

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07092

研究課題名（和文）肺高血圧症リモデリングに關与するカルシウム感受性受容体の新規下流シグナルの探索

研究課題名（英文）Signal pathways of calcium-sensing receptor in pulmonary hypertension

研究代表者

山村 彩（Yamamura, 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） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：肺動脈性肺高血圧症は、肺血管の障害によって持続的に肺動脈圧が亢進する難病である。これまでに、血小板由来増殖因子によるカルシウム感受性受容体の発現や機能の亢進が、肺動脈性肺高血圧症の病態形成に關与することを明らかにした。しかし、その発現制御メカニズムについては不明であった。本研究課題では、Rhoキナーゼ2に着目した。肺動脈性肺高血圧症患者由来の肺動脈平滑筋細胞では、Rhoキナーゼ2の発現が亢進していた。また、Rhoキナーゼ2阻害薬のKD025によって、肺動脈性肺高血圧症モデル動物の病態が改善された。本研究成果は、肺動脈性肺高血圧症の病態形成機構の解明や新規治療薬を開発につながる有益な知見である。

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は、持続的に肺動脈圧が上昇する進行性かつ難治性の循環器疾患である。近年、肺動脈性肺高血圧症の予後は改善しつつあるが、早期には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も多い。既存の治療薬は、肺血管を拡張させて、肺動脈圧を低下させる薬剤である。しかし、肺動脈性肺高血圧症の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）を抑制する薬剤は実用化されていない。本研究課題で明らかになった肺動脈性肺高血圧症患者の肺動脈平滑筋で亢進したRhoキナーゼ2シグナルが、肺動脈性肺高血圧症の病態機構の解明や新規治療薬の標的分子につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：Pulmonary arterial hypertension is a rare and lethal disease of the pulmonary artery. It is characterized by vascular remodeling of the distal pulmonary artery. We previously reported that platelet-derived growth factor induced the upregulation of calcium-sensing receptor expression in pulmonary arterial smooth muscle cells, which is involved in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. In the present study, we focused on Rho kinase 2. The expression of Rho kinase 2 was upregulated in pulmonary arterial smooth muscle cells from patients with pulmonary arterial hypertension. In addition, KD025, an inhibitor of Rho kinase 2, ameliorated the pathology of monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. Therefore, Rho kinase 2 may be a novel therapeutic target for the treatment of pulmonary arterial hypertension.

研究分野：薬理学

キーワード：肺高血圧症 リモデリング 肺動脈 平滑筋 受容体 カルシウム Rhoキナーゼ 増殖

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺高血圧症臨床分類の第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 ; 指定難病 86) の原因は、肺動脈平滑筋細胞 (PASMCs) の攣縮 (過収縮) やリモデリング (肥厚、線維化、炎症) の亢進である。これらの病因による肺動脈圧の上昇は、動脈壁全体を硬化させ、肺血流量を低下させる。最終的には、右室肥大から右心不全に陥る。PAH の発症原因は不明であるが、その病態形成には細胞内 Ca^{2+} 濃度の持続的な上昇が関与することが知られている。これまでに、PAH の病態形成において、血小板由来増殖因子 (PDGF) によって Ca^{2+} 感受性受容体 (CaSR) の発現や機能が亢進することを報告した。しかし、その発現制御メカニズムについては不明であった。本研究課題において、正常ヒトおよび PAH 患者由来の PASMCs を用いた RNA シークエンス解析の結果、様々な受容体の発現亢進を見出した。その中で、受容体の下流シグナルの一つである Rho キナーゼ、特に Rho キナーゼ 2 (ROCK2) に着目した。

2. 研究の目的

近年、PAH の予後は改善しつつあるが、早期には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、PAH の早期診断は困難で、QOL は極めて不良である。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や、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。既存の PAH 治療薬は、肺血管を拡張させて、肺動脈圧を低下させる薬剤である。しかし、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、PAH で発現亢進する CaSR が、PASMCs の過剰な増殖や肺血管リモデリングに寄与していることや、PAH 患者の血中で高濃度に存在する PDGF が CaSR の発現を制御することを見出した。本研究課題では、新規 PAH 治療薬になり得る創薬標的の同定を目指した。

3. 研究の方法

(1) Rho キナーゼ (ROCK1、ROCK2) の発現解析と細胞増殖への影響

正常ヒト (Normal ; 対照群) および特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) 患者由来の PASMCs を用いた。mRNA の発現解析にはリアルタイム PCR 法、タンパク質の発現解析にはウエスタンブロット法を用いた。細胞生存率の測定には MTT アッセイ、細胞増殖の測定には BrdU アッセイを用いた。

