

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：35307

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14969

研究課題名(和文) AGEsによるサイトカイントラッピングを基盤とした慢性炎症誘導メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the pathogenic mechanism of chronic inflammation based on AGE-induced cytokine trapping

研究代表者

渡邊 政博 (Watanabe, Masahiro)

就実大学・薬学部・講師

研究者番号：10758246

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：加齢や生活習慣が要因となって発症すると考えられているメタボリックシンドローム等の発症メカニズムが未解明の成因に慢性炎症が関与している可能性が示唆されている。我々は、慢性炎症の要因として生体内で生成・蓄積した終末糖化産物(AGEs)に注目しており、これまでにAGEsが炎症を誘導するサイトカイン類と結合することにより、その作用に影響を与える現象(AGEsによるサイトカイントラッピング)を見出した。本研究では、(1)この現象のメカニズム解明に寄与する細胞解析系の構築、(2)この現象に関与する新たなサイトカイン類の発見、(3)発見したサイトカイン類の作用をAGEsが促進する現象の発見に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において構築した、AGEsによるサイトカイントラッピングの解析系は、本現象のメカニズム解析のみならず、阻害薬探索等にも応用できる可能性が考えられる。また、本研究では、AGEsと相互作用する可能性を有する新規サイトカイン類を複数見出すことに成功している。今後、これらのサイトカイン類の機能にAGEsが与える影響を解析することにより、生体内におけるAGEsの新規作用メカニズムとしてサイトカイントラッピングという現象を位置づけるための手がかりが得られると考える。さらに、これらの解析結果は、慢性炎症が基盤となる病態の新規治療法の開発に寄与することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：It has been suggested that chronic inflammation may be involved in the pathogenesis of metabolic syndrome, which is thought to be caused by aging and lifestyle. As the cause of chronic inflammation, we have focused on advanced glycation end products (AGEs) generated and accumulated in vivo, and have found that AGEs bind to proinflammatory cytokines, that affect their effects (AGE-induced cytokine trapping). In the present study, we succeeded in (1) constructing a cell analysis system that contributes to the elucidation of the mechanism of cytokine trapping, (2) identifying novel cytokines involved in this phenomenon, and (3) discovering that AGEs activate the action of the identified cytokine.

研究分野：医療薬学

キーワード：終末糖化産物 AGEs 炎症性サイトカイン 相互作用 慢性炎症

1. 研究開始当初の背景

本邦は世界に類をみない高齢人口の増大局面を迎えている。また同時に進行してきた少子化の影響が加わるにより、将来的に現在の社会機能を維持することすら困難となることが予想されている。この状況下において、持続可能な社会を構築するための方策として、「心身ともに自立し、健康的に生活できる期間」と定義される健康寿命を延伸することにより生産年齢人口の減少を補うとともに、社会保障費の増大を抑制することが提言されている。これを実現するためには、健康寿命の短縮につながる糖尿病や脳・心血管疾患などのメタボリックシンドローム関連疾患が生じるメカニズムを解明し、治療戦略を構築することが必要と考えられる。

最近の研究により、これらの疾患は非感染性の炎症反応の持続的な活性化(慢性炎症)によって引き起こされる慢性炎症性疾患であることが示唆されている。既知の慢性炎症性疾患では、複数の炎症性サイトカインがポジティブフィードバックの回路を形成し、「炎症反応の持続的な活性化」が生じていることが見出されている[1]。この持続的な炎症反応によるダメージの蓄積が、細胞や組織の機能不全を引き起こし、疾患の成立に至ると考えられている。

このように、「どのようにして慢性炎症性疾患が成立するのか」については部分的に解明が進みつつある。その一方で、「なぜ慢性炎症が生じるのか」は未解明であるため、慢性炎症性疾患の全容の解明や根治的な治療法の開発が妨げられている。

我々は、慢性炎症の引き金を引く分子の候補として、終末糖化産物(Advanced glycation endproducts, AGEs)に注目している。AGEsは、グルコースなどの還元糖とアミノ基を有する分子が非酵素的に結合することによって生じる複合分子である。AGEsの存在は古くから認識されており、主に食品の褐変現象の要因として認識されてきた。一方で、近年になってAGEsが生体内でも生成していることが報告された[2, 3]。糖尿病の検査に用いられるヘモグロビン A1cはその一例である。生体内におけるAGEsの産生は、メタボリックシンドロームの背景とされる加齢による酸化ストレスや高血糖の持続により増加し、蓄積量が増大する[4]。さらにその後、AGEsの生体内における受容体としてReceptor for AGEs (RAGE)が発見された。AGEsによるRAGE刺激は、炎症性サイトカインの産生を誘導することが示唆されている[5, 6]。このことからAGEsは、新たな内因性の起炎分子として認識されつつある。これらの知見は、加齢や高血糖により生体内に蓄積したAGEsが起点となり、「炎症反応の持続的な活性化」をみちびき、慢性炎症の成立につながる可能性を示している。

