喘息などのアレルギー疾患全般のみならず糖尿病、動脈硬化、がんなどの疾患に対する治療アプローチとしても応用できる可能性があり有望である。炎症の収束をターゲットとする本研究アプローチは新たな治療法になりうる。また、内在性の炎症収束性物質は安全性も高く、新しいタイプの創薬研究につながる事が期待される。

研究成果の概要（英文）： The basis of bronchial asthma pathogenesis is chronic inflammation of the airways. In recent years, advances in treatment, mainly inhaled corticosteroids, have resulted in good control of the disease in many cases. However, about 5-10% of patients with severe asthma do not receive adequate benefit. In this study, the effects of a series of Resolvin (Rv) compounds, a novel lipid mediator derived from 3 fatty acids with resolution of inflammation and anti-inflammatory properties, were confirmed by basic experiments, and further experiments were conducted for drug discovery. The results showed that RvE3 was effective in an experimental mouse asthma model and is promising for future drug discovery research. The anti-inflammatory effect of RvE3 may also improve insulin resistance in diabetes mellitus.

研究分野：アレルギー学・呼吸器病学

キーワード：気管支喘息 重症喘息 resolvin 3脂肪酸 脂質メディエーター 炎症収束 糖尿病 インスリン抵抗性

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

喘息は気道の慢性炎症性疾患でありステロイド吸入薬によりその治療は大きく進歩した。しかし、5~10%を占める重症喘息患者に対する適切な治療の開発は未だ不十分である。喘息発症・増悪をもたらす病態の解明や新規治療法の開発が待たれる。

$\omega$ 6系脂肪酸に分類されるアラキドン酸からは、プロスタグランジンやロイコトリエンなどの起炎症性脂質メディエーターが産生され、炎症の初期過程において炎症亢進に向けて働く。一方、青魚などに多く含まれる EPA や DHA などの  $\omega$ 3系脂肪酸は、動脈硬化症の改善をもたらすことなど、慢性炎症性疾患に対する効果が期待されるとした多くの疫学的報告がある。 $\omega$ 3系脂肪酸から生成される Resolvin (Rv) などの炎症収束作用を持つ抗炎症性脂質メディエーター群は、生体が本来持っているホメオスタシス調整機能の一端を担う物質である。その産生低下や機能不全が炎症収束破綻をもたらして喘息発症、増悪などにもつながるとする仮説を我々は以前より持っている。この点に関連する病態の解明と治療への応用を進展させることは、炎症の側面をもつアレルギー疾患全般、糖尿病、動脈硬化、がんなどの疾患に対する治療アプローチとしても応用できる可能性がある。我々の研究室では、生体内でより安定かつ強力な Rv 群の各プロドラッグの供与を共同研究者から受けられるため、このプロジェクトを進めることを検討した。

### 2. 研究の目的

重症気管支喘息に対する新たな治療アプローチとなる可能性を秘めた新規抗炎症性脂質メディエーターに関する基礎的検討を行うことを本研究の目的とした。また、生体内でより安定かつ強力な Rv 群の各プロドラッグについて、その効果を確認することによって、創薬に向けてのデータを得ることを目的とした。

### 3. 研究の方法

家ダニ (house dust mite, HDM) は喘息にとって最も重要な抗原であり、Th2 リンパ球を介したアレルギー性炎症を惹起するのみならず、気道上皮細胞を傷害し、IL-33 や TSLP を産生させ、2型自然リンパ球 (ILC2) を介して多量の IL-5 産生を起す自然免疫系の好酸球性気道炎症も惹起することが報告されている。実験に用いるマウスに対して HDM 点鼻投与終了後に Resolvin E 群 (RvE1, RvE2, RvE3) を腹腔内注射により投与し、メサコリンに対する気道過敏性測定、気管支肺胞洗浄液中の炎症性細胞について解析した (図1)。肺胞洗浄液、肺組織の炎症性サイトカインのプロファイルについて評価した。気管支周囲リンパ節 (PBLN) および脾臓組織も採取し、mRNA の発現について解析した。また、HDM 経口投与したマウスの大腿骨と脛骨から採取した骨髄由来樹状細胞 (BMDC) に IL-4 および IL-33 で刺激し IL-23 産生を確認した。RvE1、RvE2、RvE3 を前投与した際の IL-23 産生抑制効果について解析した。In vivo 実験では、HDM によるマウス喘息モデルに対して気道過敏性を測定し各 RvE の効果を評価した。RvE3 の作用に関連する受容体を確認するために、NanoBiT  $\beta$ -arrestin リクルートメントアッセイを行った。

