

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09250

研究課題名(和文)急性下肢循環障害におけるmPGES-1/PGE2の虚血改善メカニズムの解明

研究課題名(英文) Microsomal Prostaglandin E Synthase-1/PGE2 axis induces recovery from ischemia via recruitment of regulatory Tregs

研究代表者

天野 英樹 (Amano, Hideki)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：60296481

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)：血管新生には様々な免疫細胞が関与する。申請者は自己免疫寛容に関与する制御性T細胞(Treg)に着目しそれがmPGES-1/PGE2の虚血改善に関与するか否か急性下肢循環障害モデルを用いて研究を行った。PGE2が生成されないmPGES-1欠損マウス(mPGES-1KO)と野生型マウス(WT)を用いて比較検討を行った。mPGES-1KOはWTと比較し有意に虚血の改善の遅延を認めまた虚血筋組織に集積するTregの数の低下を認めた。以上の結果よりmPGES-1/PGE2は虚血部位にTregsを集積することで虚血を改善することが示唆された。PGE2が虚血改善の有効な治療薬になる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

飲食の欧米化や高齢化により虚血性心疾患や末梢動脈疾患の患者が増加している。これらに対する経皮的動脈形成術やバイパス術などが確立されているが、中には治療困難例があり、血管新生療法が注目されている。今回、申請者の研究はmPGES-1/PGE2経路を介した虚血改善に制御性T細胞の関与を明らかにした。虚血筋組織周囲へのPGE2及び制御性T細胞の局所投与が虚血性心疾患や閉塞性動脈硬化症の治療薬の開発につながる可能性がある。今後治療薬につながるようより詳細なメカニズムの検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：It is well known that immune cells play important role in angiogenesis in ischemic tissues. Recently, we revealed that COX-2-derived PGE2 induces granulation formation by promoting accumulation of regulatory T cell(Tregs). This result prompted us to evaluate the precise mechanism of recovery from ischaemia with respect to the mPGES-1/PGE2 axis, especially by focusing on Tregs in ischemic hind limb model. Compared to wild-type mice(WT), recovery from ischaemia was suppressed in microsomal prostaglandin E synthase-1-deficient mice (mPges-1^{-/-}). The number of accumulated Tregs in ischaemic muscle tissue was decreased in mPges-1^{-/-} mice compared with that in WT mice. The number of accumulated Tregs and blood flow recovery were suppressed when Tregs were depleted by injecting antibody against FR 4 in WT mice but not in mPges-1^{-/-} mice. These findings suggested that mPGES-1/PGE2 induced neovascularization from ischaemia by promoting the accumulation of Tregs.

研究分野：薬理学、循環薬理学、脂質mediator

キーワード：虚血改善 PGE2 mPGES-1 制御性T細胞 TGF-beta

1. 研究開始当初の背景

飲食の欧米化・高齢化により虚血性心疾患や末梢動脈疾患の患者が増加している。これらに対する経皮的動脈形成術やバイパス術などの血行再建治療体系が確立されているが、中には治療困難例があり、血管新生療法が注目されている。我々は骨髄由来の単球及び血小板が虚血改善に関与していることを見出した。炎症惹起物質であるプロスタグランジン

E_2 (Prostaglandin E_2 : PGE₂) はアラキドン酸代謝物 (Arachidonic Acid: AA) で Cyclooxygenase (COX)-1 及び COX-2 により生成される。COX-1 は構成的酵素で全ての組織で発現を認め、COX-2 は炎症、癌などの病的状態で誘導される。腫瘍組織での COX-2 や PGE₂ の発現が予後と相関関係が認められ、これらが癌の浸潤、発育に関与していることが報告された (Kauppl et al Lancet 2007)。PGE₂ の産生を抑制する COX-2 阻害薬は大腸癌の再発予防に使用されていたが、むしろ血栓の形成を促し虚血性心疾患の発生増加を認め中止になった。この結果から COX-2/PGE₂ がむしろ虚血状態を予防するいわゆる臓器保護に関連性があると考えられてきた。