(2) IPAH 患者由来 PASMCs における ROCK1 ならびに ROCK2 の細胞増殖への関与

IPAH 患者由来の PASMCs を用いて、ROCK1 または ROCK2 を siRNA 法によってノックダウンし、それらの細胞増殖に対する関与を検討した。タンパク質の発現解析にはウエスタンブロット法を用いた。細胞増殖の測定には BrdU アッセイを用いた。

(3) ROCK2 阻害薬である KD025 による肺高血圧症モデル動物の病態改善効果

肺高血圧症モデル動物として汎用されているモノクロタリン (MCT) 誘発性肺高血圧症ラットを作製した。次に、ROCK2 の選択的阻害薬である KD025 を MCT 誘発性肺高血圧症ラットの腹腔内に投与した。タンパク質の発現解析にはウエスタンブロット法を用いた。Millar システムを用いて、肺高血圧症に対する KD025 の治療効果を PAH の指標である右室収縮期圧 (RVSP) で評価した。

4. 研究成果

(1) Rho キナーゼ (ROCK1、ROCK2) の発現解析と細胞増殖への影響

正常ヒト (Normal ; 対照群) および IPAH 患者由来の PSMCs を用いて、ROCK1 と ROCK2 の発現レベルを解析した。その結果、mRNA ならびにタンパク質レベルともに ROCK1 の発現は両細胞群で同程度だった。一方、ROCK2 の発現は、対照群と比較して IPAH 患者由来 PSMCs で亢進していた (図 1A、B)。次に、ROCK2 阻害薬である KD025 が細胞生存率に影響を与えるかについて検討した。その結果、Normal 細胞の生存率は、0.01 ~ 3 μM KD025 によって影響されなかった。一方、IPAH 患者由来 PSMCs の生存率は濃度依存的に抑制された ($\text{IC}_{50} = 223 \text{ nM}$) (図 1C)。さらに、IPAH 患者由来 PSMCs の増殖に対する KD025 の効果を検討するために BrdU アッセイを行った。KD025 の 48 時間暴露によって、濃度依存的な細胞増殖の抑制が認められた ($\text{IC}_{50} = 289 \text{ nM}$) (図 1D)。

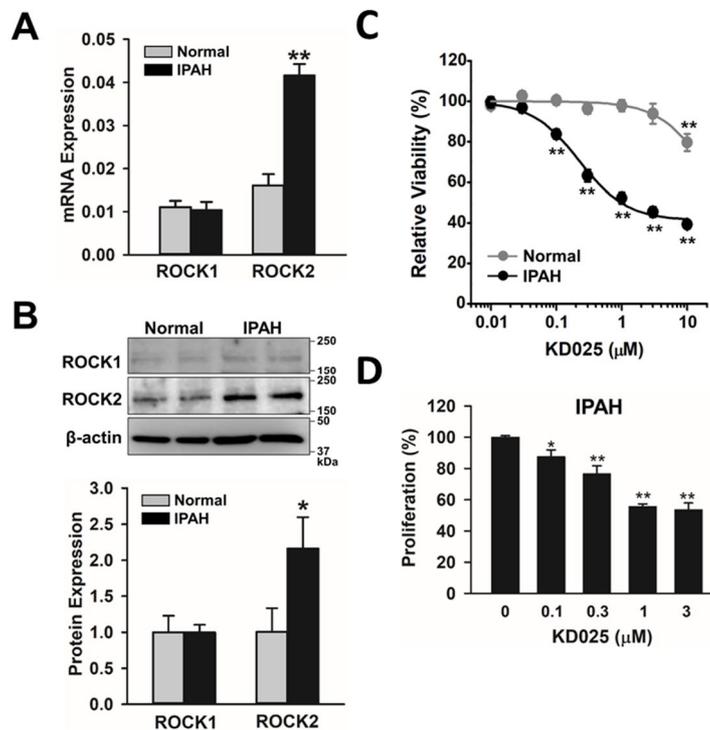


図 1 Rho キナーゼ (ROCK1、ROCK2) の発現解析と細胞増殖への影響

正常ヒト (Normal ; 対照群) および IPAH 患者由来の PSMCs において、ROCK1 および ROCK2 の発現を mRNA (A) とタンパク質 (B) レベルで検討した。その結果、IPAH 患者由来 PSMCs において、ROCK2 の発現が亢進していた。ROCK2 の選択的阻害薬である KD025 の細胞生存率 (C) と細胞増殖 (D) に対する効果を検討した。その結果、KD025 は濃度依存的に IPAH 患者由来 PSMCs の生存率と増殖を抑制した。[Yamamura et al., BBRC (2021)より抜粋]