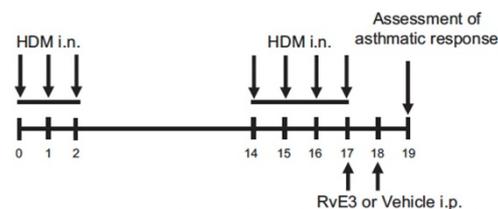


図1. 実験プロトコール

#### 4. 研究成果

RvE1, RvE2, RvE3 が, HDM 感作マウスの IL-4 および IL-33 刺激骨髄由来樹状細胞 (BMDC) に及ぼす影響について検討した。 *in vitro* 実験において, HDM 感作マウスの BMDC を IL-4 および IL-33 で刺激し RvE1, RvE2, RvE3, または vehicle で処理したところ, RvE1, RvE2, および RvE3 は, BMDC からの IL-23 産生を抑制した (図 2)。 *In vivo* では, HDM に感作されたマウスの炎症収束期に RvE3 を投与したところ, 炎症細胞や好酸球の総数が減少し (図 3, 4)、肺胞洗浄液中の IL-23 や IL-17 の濃度が低下し, 肺および気管支周囲リンパ節における IL-23 および IL-17A mRNA の発現が抑制された (図 5, 6)。 また, RvE3 は, HDM 感作マウスの肺の気道過敏性を抑制する結果が得られた (図 7)。 NanoBiT  $\beta$ -arrestin リクルートメントアッセイでは, LTB4 誘導性  $\beta$ -アレスチン 2 の LTB4 受容体 1 (BLT1R) への結合を抑制したことから, RvE3 は BLT1R と拮抗的に相互作用していることがわかった。 これらのことから, RvE3 は BLT1R と拮抗的に相互作用することで, アレルギー性気道炎症の抑制を促進することが示唆された。 RvE3 は, BLT1R の活性と樹状細胞による選択的なサイトカイン放出を制御することによって, アレルギー性気道炎症の収束を促進することが示唆された。 本結果により RvE3 が喘息の治療ターゲットとなる可能性を見いだした。 本研究の成果は文献 (FASEB J. 2019; 33: 12750-12759) に発表した。