2. 研究の目的

AGEsが慢性炎症の起点となることを示すためには、AGEsと「炎症反応の持続的な活性化」を結びつけるメカニズムを解明することが最も重要である。AGEsによる炎症性サイトカインの産生誘導は、受容体であるRAGEを介して生じることが示されている。このイベントはToll様受容体を介した感染性の炎症反応(「急性」炎症)と類似しており、AGEs-RAGE系が「慢性」炎症を引き起こす特異的なメカニズムは見出されていない。従って、AGEsが起点となる炎症反応が慢性炎症へと進展するのであれば、AGEs-RAGE系以外の未知のメカニズムが寄与している可能性が高い。

最近になって我々は、直接的な結合を介してAGEsが特定の炎症性サイトカインの作用を変化させる現象(AGEsによるサイトカイントラッピング)を見出した[7-9]。この現象は、炎症性サイトカインの作用バランスを乱し、「炎症反応の持続的な活性化」を引き起こす要因となる可能性が考えられる。本研究では、この仮説に基づいて「なぜ慢性炎症が生じるのか」の解明を目指した。

3. 研究の方法

(1) AGEsによるサイトカイントラッピングが炎症反応に与える影響を解析するためのプラットフォームの構築

AGEsによるサイトカイントラッピングを細胞系を用いて解析するためには、AGEsそのものが細胞に対して与える影響が除外された細胞系を用いることが望ましい。そこで、ゲノム編集により、AGEsの受容体と考えられている分子を欠損させた細胞の構築を試みた。

(2) AGEsと相互作用するサイトカイン類の網羅的スクリーニング

我々は、AGEsによるサイトカイントラッピングは、AGEsとサイトカイン類の相互作用を基盤として成立すると考えている。そこで、AGEsをプローブとしたプロテインアレイ解析を行い、AGEsと結合する新規分子の探索を試みた。

(3) 新規AGEs結合分子の機能解析

プロテインアレイ解析により見出した新規AGEs結合分子について、AGEsの共存が分子の作用に与える影響の解析を行った。

4. 研究成果

(1) AGEs によるサイトカイントラッピングが炎症反応に与える影響を解析するためのプラットフォームの構築[10]

AGEs とサイトカイン類の結合が炎症反応に与える影響を解析する上で、炎症性サイトカインの刺激に応答する免疫担当細胞モデル (RAW264.7) を利用することが有用であると考えられる。一方で、この細胞は AGEs の受容体である RAGE を発現しているため、解析を行う上で AGEs-RAGE 系の影響を無視できない。また、RAGE 以外にも TOLL 様受容体が AGEs の受容体として機能する可能性が報告されているため、これらの受容体の影響も考慮する必要がある。そこで、CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集によりこれらの受容体遺伝子を破壊した細胞を作製し、AGEs 刺激に対する応答性を検討した。検討の結果、AGEs によって誘導される炎症反応は、TOLL 様受容体 2 および 4 (TLR2, 4) を欠損させた細胞においてほぼ完全に抑制されることが示された。一方で、RAGE のみを欠損させた細胞では、炎症反応の抑制は限定的であることが示された。これらの知見は、AGEs 刺激が RAW264.7 細胞に与える影響に TLRs が大きく寄与していることを示唆している。また、当該細胞では RAGE の発現レベルが低いことが示唆されており、これが RAGE 欠損の影響が小さく現れた原因である可能性が考えられる。このことから、本研究の結果のみから AGEs の作用に RAGE が関与しないと結論づけることは難しいと考えられる。以上より、AGEs によるサイトカイントラッピングを解析する系としては、TLR2, 4 および RAGE の全てを欠損させた細胞を用いることが望ましいと考えられた。

(2) AGEs と相互作用するサイトカイン類の網羅的スクリーニング[11]