(2) IPAH 患者由来 PSMCs における ROCK1 ならびに ROCK2 の細胞増殖への関与

IPAH 患者由来 PSMCs を用いて、ROCK1 または ROCK2 を siRNA 法でノックダウンした。siRNA ノックダウン効率はウエスタンブロット法を用いて解析した (図 2A)。次に、IPAH 患者由来 PSMCs の過剰な増殖に対する ROCK1 と ROCK2 の寄与を BrdU アッセイで解析した。その結果、ROCK1 をノックダウンした細胞の増殖は 13%抑制された。一方、ROCK2 をノックダウンした細胞の増殖は 30%抑制された (図 2B)。以上より、ROCK2 の方が ROCK1 に比べて、IPAH 患者由来 PSMCs の過剰な増殖に寄与していることが明らかになった。

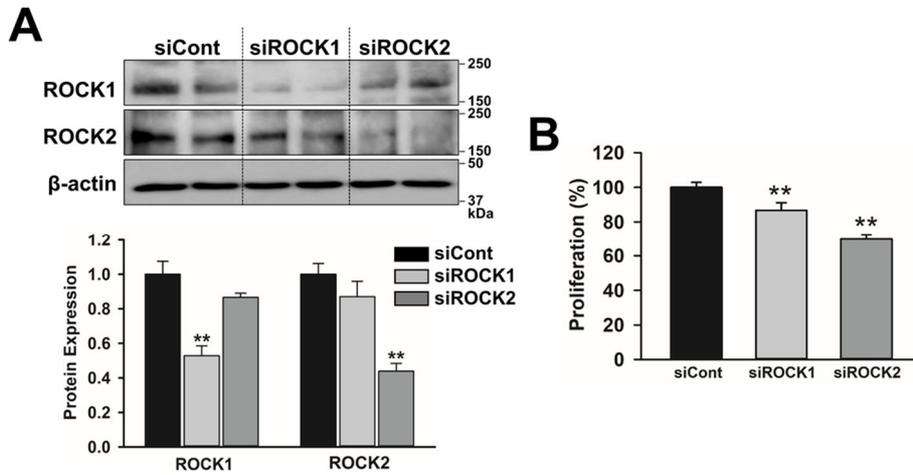


図2 IPAH 患者由来 PSMCs における ROCK1 ならびに ROCK2 の細胞増殖への関与
 (A) IPAH 患者由来の PSMCs を用いて、ROCK1 または ROCK2 を siRNA 法によりノックダウンした。その結果、分子選択的な発現低下が認められた。(B) ROCK1 または ROCK2 を siRNA ノックダウンした IPAH 患者由来の PSMCs では、過剰な増殖は抑制された。[Yamamura et al., BBRC (2021)より抜粋]

(3) ROCK2 阻害薬である KD025 による肺高血圧症モデル動物の病態改善効果

肺高血圧症モデル動物として汎用される MCT 誘発性肺高血圧症ラットを用いて、ROCK2 阻害薬である KD025 の薬効を評価した。MCT 誘発性肺高血圧症ラットの肺動脈平滑筋における ROCK1 と ROCK2 の発現を解析した結果、ROCK2 の発現亢進を認めた。また、KD025 を 14 日間投与した MCT 誘発性肺高血圧症ラットにおいては、肺動脈平滑筋の ROCK2 発現量が抑制された(図 3A)。次に、PAH の指標である右室収縮期圧(RVSP)を解析した結果、MCT 誘発性肺高血圧症ラットの RVSP は、ROCK2 阻害薬である KD025 によって低下した(図 3B)。