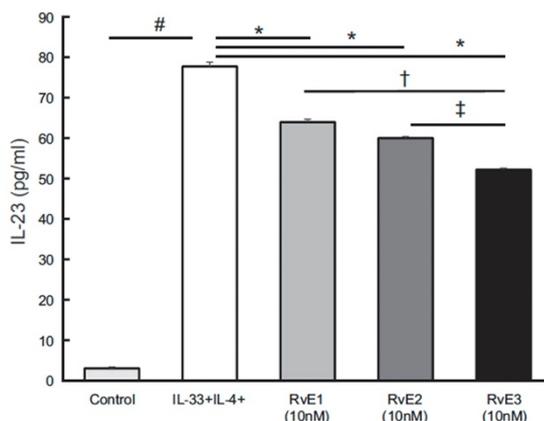


図2. RvE3は、IL-4およびIL-33刺激によるBMDCからのIL-23産生を抑制した

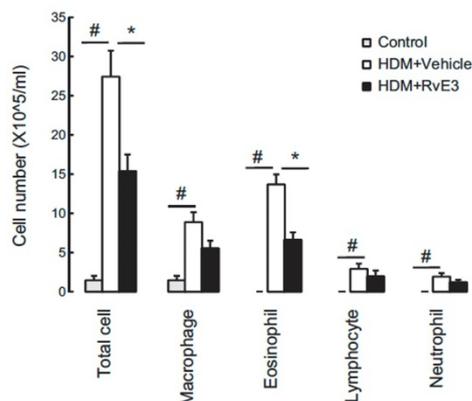


図3. RvE3投与によりBAL液中の総細胞数および好酸球数は減少した

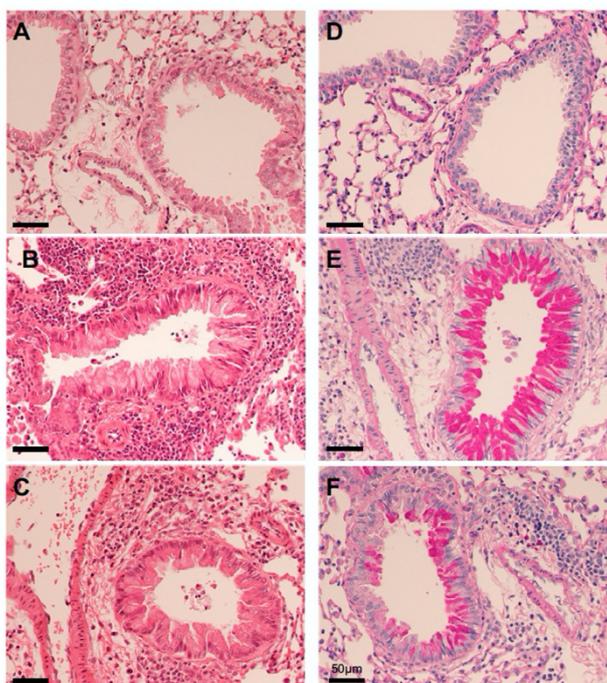


図4. RvE3は肺組織の気道炎症を抑制した  
A~C: H&A染色、D~F: PAS染色  
A, D: コントロールマウス  
B, E: HDM感作+チャレンジマウス  
C, F: RvE3投与群 (HDM感作+チャレンジマウス)

さらに糖尿病におけるインスリン抵抗性に RvE3 が効果的に作用する可能性について、そのメカニズムと合わせて文献 (FASEB J. 2022 ; 36: e22188) に発表した。

今後さらに創薬に向けた研究を進展させるために、より安定で、効果的な Rv 群の精製に関する研究成果を文献 (J Org Chem. 2020; 85: 14190-14200, J Org Chem. 2022; 87: 10501-10508) に発表した。