これまでの検討により、AGEs と相互作用するサイトカイン類として、tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) および interleukin-8 (IL-8) を見出している[7]。本研究では、サイトカイン類を搭載したプロテインアレイに対して蛍光標識した AGEs をプローブとして用いることにより、AGEs と相互作用する新規分子の検出を試みた。その結果、複数の AGEs と相互作用する分子候補と相互作用しない分子候補を見出すことに成功した。相互作用する分子候補リストには TWEAK と IL-8 が含まれており、相互作用しない分子候補リストには、過去の検討において AGEs と相互作用しないことを見出している tumor necrosis factor- (TNF-) が含まれていた。このように、別の手法により見出された相互作用の有無が、プロテインアレイ解析の結果と一致していたことから、今回得られた分子リストの精度は高いと考えられた。さらに、AGEs と相互作用する分子候補についての解析を進めるために、リコンビナントタンパク質の発現系とその精製手法の構築を行った。タンパク質の大量発現系としては、大腸菌発現系を用いるのが最も簡便であり、過去に我々もその利用を検討していた。しかしながら、大腸菌は AGEs の受容体のひとつである可能性がある TLR4 のリガンドである lipopolysaccharide (LPS) を産生する。大腸菌発現系により得たりコンビナントタンパク質から LPS を除去する手法が複数報告されていることから、これらの手法の適用を検討したものの、下流の解析に影響を与えないレベルまで LPS の混入を除去することは困難であることが判明した。このことから、LPS を産生しない昆虫細胞を用いたりコンビナントタンパク質の発現系の導入を試みた。実験に使用する器具等についても LPS を除去する処理の検討、昆虫細胞に感染させるリコンビナントバキュロウイルスの力価測定手法の検討、発現させたタンパク質の精製手法の検討等を行った結果、His タグを付加した形でタンパク質を発現・精製する系を確立することに成功した。

(3) 新規 AGEs 結合分子の機能解析[11]

プロテインアレイ解析において解析対象となった分子のうち、AGEs との相互作用が最も強い分子として High mobility group box-1 (HMGB1) が見出された。HMGB1 は、AGEs と類似したメカニズムにより起炎分子として作用する damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs) の代表例である。はじめに、アレイ解析の結果を検証するために、リコンビナント分子を用いた Native PAGE 解析を行ったところ、HMGB1 と AGEs が相互作用することが確認された。続いて、この相互作用が各分子の作用に与える影響を検討するために、外来性の起炎分子である LPS、HMGB1、AGEs の 3 者をマクロファージのモデル細胞である RAW264.7 に与え、炎症性サイトカイン TNF- の発現レベルを指標として細胞応答を評価した。その結果、それぞれ単独では細胞応答を引き起こさない量の各分子を同時に細胞に与えると、細胞応答が強く誘導されることを見出した。また、本研究の初年度に構築した受容体欠損細胞を用いて、この現象の責任受容体を探索したところ、TLR4 と RAGE が関与していることを見出した。以上の結果は、AGEs によるサイトカイントラッピングにより HMGB1 の作用である炎症の誘導が促進されたことを示唆していると考えられた。このことは、AGEs によるサイトカイントラッピングが、HMGB1 等の DAMPs が誘導する炎症性疾患の増悪化に寄与する可能性を示唆している。今後、本現象の病態生理学的な意義についてさらに検討を行うことを計画している。

< 引用文献 >

- [1] Ogura H, Murakami M, Okuyama Y, Tsuruoka M, Kitabayashi C, Kanamoto M, Nishihara M, Iwakura Y, Hirano T. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity*. 2008 29(4):628-36.
- [2] Monnier VM, Cerami A. Nonenzymatic browning in vivo: possible process for aging of

long-lived proteins. *Science*. 1981 211(4481)491-3.

[3] Henning C, Smuda M, Girndt M, Ulrich C, Glomb MA. Molecular basis of maillard amide-advanced glycation end product (AGE) formation in vivo. *J Biol Chem*. 2011 286(52):44350-6.

[4] Kaji Y, Usui T, Oshika T, Matsubara M, Yamashita H, Araie M, Murata T, Ishibashi T, Nagai R, Horiuchi S, Amano S. Advanced glycation end products in diabetic corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 41(2)362-8.

[5] Mori S, Watanabe M, Toyomura T. Pathophysiological roles of pattern recognition receptors as sensors in innate immunity. *Shujitsu Univ J Pharm Sci*. 2016 3(1)9-15.

[6] Xie J, Méndez JD, Méndez-Valenzuela V, Aguilar-Hernández MM. Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *Cell Signal*. 2013 25(11)2185-97.

[7] Watanabe M, Toyomura T, Wake H, Liu K, Teshigawara K, Takahashi H, Nishibori M, Mori S. Advanced Glycation End Products Attenuate the Function of Tumor Necrosis Factor-like Weak Inducer of Apoptosis to Regulate the Inflammatory Response. *Mol Cell Biochem*. 2017 434(1)153-62.

[8] Watanabe M, Toyomura T, Wake H, Liu K, Teshigawara K, Takahashi H, Nishibori M, Mori S. The C-terminal region of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis is required for interaction with advanced glycation end products. *Biotechnol Appl Biochem*. 2019 66(2)254-60.

