

機関番号：32676

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20590093

研究課題名 (和文) 新規気管支喘息治療薬開発に向けた気管支平滑筋過敏性発現メカニズムの解明

研究課題名 (英文) Mechanisms involved in the development of bronchial smooth muscle hyperresponsiveness in allergic bronchial asthma

研究代表者

千葉 義彦 (CHIBA YOSHIHIKO)

星薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：00287848

研究成果の概要 (和文)：気道過敏性は気管支喘息の基本的病態であり、研究代表者はこれまでに、喘息時に気管支平滑筋収縮性が著明に亢進し、これが気道過敏性に深く関与していることを明らかにしている。本研究では、この気管支平滑筋収縮性が増強されるメカニズムの解明を試み、気道におけるアレルギー反応の結果遊離されるインターロイキン-13 (生理活性物質) が気管支平滑筋細胞に直接作用して収縮関連タンパク質 (RhoA) 発現レベルを上昇させ、過剰な収縮反応すなわち気道過敏性が惹起されることを明らかにした。

研究成果の概要 (英文)：Interleukin-13 (IL-13) is one of the central mediators for development of airway hyperresponsiveness in asthma. However, its effect on bronchial smooth muscle (BSM) is not well known. Recent studies revealed an involvement of RhoA/Rho-kinase in BSM contraction and this pathway has now been proposed as a new target for asthma therapy. The current study demonstrated that IL-13 caused both an augmented BSM contractility and an upregulation of RhoA in BSMs. Thus, IL-13 signaling is critical for development of BSM hyperresponsiveness and that agents that specifically inhibit this pathway in BSM may provide a novel strategy for treatment of asthma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：気管支喘息、気管支平滑筋、カルシウム感受性、RhoA、Interleukin-13 (IL-13)

1. 研究開始当初の背景

気道過敏性は、アレルギー性気管支喘息患者共通に認められ、喘息病態の増悪因子とされている。この気道過敏性発症のメカニズムを解明するには適切な動物モデルが必要であるが、研究代表者らは、感作ラットに抗原を反復吸入させることにより、著しい気道過敏性状態が獲得されていることを見いだした。

この気道過敏性ラットより摘出した気管支平滑筋の各種収縮性アゴニストに対する反応性は、正常動物のものと比較して、著明かつ有意に亢進していることを明らかにした。この時、気管支平滑筋の細胞膜受容体およびアゴニストによる細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇については正常レベルであることも明らかにしている。一方、最近になって、血管等各種平

平滑筋のアゴニストによる収縮反応には Ca^{2+} 感受性の増大が確認されており、そのメカニズムが解明されつつあり、低分子量 GTP 結合蛋白質である RhoA がアゴニスト誘発 Ca^{2+} 感受性亢進機構に関与していることが示唆されてきている。この Ca^{2+} 感受性亢進機構の変化が、気道過敏性時の気管支平滑筋収縮増大に関与しているものと考え検討を行った結果、気道過敏性時に気管支平滑筋の RhoA タンパク質発現量が増大しており、RhoA およびその下流の Rho-kinase 系を介する収縮反応が著しく亢進していることを見出した。さらに、マウスアレルギー性気管支喘息モデルにおいても同様の現象が認められることも確認している。したがって、過敏性気管支平滑筋においてはこの RhoA/Rho-kinase 系を介する Ca^{2+} 感受性が大きく増強され、その結果、過剰な収縮反応が惹起されて呼吸困難等の喘息症状がもたらされる可能性が示唆された。これらの研究成果をもとに本研究計画の着想に至った。

2. 研究の目的

研究代表者はこれまでに、アレルギー性気管支喘息モデル動物の気管支平滑筋では RhoA/Rho-kinase 系を介する Ca^{2+} sensitization 機構が大きく亢進しており、その結果わずかな刺激でも過剰な気管支平滑筋収縮が惹起されるといった気道過敏性状態が獲得されることを明らかにした。本研究計画では、どのようなメカニズムで気管支平滑筋において RhoA/Rho-kinase 系の亢進がもたらされるのかを明らかにしていく。