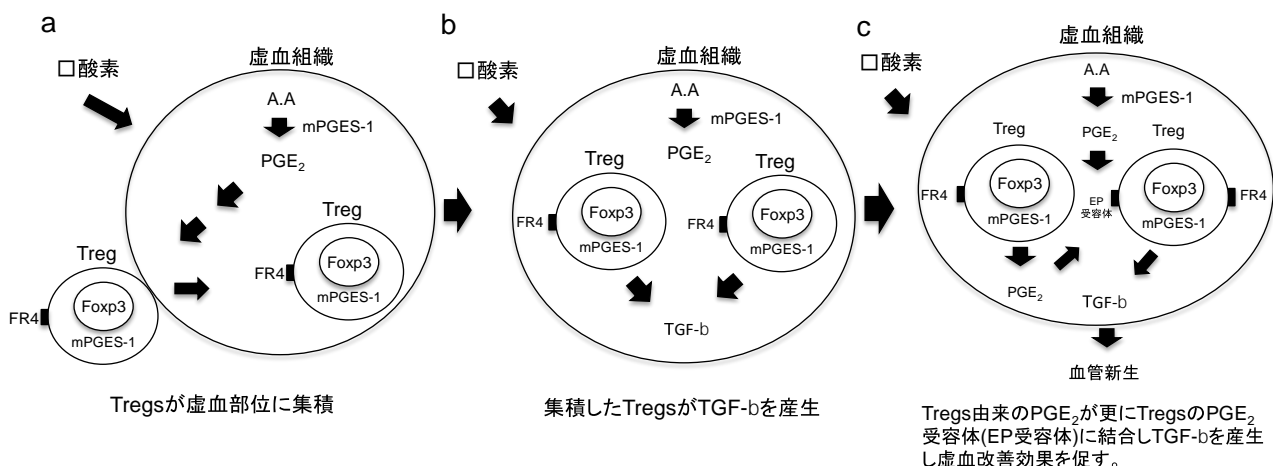
PGE₂ は血管新生促進因子の一つであるが、虚血状態からの改善効果を血管新生の観点から検討した報告例は少なく未だ詳細な機序は不明である。昨今、進行癌組織の新生血管周囲に自己組織の攻撃を行わないいわゆる免疫寛容に関与する Tregs の浸潤を認め、Tregs の集積と血管新生が患者予後と関連性があると考えられた。我々も創傷治療モデルにて新生血管周囲に集積を認め、それが mPGES-1/PGE₂ 経路に依存的であることを突き詰めた (Hyodo et al In vivo 2022)。急性循環障害の改善に mPGES-1/PGE₂ と Tregs が関与しているのか？ Tregs に虚血改善効果があるのか？この疑問が明らかになれば、新たな治療方法が見出す可能性がある。本研究はこの成果をさらに発展させ新生血管周囲に認められる制御性 T 細胞 (regulatory T cells: Tregs) に着目した。PGE₂ は炎症を始め様々な病態に関与するが Tregs の分化にも関与する。そこで申請者は PGE₂ を介した虚血改善に Tregs の関与を解明することにした。本研究の成果は新たな虚血性心疾患や閉塞性動脈硬化症の治療薬の開発につながる可能性がある。

2. 研究の目的

急性循環障害の改善に mPGES-1/PGE₂ と Tregs が関与しているのか？ Tregs に虚血改善効果があるのか？この疑問が明らかになれば、新たな治療方法が見出す可能性がある。

本研究の目的は新規治療の開発、即ち①mPGES-1 の局所投与による治療②Tregs の細胞治療の可能性③選択的 EP アゴニストの局所投与による治療である。mPGES-1/PGE₂ による Tregs 集積が血管新生を増強するか否かを解明することは急性循環障害の虚血改善において非常に重要である。目的を実現するために以下に記したことを明らかにして行くことにした。

- a. 下肢虚血後に虚血筋組織由来の PGE₂ が虚血部へ Tregs の集積を誘導するのか？
- b. 集積した Tregs は Tregs の活性化因子及び血管新生促進因子である TGF-β を産生するか？
- c. 集積した Tregs 由来の PGE₂ が更に Tregs 上の PGE₂ 受容体 (EP 受容体) に結合し TGF-β を産生し血管新生の形成を誘導し虚血改善効果を促すか (下図) を解明することにした。



3. 研究の方法

今回の研究は理学部の江島教授、医療衛生学部の北里教授と共同研究である。2019年から22年にかけて以下に記した方法で研究を行った。

a)2019 年度

虚血改善における mPGES-1/PGE₂ の検討

1. 急性下肢循環モデルの作成 (天野英樹)

mPGES-1KO 及び WT を麻酔下で右大腿動脈を露出し、結紮・切離し作成した。

2. 下肢の虚血改善効果の評価 (天野英樹)