[9] Watanabe M. Towards Understanding the Pathophysiological Significance of Cytokine Trapping Mediated by Advanced Glycation End Products. *Yakugaku Zasshi*. 2020 140(11)1335-41.

[10] Watanabe M, Toyomura T, Wake H, Liu K, Teshigawara K, Takahashi H, Nishibori M, Mori S. Differential contribution of possible pattern-recognition receptors to advanced glycation end product-induced cellular responses in macrophage-like RAW264.7 cells. *Biotechnol Appl Biochem*. 2020 67(2)265-72.

[11] Watanabe M, Toyomura T, Tomiyama M, Wake H, Liu K, Teshigawara K, Takahashi H, Nishibori M, Mori S. Advanced glycation end products (AGEs) synergistically potentiated the proinflammatory action of lipopolysaccharide (LPS) and high mobility group box-1 (HMGB1) through their direct interactions. *Mol Biol Rep*. 2020 47(9)7153-9.

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Watanabe Masahiro, Toyomura Takao, Tomiyama Mayuko, Wake Hidenori, Liu Keyue, Teshigawara Kiyoshi, Takahashi Hideo, Nishibori Masahiro, Mori Shuji	4. 巻 47
2. 論文標題 Advanced glycation end products (AGEs) synergistically potentiated the proinflammatory action of lipopolysaccharide (LPS) and high mobility group box-1 (HMGB1) through their direct interactions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Biology Reports	6. 最初と最後の頁 7153 ~ 7159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-020-05783-y	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 Watanabe Masahiro	4. 巻 140
2. 論文標題 Towards Understanding the Pathophysiological Significance of Cytokine Trapping Mediated by Advanced Glycation End Products	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1335 ~ 1341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.20-00154	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 豊村隆男, 渡邊政博, 森秀治	4. 巻 8
2. 論文標題 終末糖化産物AGEsは、IL-17A共存下において破骨細胞の分化を亢進する。	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 就実大学薬学雑誌	6. 最初と最後の頁 46-54
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 渡邊政博, 豊村隆男, 森秀治	4. 巻 8
2. 論文標題 グルタチオンS-トランスフェラーゼとグルタチオンとの相互作用をモデルとした示差走査蛍光定量法による分子間相互作用の解析に関する検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 就実大学薬学雑誌	6. 最初と最後の頁 85-91
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 Watanabe Masahiro, Toyomura Takao, Wake Hidenori, Liu Keyue, Teshigawara Kiyoshi, Takahashi Hideo, Nishibori Masahiro, Mori Shuji	4. 巻 -
2. 論文標題 Differential contribution of possible pattern recognition receptors to advanced glycation end product-induced cellular responses in macrophage like RAW264.7 cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biotechnology and Applied Biochemistry	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) 10.1002/bab.1843	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 豊村隆男, 渡邊政博, 森秀治	4. 巻 7
2. 論文標題 AGEs-RAGE系によるがん発症リスクと新規治療戦略	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 就実大学薬学雑誌	6. 最初と最後の頁 19-27
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 Watanabe Masahiro, Toyomura Takao, Wake Hidenori, Liu Keyue, Teshigawara Kiyoshi, Takahashi Hideo, Nishibori Masahiro, Mori Shuji	4. 巻 66
2. 論文標題 The C terminal region of tumor necrosis factor like weak inducer of apoptosis is required for interaction with advanced glycation end products	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biotechnology and Applied Biochemistry	6. 最初と最後の頁 254 ~ 260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bab.1706	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20件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 渡邊政博, 豊村隆男, 和氣秀徳, 劉克約, 勅使川原匡, 高橋英夫, 西堀正洋, 森秀治