3. 研究の方法

気道過敏性モデルマウスの作製: BALB/c 系マウスに ovalbumin (OA) を抗原とし、感作および追加感作を施し、さらに霧状にした OA を反復的に吸入チャレンジさせることにより気管支喘息症状を惹起させた。コントロール群として、感作を施した後 OA の代わりに saline を吸入させた動物を使用した。STAT6 阻害薬である AS1517499 (1, 3, 10 mg/kg) は各チャレンジの 1 時間前に腹腔内投与した。

培養ヒト気管支平滑筋細胞 (hBSMC) の培養およびサイトカイン処置: hBSMCs (3×10^4 cells/well) を 6-well plates に播種し、5% ウシ胎児血清含有 SmBM 培地中にて 80% コンフルエントまで培養した。その後、無血清培地に交換して 24 時間インキュベートした後、IL-4 (100 ng/mL) あるいは IL-13 (100 ng/mL) を処置した。AS1517499 (10, 30, 100 nM) は IL 処置 30 分前に適用した。

気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の IL-4 および IL-13 の定量: 最終チャレンジ終了 1, 3, 6,

12 および 24 時間後に BALF を回収し、ELISA 法を用いて BALF 中 IL-4 および IL-13 含量を定量した。

各種サイトカイン受容体および各種 STATs 発現: マウス気道・肺組織、マウス気管支平滑筋組織および hBSMCs から total RNA を抽出し、IL-4 受容体 (IL-4R α)、IL-13 受容体 (IL-13R α 1 および α 2) および各種 STATs (1, 3, 5A, 5B, 6) の発現を RT-PCR 法により検討した。

抗原反復吸入チャレンジにより活性化される STATs の同定: 最終チャレンジ終了 1, 3, 6, 12 および 24 時間後にマウスの気道・肺組織あるいは主気管支平滑筋組織を摘出し、タンパク質抽出後に western blot 法を行なった。

IL-4 あるいは IL-13 により活性化される STATs の同定: IL-4 あるいは IL-13 (100 ng/mL) 処置 1, 3, 6, 12 および 24 時間後に hBSMCs を回収し、タンパク質抽出後に western blot 法を行なった。さらに、IL-4 あるいは IL-13 (100 ng/mL) 処置 1 時間後に免疫染色を行ない、細胞内における STATs の局在を検討した。

マウス主気管支平滑筋組織および hBSMCs における RhoA タンパク質の定量: マウス主気管支平滑筋は最終抗原チャレンジ終了 24 時間後に摘出し、hBSMCs は IL-4 あるいは IL-13 (100 ng/mL) 処置 1, 3, 6, 12 および 24 時間後に回収し、タンパク質抽出後に western blot 法を行なった。

マウス摘出左主気管支平滑筋収縮反応性の測定: マウスより左主気管支を摘出し、95% O_2 -5% CO_2 を通気した Krebs-Henseleit 液の入った organ-bath 内に懸垂し、等尺性張力を測定した。Acetylcholine (ACh: 10^{-7} - 10^{-3} M) および high K^+ (10-90 mM) を累積投与することにより、その濃度収縮反応を観察した。

4. 研究成果

抗原反復チャレンジを施したマウスの BALF 中 IL-4 および IL-13 は、最終抗原チャレンジ終了 12 時間後に有意に増大した (図 1D)。抗原反復チャレンジを施したマウスの気道・肺組織および主気管支平滑筋において、最終抗原チャレンジ終了 3 時間後に STAT6 タンパク質リン酸化レベルの有意な増大が認められたが、STAT6 タンパク質発現レベル自体に変化は見られなかった (図 2)。また、このとき STAT1 および STAT3 タンパク質リン酸化レベルに有意な変化は認められなかった。

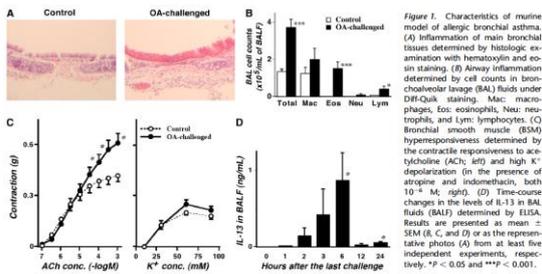


図 1.