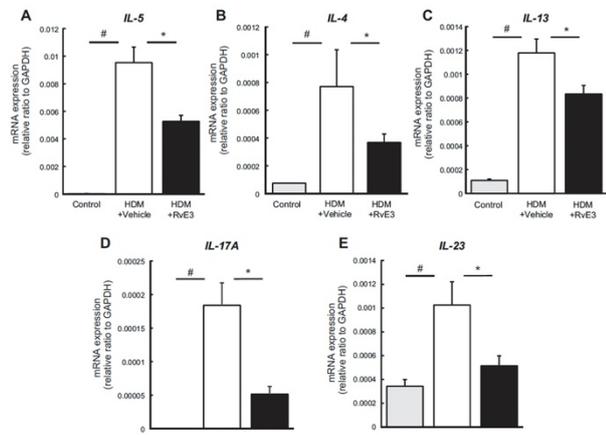


図5. RvE3は肺組織におけるサイトカインmRNA発現を抑制した

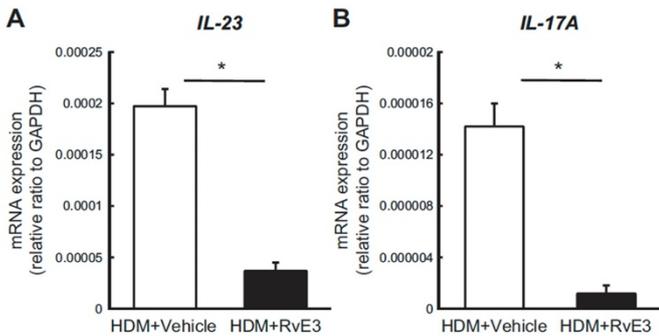


図6. RvE3にはIL-23 (A) およびIL-17A (B) のPBLNsにおけるmRNA発現を抑制した

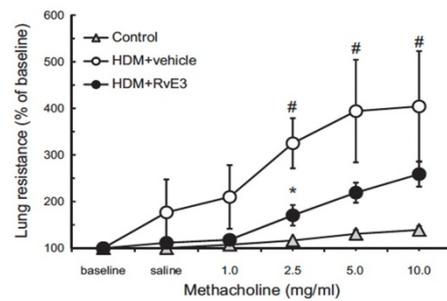


図7. RvE3はHDMにより誘導された気道過敏性を抑制した

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Shimizu Tomohiko, Saito Tsugumichi, Aoki Saito Haruka, Okada Shuichi, Ikeda Hiroyuki, Nakakura Takashi, Fukuda Hayato, Arai Syota, Fujiwara Kouichi, Nakajima Yasuyo, Horiguchi Kazuhiro, Yamada Sayaka, Ishida Emi, Hisada Takeshi, Shuto Satoshi, Yamada Masanobu	4. 巻 36
2. 論文標題 Resolvin E3 ameliorates high fat diet induced insulin resistance via the phosphatidylinositol 3 kinase/Akt signaling pathway in adipocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e22188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202100053R	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 Koga Yasuhiko, Aoki-Saito Haruka, Kamide Yosuke, Sato Makiko, Tsurumaki Hiroaki, Yatomi Masakiyo, Ishizuka Tamotsu, Hisada Takeshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Perspectives on the Efficacy of Benralizumab for Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 865318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.865318	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 Kadowaki Maiko, Sato Koichi, Kamio Hisashi, Kumagai Makoto, Sato Rikishi, Nyui Takafumi, Umeda Yukihiko, Waseda Yuko, Anzai Masaki, Aoki-Saito Haruka, Koga Yasuhiko, Hisada Takeshi, Tomura Hideaki, Okajima Fumikazu, Ishizuka Tamotsu	4. 巻 Volume 14
2. 論文標題 Metal-Stimulated Interleukin-6 Production Through a Proton-Sensing Receptor, Ovarian Cancer G Protein-Coupled Receptor 1, in Human Bronchial Smooth Muscle Cells: A Response Inhibited by Dexamethasone	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Inflammation Research	6. 最初と最後の頁 7021 ~ 7034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JIR.S326964	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 Fukuda Hayato, Ikeda Hiroyuki, Muromoto Ryuta, Hirashima Koki, Ishimura Kohei, Fujiwara Koichi, Aoki-Saito Haruka, Hisada Takeshi, Watanabe Mizuki, Ishihara Jun, Matsuda Tadashi, Shuto Satoshi	4. 巻 85
2. 論文標題 Synthesis of Resolvin E3, a Proresolving Lipid Mediator, and Its Deoxy Derivatives: Identification of 18-Deoxy-resolvin E3 as a Potent Anti-Inflammatory Agent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 14190 ~ 14200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01701	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 Hachisu Yoshimasa, Murata Keisuke, Takei Kousuke, Tsuchiya Takuma, Tsurumaki Hiroaki, Koga Yasuhiko, Horie Takeo, Takise Atsushi, Hisada Takeshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Prognostic nutritional index as a predictor of mortality in nontuberculous mycobacterial lung disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 3101 ~ 3109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd-20-803	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 Sato Makiko, Aoki Saito Haruka, Fukuda Hayato, Ikeda Hiroyuki, Koga Yasuhiko, Yatomi Masakiyo, Tsurumaki Hiroaki, Maeno Toshitaka, Saito Tsugumichi, Nakakura Takashi, Mori Tetsuya, Yanagawa Masataka, Abe Mitsuhiro, Sako Yasushi, Dobashi Kunio, Ishizuka Tamotsu, Yamada Masanobu, Shuto Satoshi, Hisada Takeshi	4. 巻 33
2. 論文標題 Resolvin E3 attenuates allergic airway inflammation via the interleukin 23 interleukin 17A pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 12750 ~ 12759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201900283R	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 Hachisu Yoshimasa, Koga Yasuhiko, Kasama Shu, Kaira Kyoichi, Yatomi Masakiyo, Aoki-Saito Haruka, Tsurumaki Hiroaki, Kamide Yosuke, Sunaga Noriaki, Maeno Toshitaka, Ishizuka Tamotsu, Hisada Takeshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Treatment with Tumor Necrosis Factor- Inhibitors, History of Allergy, and Hypercalcemia Are Risk Factors of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Negative Pulmonary Tuberculosis Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 96 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9010096	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 Takahashi Gen, Kobayashi Hiroyuki, Saito Yasuyuki, Ohsawa Sho, Suzuki Kuniaki, Ishihara Shinichi, Hisada Takeshi	4. 巻 58