2. 発表標題 AGEsとの複合体形成によるDAMPsの作用変化
3. 学会等名 第59回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊政博, 豊村隆男, 和氣秀徳, 劉克約, 勅使川原匡, 高橋英夫, 西堀正洋, 森秀治
2. 発表標題 新規AGEs結合分子AGE-BP2の作用の検討
3. 学会等名 第138回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森秀治, 渡邊政博, 和氣秀徳, 劉克約, 勅使川原匡, 高橋英夫, 西堀正洋, 豊村隆男
2. 発表標題 AGEs結合因子の単離とAGEs-RAGE結合抑制領域の同定
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森秀治, 渡邊政博, 和氣秀徳, 劉克約, 勅使川原匡, 高橋英夫, 西堀正洋, 豊村隆男
2. 発表標題 AGEs結合因子の単離と受容体遮断領域の探索研究
3. 学会等名 第41回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊政博, 豊村隆男, 和氣秀徳, 劉克約, 勅使川原匡, 高橋英夫, 西堀正洋, 森秀治
2. 発表標題 AGEsの共存がDAMPsの作用に与える影響の検討
3. 学会等名 第137回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森秀治, 渡邊政博, 和氣秀徳, 劉克約, 勅使川原匡, 高橋英夫, 西堀正洋, 豊村隆男
2. 発表標題 AGEs結合因子の探索と結合遮断ペプチドの同定
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 森秀治, 渡邊政博, 和氣秀徳, 勅使川原匡, 劉克約, 高橋英夫, 西堀正洋, 豊村隆男
2. 発表標題 AGEs結合因子の分子同定と炎症性サイトカイン発現応答への影響
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊政博, 豊村隆男, 和氣秀徳, 劉克約, 勅使川原匡, 高橋英夫, 西堀正洋, 森秀治
2. 発表標題 AGEs と炎症関連分子の共存が炎症反応に与える変化の検討
3. 学会等名 第136回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊政博
2. 発表標題 終末糖化産物によるサイトカイン捕捉機構の同定と病態生理学的意義の解明
3. 学会等名 第58回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊政博, 豊村隆男, 和氣秀徳, 劉克約, 勅使川原匡, 高橋英夫, 西堀正洋, 森秀治
2. 発表標題 AGEsとDAMPsの協調作用の検討
3. 学会等名 第58回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mori S, Watanabe M, Wake H, Teshigawara K, Liu K, Takahashi H, Nishibori M, Toyomura T
2. 発表標題 Advanced glycation end products interact with lactoferrin, and change the lactoferrin- stimulated proinflammatory cytokine response
3. 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森秀治, 渡邊政博, 和氣秀徳, 勅使川原匡, 劉克約, 高橋英夫, 西堀正洋, 豊村隆男
2. 発表標題 AGEs - Lf相互作用に基づく炎症性サイトカイン応答の変化
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊政博, 豊村隆男, 和氣秀徳, 劉克約, 勅使川原匡, 高橋英夫, 西堀正洋, 森秀治
2. 発表標題 新規AGEs結合分子の性状の解析
3. 学会等名 第31回創薬・薬理フォーラム岡山
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森秀治, 渡邊政博, 和氣秀徳, 劉克約, 勅使川原匡, 高橋英夫, 西堀正洋, 豊村隆男
2. 発表標題 AGEs結合因子としてのLfの同定とマクロファージTNF- 発現応答変化
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊政博, 豊村隆男, 和氣秀徳, 劉克約, 勅使川原匡, 高橋英夫, 西堀正洋, 森秀治
2. 発表標題 炎症誘発活性を有する新規AGEs結合分子の同定
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊政博, 豊村隆男, 和氣秀徳, 劉克約, 勅使川原匡, 高橋英夫, 西堀正洋, 森秀治
2. 発表標題 遺伝子改変細胞を用いたDAMPs分子の作用メカニズム解析
3. 学会等名 第133回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊政博, 豊村隆男, 和氣秀徳, 劉克約, 勅使川原匡, 高橋英夫, 西堀正洋, 森秀治
2. 発表標題 DAMPs受容体欠損細胞の作製とその性状の評価
3. 学会等名 第29回創薬・薬理フォーラム岡山
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊政博, 豊村隆男, 和氣秀徳, 劉克約, 勅使川原匡, 高橋英夫, 西堀正洋, 森秀治
2. 発表標題 受容体欠損細胞を用いたDAMPs分子の機能解析
3. 学会等名 第57回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊政博, 豊村隆男, 和氣秀徳, 劉克約, 勅使川原匡, 高橋英夫, 西堀正洋, 森秀治
2. 発表標題 AGEsがラクトフェリンの作用に与える影響の解析
3. 学会等名 第134回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊政博, 豊村隆男, 和氣秀徳, 劉克約, 勅使川原匡, 高橋英夫, 西堀正洋, 森秀治
2. 発表標題 AGEs共存による起炎分子としてのラクトフェリンの作用の変化
3. 学会等名 第30回創薬・薬理フォーラム岡山
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 日本ラクトフェリン学会第8回学術集会実行委員会	4. 発行年 2019年
2. 出版社 アイ・ケイコーポレーション	5. 総ページ数 130
3. 書名 ラクトフェリン2019	

〔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	森 秀治 (Mori Shuji)	就実大学・薬学部・教授 (35307)	
研究協力者	豊村 隆男 (Toyomura Takao)	就実大学・薬学部・講師 (35307)	

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