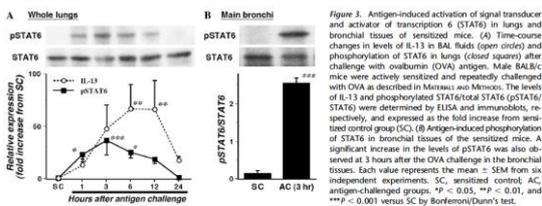


図 2.

hBSMCs に対する IL-4 あるいは IL-13 (100 ng/mL) 処置により、処置 1 時間後に STAT6 タンパク質リン酸化レベルの著明かつ有意な亢進が認められたが、STAT6 タンパク質発現レベル自体に変化は見られなかった(図 3B)。さらに、IL-4 あるいは IL-13 (100 ng/mL) 処置により、p-STAT6 の核移行も認められた(図 3C)。これらの組織および細胞において、IL-4R α および IL-13R α 1 の mRNA 発現が認められた(図 3A、図 4A)。したがって、抗原反復チャレンジにより IL-4 および IL-13 産生が増大し、気管支平滑筋における STAT6 活性化が惹起され、下流の遺伝子発現を増大させる可能性が示唆された。

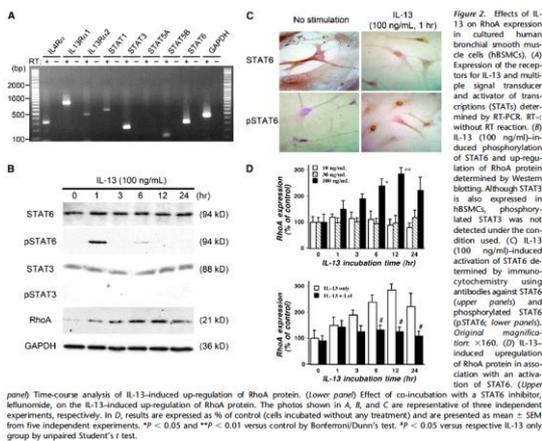


図 3.

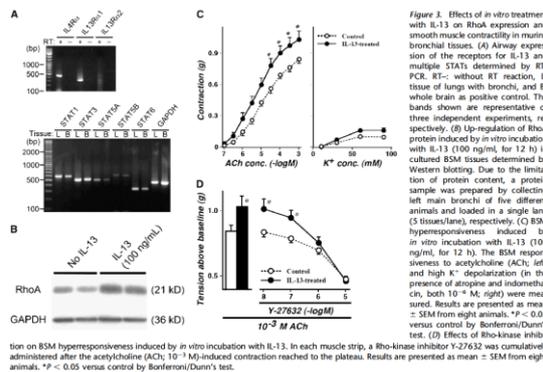


図 4.

また、hBSMCs に対する IL-4 あるいは IL-13 (100 ng/mL) 処置により、処置 24 時間後に RhoA タンパク質発現が有意に増大していたが、この増大は STAT6 inhibitor である AS1517499 (10、30、100 nM) 前処置により有意に抑制された(図 5)。

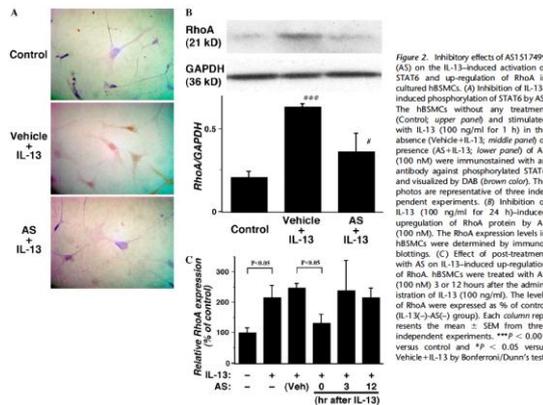


図 5.