2. 論文標題 Bacteriologically Determined <i>De Novo</i> Tuberculosis during Tumor Necrosis Factor-Inhibitor Therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3593 ~ 3596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3054-19	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 Tsurumaki, Matsuyama, Ezawa, Koga, Yatomi, Aoki-Saito, Chikamatsu, Hisada	4. 巻 55
2. 論文標題 Rapid Effect of Benralizumab for Hypereosinophilia in a Case of Severe Asthma with Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 336 ~ 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina55070336	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 Koga Yasuhiko, Hachisu Yoshimasa, Tsurumaki Hiroaki, Yatomi Masakiyo, Kaira Kyoichi, Ohta Shoichiro, Ono Junya, Izuhara Kenji, Dobashi Kunio, Hisada Takeshi	4. 巻 55
2. 論文標題 Pirfenidone Improves Familial Idiopathic Pulmonary Fibrosis without Affecting Serum Periostin Levels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 161 ~ 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina55050161	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 Hachisu Yoshimasa, Murata Keisuke, Takei Kousuke, Tsuchiya Takuma, Tsurumaki Hiroaki, Koga Yasuhiko, Horie Takeo, Takise Atsushi, Hisada Takeshi	4. 巻 55
2. 論文標題 Possible Serological Markers to Predict Mortality in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 132 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina55050132	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 Koga Yasuhiko, Tsurumaki Hiroaki, Aoki-Saito Haruka, Sato Makiko, Yatomi Masakiyo, Takehara Kazutaka, Hisada Takeshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Roles of Cyclic AMP Response Element Binding Activation in the ERK1/2 and p38 MAPK Signalling Pathway in Central Nervous System, Cardiovascular System, Osteoclast Differentiation and Mucin and Cytokine Production	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1346 ~ 1346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20061346	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 Kadowaki Maiko, Yamada Hidenori, Sato Koichi, Shigemi Hiroko, Umeda Yukihiro, Morikawa Miwa, Waseda Yuko, Anzai Masaki, Kamide Yosuke, Aoki-Saito Haruka, Hisada Takeshi, Okajima Fumikazu, Ishizuka Tamotsu	4. 巻 16
2. 論文標題 Extracellular acidification-induced CXCL8 production through a proton-sensing receptor OGR1 in human airway smooth muscle cells: a response inhibited by dexamethasone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Inflammation	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) 10.1186/s12950-019-0207-1	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13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 齋藤 悠, 佐藤 真季子, 古賀 康彦, 矢富 正清, 鶴巻 寛朗, 齋藤 従道, 山口 彩, 山口 公一, 澤田 友里, 原 健一郎, 砂長 則明, 前野 敏孝, 石塚 全, 福田 隼, 周東 智, 久田 剛志
2. 発表標題 Resolvin E3(RvE3)誘導体の生物学的安定性の解析について
3. 学会等名 日本アレルギー学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢富 正清, 古賀 康彦, 齋藤 悠, 佐藤 真季子, 山口 公一, 山口 彩, 鶴巻 寛朗, 原 健一郎, 砂長 則明, 前野 敏孝, 周東 智, 久田 剛志
2. 発表標題 アレルギー性炎症の新規誘導/収束メカニズム Resolvinの線維化増殖因子に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 日本アレルギー学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢富 正清, 古賀 康彦, 齋藤 悠, 佐藤 真季子, 鶴巻 寛朗, 原 健一郎, 砂長 則明, 前野 敏孝, 周東 智, 久田 剛志
2. 発表標題 脂質メディエーターResolvinの抗線維化効果の解析
3. 学会等名 日本呼吸器学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤 悠, 佐藤 真季子, 矢富 正清, 古賀 康彦, 鶴巻 寛朗, 齋藤 従道, 宇野 翔吾, 若松 郁生, 花里 千春, 増田 友美, 澤田 友里, 原 健一郎, 砂長 則明, 前野 敏孝, 周東 智, 久田 剛志
2. 発表標題 ResolvinE3誘導体の樹状細胞に対する抗炎症性作用の解析
3. 学会等名 日本呼吸器学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤 真季子, 齋藤 悠, 鶴巻 寛朗, 矢富 正清, 古賀 康彦, 砂長 則明, 石塚 全, 土橋 邦生, 周東 智, 前野 敏孝, 久田 剛志