①右下肢の虚血改善効果：虚血改善効果は以下の式で算出した。

下肢血流比=右下肢血流量/左の下肢血流量

②新生血管の評価：血管内皮特異的のマーカーである CD31 に対する免疫組織化学を行った。

虚血筋組織で CD31 陽性の細胞数を NIH image ソフトを用いて計算した。

3. mPGES-1 投与時の虚血改善効果 (天野英樹, 北里英郎)

mPGES-1/PGE₂ に虚血改善効果があるか否か検証するために以下の実験を行なった。

mPGES-1 を線維芽細胞にレトロウイルスを用いて遺伝子導入し結紮・切離後、周囲に4ヶ所局所投与した。その後、経時的にレーザードップラーを用いて左右の下肢血流比の測定を行った。

4. 虚血後、末梢血液中に Tregs を動員するか否かの検討(天野英樹, 江島耕二)

mPGES-1KO 及び WT でモデル作製後、末梢血液中の Tregs の発現をフローサイトメトリーを用いて確認した。

b)2020 年度

①実際に Tregs が虚血筋組織に集積するか②Tregs の集積を阻害すると虚血改善の遅延を認められるか③虚血時にどの EP 受容体が最も発現の増強を認めるかの3つの検討を行った。

1.虚血筋組織における Foxp3 の mRNA 発現効果の検討 (天野英樹)

mPGES-1KO と WT でモデル作製後、経時的に定量的 PCR を用いて虚血筋組織における Foxp3 の発現の測定を行った。

2.虚血筋組織に集積する Foxp3 陽性細胞の検討 (天野英樹)

モデル作製後、経時的に虚血筋組織を摘出し Foxp3 に対する免疫組織化学を行う。虚血筋組織で Foxp3 陽性の細胞数を NIH image ソフトを用いて計算した。

3.虚血筋組織における TGF-βの mRNA 発現効果の検討 (天野英樹)

mPGES-1KO と WT でモデル作製後、経時的に定量的 PCR を用いて TGF-βの発現の測定を行った。

4.Treg の集積を阻害した時の虚血改善効果の検討 (天野英樹)

mPGES-1KO と WT でモデル作製後、Tregs 機能を特異的に阻害するマウス 4 型葉酸受容体 (FR4) 中和抗体を投与し、経時的に左右の下肢血流比の測定を行った。

5.虚血筋組織における EP 受容体の mRNA 発現効果の検討 (天野英樹)

mPGES-1KO と WT でモデル作製後、定量的 PCR を用いて EP1-4 受容体の発現を経時的に測定した。

c)2021-2022 年度

①Tregs 移植後の虚血改善効果の検討②Tregs が TGF-βを産生するか否かの検討③EP1—4 アゴニストを Tregs 細胞に刺激し、どのアゴニストによる刺激が最も TGF-βを発現するか否かの検討を行った。

1.mPGES-1KO 及び WT 由来の Tregs による虚血改善効果 (天野英樹, 江島耕二)

WT 及び mPGES-1KO の胸腺から Tregs(CD4⁺CD25⁺)と非 Tregs(CD4⁺CD25⁻)を抽出し、マウスに移植する。移植後 5 日目に mPGES-1KO でモデルを作成し、経時的にレーザードップラーを用いて左右血流比の測定を行った。

2.Tregs での TGF-β発現効果の検討 (天野英樹, 江島耕二)

WT 及び mPGES-1KO の胸腺から Tregs(CD4⁺CD25⁺)を抽出後、培養し、CD3 抗体で Tregs を抗原を刺激し、WT 及び mPGES-1KO の Tregs で TGF-βの発現に差があるか否か定量的 PCR を用いて検討した。

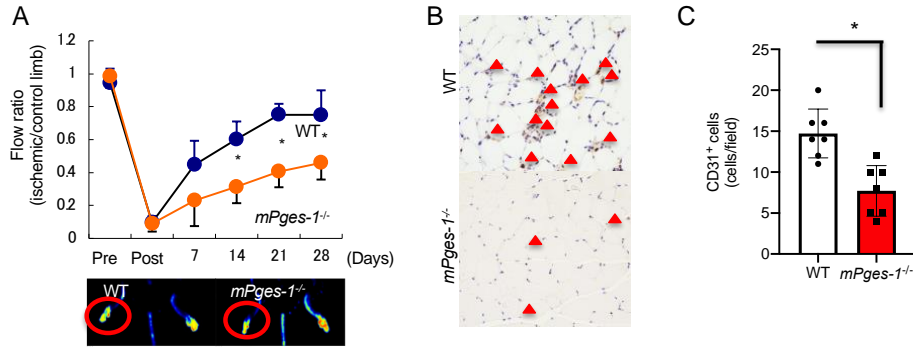
3. EP1-4 アゴニスト刺激下での TGF- β の発現効果の検討 (天野英樹,江島耕二)