マウスに AS1517499 (10 mg/kg, *i. p.*) を処置することにより、抗原反復チャレンジにより増大した RhoA タンパク質発現が有意に抑制された(図 6)。抗原反復チャレンジによる ACh 収縮反応性の増大も AS1517499 (10 mg/kg, *i. p.*) により有意に抑制された(図 7)。

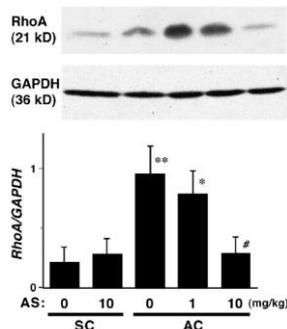


Figure 4. Inhibitory effects of AS on the antigen-induced up-regulation of RhoA in bronchial tissues of sensitized mice. Male BALB/c mice were actively sensitized and repeatedly challenged with OVA antigen as described in Materials and Methods. Animals also received intraperitoneal injection of AS (1 or 10 mg/kg) or its vehicle (AS (0); 20% DMSO in saline) 1 hour before each OVA challenge. Twenty-four hours after the last OVA challenge, the RhoA protein expression levels in bronchial tissues were determined by immunoblotting. Representative blots for RhoA and GAPDH are shown in the upper panel. The bands were analyzed by a densitometer and the data are summarized in the lower panel. Each column represents the mean \pm SEM from four to six independent experiments. SC, sensitized control; AC, antigen-challenged groups. * P < 0.05 and ** P < 0.01 versus SC-AS (0) group and # P < 0.05 versus AC-AS (0) group by Bonferroni/Dunn's test.

図 6.

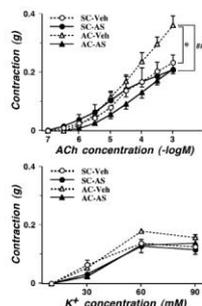


Figure 5. Inhibitory effects of AS on the antigen-induced bronchial smooth muscle (BSM) hyperresponsiveness in mice. Male BALB/c mice were actively sensitized and repeatedly challenged with OVA antigen as described in Materials and Methods. Animals also received intraperitoneal injection of AS (10 mg/kg) or its vehicle (Veh; 20% DMSO in saline) 1 hour before each OVA challenge. Twenty-four hours after the last OVA challenge, the BSM responsiveness to acetylcholine (ACh; upper panel) and isotonic high K^+ (lower panel) were measured. Each point represents the mean \pm SEM from six independent experiments. SC, sensitized control; AC, antigen-challenged groups. * P < 0.05 versus SC-Veh group and *** P < 0.001 versus AC-AS group by Bonferroni/Dunn's test.

図 7.

以上の結果より、抗原反復チャレンジにより STATファミリーの中でSTAT6が著明に活性化されることが明らかになった。STAT6は気管支喘息発症時にIL-4およびIL-13により活性化され、次いで気管支平滑筋におけるRhoA発現増大に関与することにより気道過敏性発現に重要な役割を担っている可能性が示唆された。また、STAT6 inhibitorは新規喘息治療薬として有効である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 45 件)

1. Chiba, Y., Takeuchi, H., Sakai, H. and Misawa, M. Sphingosine-1-phosphate augments agonist-mediated contraction in bronchial smooth muscles of mice. *Pharmacol. Rep.* **63**, 544-547, 2011.