2. 発表標題 ResolvinE1,E3のアレルギー性気道炎症に対する効果の検討
3. 学会等名 日本呼吸器学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenichiro Hara, Kouichi Yamaguchi, Masakiyo Yatomi, Hiroaki Tsurumaki, Takeshi Hisada, Toshitaka Maeno
2. 発表標題 Rerationship between interstitial pneumonia related systemic sclerosis and esophageal motility abnormalities
3. 学会等名 European Respiratory Society 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Makiko Sato, Haruka Aoki-Saito, Masakiyo Yatomi, Hiroaki Tsurumaki, Yasuhiko Koga, Noriaki Sunaga, Toshitaka Maeno, Kunio Dobashi, Satoshi Shuto, Masataka Yamada, Takeshi Hisada
2. 発表標題	Resolvin E1 and E3 dampens asthmatic inflammation in a murine model
3. 学会等名	European Respiratory Society 2020 (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Masakiyo Yatomi, Yasuhiko Koga, Haruka Saito, Makiko Sato, Hiroaki Tsurumaki, Kenichiro Hara, Noriaki Sunaga, Toshitaka Maeno, Hiroyuki Ikeda, Hayato Fukuda, Shouta Arai, Koichi Fujiwara, Satoshi Shuto, Takeshi Hisada
2. 発表標題	Resolvin E3 reduces profibrotic factor production from macrophages leading to tissue homeostasis
3. 学会等名	European Respiratory Society 2020 (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Makiko Sato, Haruka Aoki-Saito, Hayato Fukuda, Hiroyuki Ikeda, Yasuhiko Koga, Masakiyo Yatomi, Hiroaki Tsurumaki, Kazutaka Takehara, Takashi Nakakura, Tetsuya Mori, Tsugumichi Saito, Kunio Dobashi, Masanobu Yamada, Satoshi Shuto, Takeshi Hisada
2. 発表標題	Resolvin E3 dampens asthmatic inflammation in a murine model through IL-23 pathway
3. 学会等名	European Respiratory Society 2019, Madrid, Spain (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Hiroaki Tsurumaki, Haruka Saito-Aoki, Chihiro Mogi, Koichi Sato, Takashi Nakakura, Yasuhiko Koga, Masakiyo Yatomi, Makiko Sato, Toshitaka Maeno, Kunio Dobashi, Fumikazu Okajima, Takeshi Hisada
2. 発表標題	T cell death associated gene 8 mediates MUC5AC expression in acidic conditions
3. 学会等名	European Respiratory Society 2019, Madrid, Spain (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 Makiko Sato, Haruka Aoki-Saito, Hayato Fukuda, Hiroyuki Ikeda, Yasuhiko Koga, Masakiyo Yatomi, Hiroaki Tsurumaki, Yoshimasa Hachisu, Takashi Nakakura, Tetsuya Mori, Kunio Dobashi, Masanobu Yamada, Satoshi Shuto, Takeshi Hisada
2. 発表標題 Resolvin E3 attenuates House Dust Mite (HDM) -induced asthmatic inflammation in a murine model
3. 学会等名 European Respiratory Society 2018, Paris, France (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masakiyo Yatomi, Takeshi Hisada, Yoshimasa Hachisu, Yusuke Tsukagoshi, Norimitsu Kasahara, Makiko Sato, Hiroaki Tsurumaki, Haruka Saito, Kenichiro Hara, Yasuhiko Koga, Noriaki Sunaga, Toshitaka Maeno, Kunio Dobashi
2. 発表標題 17(R)-resolvinD1 mediates a pathway involving the transcription factor c-Fos to reduce bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice.
3. 学会等名 European Respiratory Society 2018, Paris, France (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makiko Sato*, Haruka Aoki-Saito, Hayato Fukuda, Yasuhiko Koga, Masakiyo Yatomi, Hiroaki Tsurumaki, Takashi Nakakura, Masanobu Yamada, Satoshi Shuto, Takeshi Hisada
2. 発表標題 Resolvin E3 attenuates asthmatic inflammation in a murine model of House Dust Mite (HDM) -induced airway inflammation
3. 学会等名 Asia Pacific Society of Respiriology 2018, Taipei, Taiwan (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究協力者	周東 智  (Shuto Satoshi)	北海道大学・大学院薬学研究院・教授    (10101)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	齋藤 青木 悠 (Aoki-Saito Haruka)  (80447268)	群馬大学・医学部附属病院・助教  (12301)	
研究協力者	佐藤 真季子 (Sato Makiko)	群馬大学・医学部附属病院・医員  (12301)	
研究協力者	古賀 康彦 (Koga Yasuhiko)	群馬大学・医学部附属病院・助教  (12301)	
研究協力者	矢富 正清 (Yatomi Masakiyo)	群馬大学・医学部附属病院・助教  (12301)	
研究協力者	鶴巻 寛朗 (Tsurumaki Hiroaki)	群馬大学・医学部附属病院・助教  (12301)	
研究協力者	齋藤 従道 (Saito Tsugumichi)	群馬大学・医学部附属病院・助教  (12301)	
研究協力者	石塚 全 (Ishizuka Tamotsu)  (50302477)	福井大学・学術研究院医学系部門 医学領域・教授  (13401)	

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------