WT 及び mPGES-1KO の胸腺から抽出した Tregs を培養する。小野薬品株式会社から提供された EP1-4 アゴニストを Tregs に添加し、TGF- β の発現効果について比較検討を行った。

4. 研究成果

1. mPGES-1/PGE2 の虚血改善効果の検討

mPGES-1KO は WT と比較し有意に虚血改善効果の遅延を認めた。虚血筋組織における新生血管 (CD31 陽性細胞) 数は mPGES-1KO は有意に WT 比較し低下を認めた (下図 A-C)



2. 虚血改善における Tregs の発現効果の検討

虚血後7日に末梢血液中の Tregs の発現効果をフローサイトメトリーを用いて解析したところ、mPGES-1KO は WT 比較し有意に低下を認めた。更に虚血筋組織に集積している Tregs の数及び mRNA レベルの Foxp3 の発現も mPGES-1KO は WT と比較し有意に低下を認めた。この結果より mPGES-1/PGE2 経路を介した虚血の改善効果に虚血部への Tregs が深く関与していることが推測された。

3. 虚血筋組織における TGF- β の発現増強効果

次に Tregs の活性化因子及び血管新生促進因子である TGF- β の発現が虚血筋組織にて WT と mPGES-1KO との間で発現に差があるか否か real-time PCR を用いて比較検討を行ったところ、mPGES-1KO で有意に発現の低下を認めた。

4. 虚血筋組織へ Tregs が集積することによる虚血改善効果の検討

Tregs 機能を特異的に阻害するマウス 4 型葉酸受容体 (FR4) 中和抗体を WT 及び mPGES-1KO に投与し、虚血改善効果について検討した。WT で FR4 抗体投与群が IgG 投与群と比較し有意に虚血の改善の遅延及び Tregs の虚血筋組織への集積の低下を認めたが、mPGES-1KO では認められなかった。以上の結果より虚血改善に mPGES-1/PGE₂ 経路を介した Tregs の集積が重要な役割を担っていることが明らかになった。

5. 虚血筋組織における EP 受容体の発現効果の検討

モデル作成後、虚血筋組織における PGE₂ 受容体サブタイプの発現を real-time PCR を用いて検討したところ他の受容体 (EP1,2,3) と比較し EP4 受容体の発現が虚血前の発現と比較し有意に増強を認めた。この結果より虚血改善に mPGES-1/PGE₂-EP4 経路が最も関与していることが示唆された。

6. mPGES-1KO 及び WT 由来の Tregs による虚血改善効果の検討

WT の胸腺から Tregs (CD4⁺CD25⁺) と非 Tregs (CD4⁺CD25⁻) を抽出し、mPGES-1KO に移植する。移植後 5 日目に移植を行った mPGES-1KO でモデルを作成し、経時的に左右血流比を測定したところ、WT 由来の Tregs (CD4⁺CD25⁺) を mPGES-1KO に移植した群は WT 由来の非 Tregs (CD4⁺CD25⁻) を mPGES-1KO に移植した群と比較し有意に虚血の改善の促進を認めた。この結果より Tregs が虚血改善に深く関与し、それが mPGES-1/PGE₂ 経路に依存していることが示唆された。

7. Tregs での mPGES-1/PGE₂ 経路を介した TGF-β 発現効果の検討

WT 及び mPGES-1KO の胸腺から Tregs(CD4⁺CD25⁺)を抽出後、培養する。CD3 抗体で Tregs を抗原刺激し real time PCR や ELISA 法を用いて mRNA 及びタンパクレベルの TGF-β の発現効果について検討したところ、WT と比較し mRNA 及びタンパクレベルの TGF-β の発現は mPGES-1KO で有意に低下を認めた。