2. Sakai, H., Enzaka, J., Sakai-Oshita, M., Chiba, Y. and Misawa, M. Involvement of K^+ channels in the augmented nasal venous responsiveness to nitric oxide in rat model of allergic rhinitis. *Microvas. Res.* **81**, 129-134, 2011.
3. Chiba, Y., Suzuki, K., Sakai, H. and Misawa, M. Effects of repeated antigen exposure on the expression of enzymes associated with sphingosine-1-phosphate turnover. *Open Inflamm. J.* **3**, 1-4, 2010.
4. Chiba, Y., Tanabe, M., Sakai, H., Kimura, S. and Misawa, M. A functional interaction between CPI-17 and RACK-1 proteins in bronchial smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **401**, 487-490, 2010.
5. Sakai, H., Kurihara, Y., Hashimoto, Y., Chiba, Y. and Misawa, M. Augmented PDBu-mediated contraction of bronchial smooth muscle of mice with antigen-induced airway hyperresponsiveness. *J. Smooth Muscle Res.* **46**, 259-266, 2010.
6. Sakai, H., Nishimura, A., Watanabe, Y., Nishizawa, Y., Hashimoto, Y., Chiba, Y. and Misawa, M. Involvement of Src family kinase activation in angiotensin II-induced hyperresponsiveness of rat bronchial smooth muscle. *Peptides* **31**, 2216-2221, 2010.
7. Chiba, Y., Takeuchi, H., Sakai, H. and Misawa, M. SKI-II, an inhibitor of sphingosine kinase, ameliorates antigen-induced bronchial smooth muscle hyperresponsiveness, but not airway inflammation, in mice. *J. Pharmacol. Sci.* **114**, 304-310, 2010.
8. Chiba, Y., Suzuki, K., Kurihara, E., Uechi, M., Sakai, H. and Misawa, M. Sphingosine-1-phosphate aggravates antigen-induced airway inflammation in mice. *Open Respir. Med. J.* **4**, 82-85, 2010.
9. Sakai, H., Kurihara, Y., Hashimoto, Y., Chiba, Y. and Misawa, M. Involvement of multiple PKC isoforms in phorbol 12,13-dibutyrate-induced contraction during high K^+ depolarization in bronchial smooth muscle of mice. *J. Smooth Muscle Res.* **46**, 225-233, 2010.
10. Sakai, H., Enzaka, J., Sakai-Oshita, M., Chiba, Y. and Misawa, M. Augmented venous responsiveness to leukotriene D4 in nasal septal mucosae of

- repeatedly antigen challenged rats. *Eur. J. Pharmacol.* **644**, 215-219, 2010.
11. Sakai, H., Kurihara, Y., Hashimoto, Y., **Chiba, Y.** and Misawa, M. Phorbol 12,13-dibutyrate-mediated contraction of the stimulated bronchial smooth muscles of mice. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **173**, 120-124, 2010.
 12. **Chiba, Y.**, Goto, K., Momata, M., Kobayashi, T. and Misawa, M. Induction of RhoA gene expression by interleukin-4 in cultured human bronchial smooth muscle cells. *J. Smooth Muscle Res.* **46**, 217-224, 2010.
 13. **Chiba, Y.**, Suzuki, K., Uechi, M., Kurihara, E., Goto, K., Sakai, H. and Misawa, M. Down-regulation of sphingosine-1-phosphate receptors in bronchial smooth muscle of mouse experimental asthma. *Pharmacol. Res.* **62**, 357-363, 2010.
 14. Sakai, H., Nishizawa, Y., Nishimura, A., **Chiba, Y.**, Goto, K., Hanazaki, M. and Misawa, M. Angiotensin II induces hyperresponsiveness of bronchial smooth muscle via an activation of p42/44 ERK in rats. *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.* **460**, 645-655, 2010.
 15. **Chiba, Y.**, Todoroki, M. and Misawa, M. Antigen exposure causes activations of signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6) and STAT1, but not STAT3, in lungs of sensitized mice. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **33**, 43-48, 2011.
 16. Goto, K., **Chiba, Y.**, Sakai, H. and Misawa, M. Mechanism of inhibitory effect of prednisolone on RhoA upregulation in human bronchial smooth muscle cells. *Biol. Pharm. Bull.* **33**, 710-713, 2010.
 17. **Chiba, Y.**, Goto, K., Matsusue, K., Kimura, S. and Misawa, M. Identification and characterization of rat RhoA gene promoter. *J. Pharmacol. Sci.* **112**, 467-472, 2010.
 18. **Chiba, Y.**, Sato, S. and Misawa, M. Upregulation of geranylgeranyltransferase I in bronchial smooth muscle of mouse experimental asthma: its inhibition by lovastatin. *J. Smooth Muscle Res.* **46**, 57-64, 2010.
 19. **Chiba, Y.**, Onoda, S., Todoroki, M., Nishida, Y. and Misawa, M. Upregulation of interleukin-13 receptor chains in bronchial smooth muscle tissues of mouse experimental asthma. *J. Smooth Muscle Res.* **46**, 49-55, 2010.
 20. Yu, Y., **Chiba, Y.**, Sakai, H. and Misawa, M. Effect of a matrix metalloproteinase-12 inhibitor, S-1, on allergic airway disease phenotypes in mice. *Inflamm. Res.* **59**, 419-428, 2010.
 21. Goto, K., **Chiba, Y.**, Matsusue, K., Hattori, Y., Maitani, Y., Sakai, H., Kimura, S. and Misawa, M. The proximal STAT6 and NF- κ B sites are responsible for RhoA transcription in human bronchial smooth muscle. *Pharmacol. Res.* **61**, 466-472, 2010.
 22. Yu, Y., **Chiba, Y.**, Sakai, H. and Misawa, M. Possible involvements of NF- κ B and AP-1 in the TNF- α -induced upregulation of MMP-12 in human alveolar epithelial A549 cell line. *J. Pharmacol. Sci.* **112**, 83-88, 2010.
 23. **Chiba, Y.**, Todoroki, M. and Misawa, M. Interleukin-4 upregulates RhoA protein via an activation of STAT6 in cultured human bronchial smooth muscle cells. *Pharmacol. Res.* **61**, 188-192, 2010.
 24. **Chiba, Y.**, Todoroki, M. and Misawa, M. Phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6) and STAT1, but not STAT3, induced by antigen inhalation in bronchial smooth muscles of sensitized mice. *Biol. Pharm. Bull.* **33**, 146-149, 2010.
 25. **Chiba, Y.**, Todoroki, M. and Misawa, M. Activation of signal transducer and activator of transcription 1 by interleukin-13 and -4 in cultured human bronchial smooth muscle cells. *J. Smooth Muscle Res.* **45**, 279-288, 2009.
 26. **Chiba, Y.**, Sato, S. and Misawa, M. GGTI-2133, an inhibitor of geranylgeranyltransferase, inhibits infiltration of inflammatory cells into airways in mouse experimental asthma. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* **22**, 929-935, 2009.
 27. **Chiba, Y.**, Sato, S., Hanazaki, M., Sakai, H. and Misawa, M. Inhibition of geranylgeranyltransferase inhibits bronchial smooth muscle hyperresponsiveness in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **297**, L984-L991, 2009.
 28. **Chiba, Y.**, Tanabe, M., Goto, K., Sakai, H. and Misawa, M. Downregulation of miR-133a contributes to upregulation