8. EP4 アゴニスト刺激下での TGF-β の発現効果の検討

WT 及び mPGES-1KO の胸腺から抽出した Tregs を培養後、CD3 抗体で Tregs を抗原刺激し real time PCR を用いて Tregs における EP1,EP2,EP3,EP4 受容体の発現効果を検討した。WT 及び mPGES-1KO の Tregs では EP3 受容体の発現を認めることができなかった。EP3KO は WT と比較し有意に虚血の改善効果の遅延を認めたが、この EP3 受容体を介した虚血改善効果は Tregs に依存していないことが考えられた。今後、別の研究を行いこのメカニズムを明らかにしていく方針である。mPGES-1KO の Tregs の EP4 受容体の発現は WT と比較し有意に低下を認めた。一方、EP1 及び EP2 受容体の発現に関しては WT 及び mPGES-1KO で有意差を認めることが出来なかった。以上の結果より Tregs の mPGES-1/PGE2-EP4 受容体経路が虚血の改善に重要な役割を担っておりことが予想された。

上記 1-8 の実験結果より mPGES-1/PGE2-EP4 受容体経路が虚血改善に重要な役割を担っていることが考えられた。今後、EP4KO(EP4 受容体欠損マウス)、Rag2KO (免疫細胞欠損しているマウス)を用いて Tregs の EP4 受容体が本当に虚血改善効果に重要な役割を担っている否か検討していく方針である。

上記の結果は現在 cardiovascular research に投稿し、revise 中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Takuya Goto, Yoshiya Ito, Masashi Satoh, Shuji Nakamoto, Nobuyuki Nishizawa, Kanako Hosono, Takeshi Naitoh, Koji Eshima, Kazuya Iwabuchi, Naoki Hiki, Hideki Amano	4. 巻 12
2. 論文標題 Activation of iNKT Cells Facilitates Liver Repair After Hepatic Ischemia Reperfusion Injury Through Acceleration of Macrophage Polarization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 754106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.754106. eCollection 2021.	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 Hideki Amano, Yoshio Matsui, Ko Hatanaka, Kanako Hosono, Yoshiya Ito	4. 巻 41
2. 論文標題 VEGFR1-tyrosine kinase signaling in pulmonary fibrosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-021-00166-7	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 Fumisato Otaka, Yoshiya Ito, Shuji Nakamoto, Nobuyuki Nishizawa, Tetsuya Hyodo, Kanako Hosono, Masataka Majima, Wasaburo Koizumi, Hideki Amano	4. 巻 21
2. 論文標題 Macrophages contribute to liver repair after monocrotaline-induced liver injury via SDF-1/CXCR4	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental and Therapeutic Medicine	6. 最初と最後の頁 668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2021.10100	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 Yamane S, Amano H, Ito Y, Betto T, Matsui Y, Koizumi W, Narumiya S, Majima M.	4. 巻 103
2. 論文標題 The role of thromboxane prostanoid receptor signaling in gastric ulcer healing.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Exp Pathol	6. 最初と最後の頁 4-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iep.12410	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 Otaka F, Ito Y, Goto T, Eshima K, Amano H, Koizumi W, Majima M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Platelets prevent the development of monocrotaline-induced liver injury in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxicol Lett	6. 最初と最後の頁 71-81
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi R, Amano H, Ito Y, Eshima K, Satoh T, Iwamura M, Nakamura M, Kitasato H, Uematsu S, Raouf J, Jakobsson PJ, Akira S, Majima M.	4. 巻 121
2. 論文標題 Microsomal prostaglandin E synthase-1 promotes lung metastasis via SDF-1/CXCR4-mediated recruitment of CD11b+Gr1+MDSCs from bone marrow.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomed Pharmacother	6. 最初と最後の頁 109581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2019.109581	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 該当する

1. 著者名 天野英樹, 馬嶋正隆	4. 巻 28
2. 論文標題 脈管のダイナミクスを支える機能分子解析の新展開 虚血改善におけるトロンボキサンA2/TPシグナルの役割	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 389-394
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 Kamata M, Amano H, Ito Y, Fujita T, Otaka F, Hosono K, Kamata K, Takeuchi Y, Yokomizo T, Shimizu T, Majima M	4. 巻 14
2. 論文標題 Role of the high-affinity leukotriene B4 receptor signaling in fibrosis after unilateral ureteral obstruction in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0202842-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0202842	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 Betto T, Amano H, Ito Y, Eshima K, Yoshida T, Matsui Y, Yamane S, Inoue T, Otaka F, Kobayashi K, Koizumi W, Shibuya M, Majima M	4. 巻 111
2. 論文標題 Vascular endothelial growth factor receptor 1 tyrosine kinase signaling facilitates healing of DSS-induced colitis by accumulation of Tregs in ulcer area	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomed Pharmacother	6. 最初と最後の頁 131-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2018.12.021.	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 Sekiguchi K, Ito Y, Hattori K, Inoue T, Hosono K, Honda M, Numao A, Amano H, Shibuya M, Unno N, Majima M	4. 巻 7
2. 論文標題 VEGF Receptor 1-Expressing Macrophages Recruited from Bone Marrow Enhances Angiogenesis in Endometrial Tissues.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 7037-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43185-8.	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 Amano H, Mastui Y, Ito Y, Shibata Y, Betto T, Eshima K, Ogawa F, Satoh Y, Shibuya M, Majima M	4. 巻 117
2. 論文標題 The role of vascular endothelial growth factor receptor 1 tyrosine kinase signaling in bleomycin-induced pulmonary fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomed Pharmacother	6. 最初と最後の頁 109067-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2019.109067.	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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 天野英樹, 伊藤義也, 細野加奈子, 畑中 公, 馬嶋正隆
2. 発表標題 虚血改善におけるProstaglandin E2の血管新生増強メカニズムの解析
3. 学会等名 第42回 日本炎症・再生医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天野英樹, 江島耕二, 伊藤義也, 細野加奈子, 畑中 公, 成宮周, 審良静雄, 馬嶋正隆
2. 発表標題 mPGES-1/PGE2/EP4経路は虚血改善を促進する
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 細野加奈子, 美島利昭, 伊藤義也, 畑中 公, 宮地鑑, 馬嶋正隆, 成宮周, 天野英樹
2. 発表標題 トロンボキサンA2シグナルは、リンパ管新生を制御し続発性リンパ浮腫を改善する
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 兵頭徹也, 天野英樹, 伊藤義也, 細野加奈子, 畑中 公, 江島耕二, 林泉, 植松智, 審良静雄, 武田啓, 馬嶋正隆
2. 発表標題 肉芽組織形成を促進するmPGES-1/PGE2経路のメカニズムと制御性T細胞との関連性の解析
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤義也, 後藤卓也, 佐藤雅, 山下敦, 長田真由子, 田辺美奈, 畑中 公, 細野加奈子, 天野英樹
2. 発表標題 活性化NKT細胞はマクロファージ極性変換を加速させて肝修復を促進する
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 兵頭 徹也、天野 英樹、伊藤 義也、細野 加奈子、畑中 公、江島 耕二、植松 智、審良 静男、武田 啓
2. 発表標題 肉芽組織形成を促進するmPGES-1/PGE2経路の役割
3. 学会等名 日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天野 英樹、松井 哲夫、伊藤 義也、江島 耕二、畑中 公、細野 加奈子、渋谷 正史、馬嶋 正隆
2. 発表標題 プレオマイシン誘発肺線維症モデルにおけるVEGFR1-TK シグナルの役割
3. 学会等名 日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤 卓也、伊藤 義也、佐藤 雅、中本 修司、細野 加奈子、畑中 公、天野 英樹
2. 発表標題 肝虚血再灌流障害後の肝修復におけるNKT細胞の役割
3. 学会等名 日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天野英樹, 松井哲夫, 高橋亮, 渋谷正史, 馬嶋正隆
2. 発表標題 VEGFR1-TK signaling induces bleomycin pulmonary fibrosis formation through accumulating of VEGFR1+ cells.
3. 学会等名 アメリカ呼吸器病学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 天野英樹, 江島耕二, 伊藤義也, 審良静男, 馬嶋正隆
2. 発表標題 急性下肢循環障害におけるmPGES-1/PGE2/EP4による虚血改善メカニズムの検討
3. 学会等名 第92回日本薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 天野英樹, 江島耕二, 伊藤義也, 審良静男, 馬嶋正隆
2. 発表標題 虚血改善におけるmPGES-1/PGE2-EP4 signalの解析
3. 学会等名 第40回日本炎症再生医学会,
4. 発表年 2019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
研究分担者	江島 耕二 (Eshima Koji) (30327324)	北里大学・医学部・准教授 (32607)	
研究分担者	北里 英郎 (Kitasato Hidero) (90195256)	北里大学・医療衛生学部・教授 (32607)	

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