- of RhoA in bronchial smooth muscle cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **180**, 713-719, 2009.
29. Sakai, H., Yamamoto, M., **Chiba, Y.** and Misawa, M. Some different effect of PKC inhibitors on the acetylcholine-, and endothelin-1-induced contractions of rat bronchial smooth muscle. *Eur. J. Pharmacol.* **618**, 58-62, 2009.
 30. Goto, K., **Chiba, Y.**, Sakai, H. and Misawa, M. TNF- α induces upregulation of RhoA via NF- κ B activation in cultured human bronchial smooth muscle cells. *J. Pharmacol. Sci.* **110**, 437-444, 2009.
 31. Sakai, H., Kozutsumi, Y., Goto, K., **Chiba, Y.** and Misawa, M. Functional importance of the cytoskeletal protein in acetylcholine-induced contraction of rat bronchial smooth muscle. *J. Smooth Muscle Res.* **45**, 97-108, 2009.
 32. **Chiba, Y.**, Sato, S. and Misawa, M. Lovastatin inhibits antigen-induced airway eosinophilia without affecting the production of inflammatory mediators in mice. *Inflamm. Res.* **58**, 363-369, 2009.
 33. **Chiba, Y.**, Onoda, S., Hattori, Y., Maitani, Y. Sakai, H. and Misawa, M. Upregulation of ADAM8 in the airways of mice with allergic bronchial asthma. *Lung* **187**, 179-185, 2009.
 34. **Chiba, Y.**, Todoroki, M., Nishida, Y., Tanabe, M. and Misawa, M. A novel STAT6 inhibitor ASI1517499 ameliorates antigen-induced bronchial hypercontractility in mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **41**, 516-524, 2009.
 35. Sakai, H., Yamamoto, M., Kozutsumi, Y., **Chiba, Y.** and Misawa, M. Identification of PKC isoforms expressed in human bronchial smooth muscle cell. *J. Smooth Muscle Res.* **45**, 55-62, 2009.
 36. Goto, K., **Chiba, Y.** and Misawa, M. IL-13 induces translocation of NF- κ B in cultured human bronchial smooth muscle cells. *Cytokine.* **46**, 96-99, 2009.
 37. **Chiba, Y.**, Nakazawa, S., Todoroki, M., Shinozaki, K., Sakai, H. and Misawa, M. Interleukin-13 augments bronchial smooth muscle contractility via an upregulation of RhoA protein. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **40**, 159-167, 2009.
 38. Hanazaki, M., **Chiba, Y.**, Yokoyama, M., Morita, K., Kohjitani, A., Sakai, H. and Misawa, M. Y-27632 augments the isoflurane-induced relaxation of bronchial smooth muscle in rats. *J. Smooth Muscle Res.* **44**, 189-193, 2008.
 39. **Chiba, Y.**, Sato, S. and Misawa, M. Inhibition of antigen-induced bronchial smooth muscle hyperresponsiveness by lovastatin in mice. *J. Smooth Muscle Res.* **44**, 123-128, 2008.
 40. Goto, K., **Chiba, Y.**, Sakai, H. and Misawa, M. Glucocorticoids inhibited airway hyperresponsiveness through downregulation of CPI-17 in bronchial smooth muscle. *Eur. J. Pharmacol.* **591**, 231-236, 2008.
 41. **Chiba, Y.**, Shinozaki, K., Ueno, A., Sakai, H. and Misawa, M. Increased expression of Galphaq protein in bronchial smooth muscle of mice with allergic bronchial asthma. *J. Smooth Muscle Res.* **44**, 95-100, 2008.
 42. Hanazaki, M., Yokoyama, M., Morita, K., Kohjitani, A., Sakai, H., **Chiba, Y.** and Misawa, M. Rho-kinase inhibitors augment the inhibitory effect of propofol on rat bronchial smooth muscle contraction. *Anesth. Analg.* **106**, 1765-1771, 2008.
 43. Sakai, H., Yamamoto, M., **Chiba, Y.** and Misawa, M. Probable involvement of epsilon-isoform of protein kinase C in rat bronchial smooth muscle contraction induced by acetylcholine. *J. Smooth Muscle Res.* **44**, 9-16, 2008.
 44. **Chiba, Y.**, Goto, K., Hirahara, M., Sakai, H. and Misawa, M. Glucocorticoids ameliorate antigen-induced bronchial smooth muscle hyperresponsiveness by inhibiting upregulation of RhoA in rats. *J. Pharmacol. Sci.* **106**, 615-625, 2008.
 45. **Chiba, Y.**, Arima, J., Sakai, H. and Misawa, M. Lovastatin inhibits bronchial hyperresponsiveness by reducing RhoA signaling in rat allergic asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **294**, L705-L713, 2008.
- [学会発表] (計 12 件)
1. 酒井寛泰、千葉義彦ほか. ラット気管支平滑筋の angiotensin II 誘発気道過敏性における p42/44 ERK と Src family kinase の相互作用. 日本薬学会第 131 年会. 2011 年 3 月. 横浜 (震災のため誌

- 上開催).
2. 早船真弘、千葉義彦ほか. 培養ヒト気管支平滑筋細胞における IL-13 誘発 RhoA 発現増加に対する SOCS1 の抑制効果. 第 84 回日本薬理学会年会. 2011 年 3 月. 横浜 (震災のため誌上開催).
 3. Yoshihiko Chiba, *et al.* Inhibitory effect of AS1517499, a novel STAT6 inhibitor, on antigen-induced airway hyperresponsiveness in mice. 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology (WorldPharma2010). July 19, 2010. Copenhagen, Denmark.
 4. 茂俣菜紀子、千葉義彦ほか. ラット抗原誘発気道過敏性時の RhoA upregulation に対する prednisolone による抑制メカニズムの解明. 第 122 回日本薬理学会関東部会. 2010 年 6 月 5 日. 静岡.
 5. 千葉義彦. ラットにおける RhoA 遺伝子プロモーター領域の同定およびその特徴. 日本薬学会第 130 年会. 2010 年 3 月 30 日. 岡山.
 6. 後藤久充子、千葉義彦ほか. 気管支平滑筋におけるヒト RhoA 遺伝子プロモーター領域の解析. 第 83 回日本薬理学会年会. 2010 年 3 月 16 日. 大阪.
 7. 千葉義彦. アレルギー性気管支喘息時の気道過敏性発症における miR-133a の役割. 第 83 回日本薬理学会年会. 2010 年 3 月 16 日. 大阪.
 8. 後藤久充子、千葉義彦ほか. 抗原誘発過敏性気管支平滑筋における RhoA プロモーター活性亢進のメカニズム. 第 120 回日本薬理学会関東部会. 2009 年 7 月 11 日. 東京.
 9. 佐藤駿介、千葉義彦ほか. Effects of geranylgeranyltransferase inhibitor-2133 on antigen-induced airway hyperresponsiveness and inflammation in mice. 第 82 回日本薬理学会年会. 2009 年 3 月 18 日. 横浜.
 10. 西田雄一、千葉義彦ほか. 培養ヒト気管支平滑筋細胞における IL-13 誘発抑制性分子および RhoA タンパク質発現における STAT6 の役割. 第 82 回日本薬理学会年会. 2009 年 3 月 18 日. 横浜.
 11. 佐藤駿介、千葉義彦ほか. アレルギー性気管支喘息モデルマウスの気道過敏性および気道炎症発現に及ぼす GGTase 阻害薬 (GGTI-2133) の効果. 第 119 回日本薬理学会関東部会. 2008 年 10 月 4 日. 川崎.
 12. 西田雄一、千葉義彦ほか. マウス抗原誘発気道過敏性時の気管支平滑筋組織における各種 SOCS 分子種発現の変化. 第 119 回日本薬理学会関東部会. 2008 年 10 月 4 日. 川崎.

[その他]

ホームページ等

<http://www.hoshi.ac.jp/home/kyoiku/kyoushitsu/gaid/25kyoushitsu.seibutsu.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

千葉 義彦 (CHIBA YOSHIHIKO)

星薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：00287848

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

酒井 寛泰 (SAKAI HIROYASU)

星薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：00328923