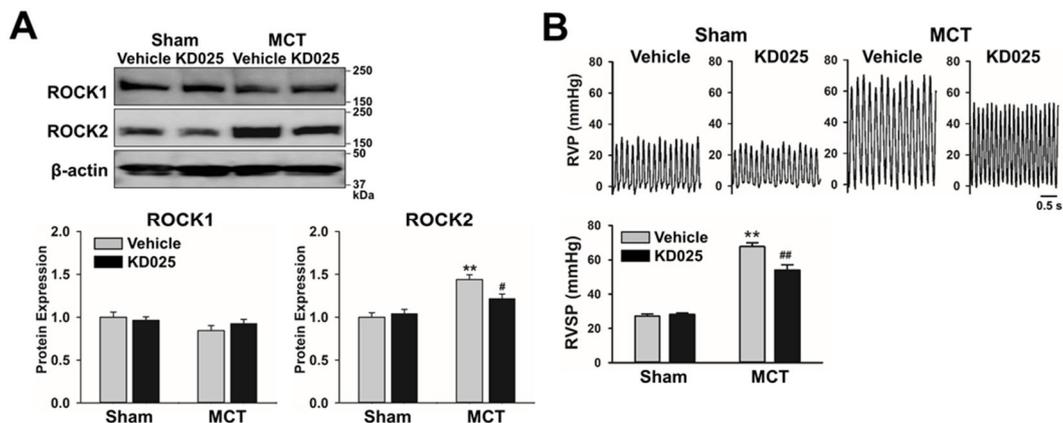


図3 ROCK2 阻害薬である KD025 による肺高血圧症モデル動物の病態改善効果
 (A) MCT 誘発性肺高血圧症ラットの肺動脈平滑筋では、ROCK2 のタンパク質発現が亢進していた。(B) MCT 誘発性肺高血圧症ラットでは、RVSP の上昇が認められた。その増加は、ROCK2 阻害薬である KD025 によって低下した。[Yamamura et al., BBRC (2021)より抜粋]

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メカニズムに ROCK2 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17件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Shima Natsumi, Yamamura Aya, Fujiwara Moe, Amano Taiki, Matsumoto Kazuyuki, Sekine Taiga, Okano Haruka, Kondo Rubii, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao	4. 巻 11
2. 論文標題 Up-regulated expression of two-pore domain K ⁺ channels, KCNK1 and KCNK2, is involved in the proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells in pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 1343804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2024.1343804	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 Ishida Masashi, Yamamura Aya, Fujiwara Moe, Amano Taiki, Ota Mina, Hikawa Yukari, Kondo Rubii, Suzuki Yoshiaki, Imaizumi Yuji, Yamamura Hisao	4. 巻 153
2. 論文標題 Pimelic acid reduces vasoconstriction via BKCa channel activation and VDCC inhibition in rat pulmonary arterial smooth muscles	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 84 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2023.08.001	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 Taiki, Yamamura Aya, Fujiwara Moe, Hirai Seiji, Kondo Rubii, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao	4. 巻 45
2. 論文標題 Upregulated CIC3 Channels/Transporters Elicit Swelling-Activated Cl ⁻ Currents and Induce Excessive Cell Proliferation in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1684 ~ 1691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00513	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 Kawade Akiko, Yamamura Aya, Kondo Rubii, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao	4. 巻 151
2. 論文標題 Corosolic acid ameliorates vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension via the downregulation of STAT3 signaling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 119 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.12.007	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 Hiraishi Keizo, Kurahara Lin Hai, Feng Jianlin, Yamamura Aya, Cui Yuanyuan, Yahiro Eiji, Yokomise Hiroyasu, Go Tetsuhiko, Ishikawa Kaori, Yokota Naoya, Fujiwara Atsushi, Onitsuka Miki, Abe Kohtarō, Ohga Shoji, Satoh Toru, Okada Yasumasa, Yue Lixia, Inoue Ryuji, Hirano Katsuya	4. 巻 233
2. 論文標題 Substantial involvement of TRPM7 inhibition in the therapeutic effect of Ophiocordyceps sinensis on pulmonary hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Research	6. 最初と最後の頁 127 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trsl.2021.03.004	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 山村 彩, 梅村 将就	4. 巻 156
2. 論文標題 循環器系疾患の線維化メカニズムの解明と治療戦略: 序文	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 145 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.21007	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 山村 彩, Md Junayed Nayeem, 佐藤 元彦	4. 巻 156
2. 論文標題 肺高血圧症の血管リモデリングにおける増殖因子の役割	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 161 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.21006	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 Aya, Nayeem Md Junayed, Muramatsu Hiroyuki, Nakamura Kogenta, Sato Motohiko	4. 巻 12
2. 論文標題 MAZ51 Blocks the Tumor Growth of Prostate Cancer by Inhibiting Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 667474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2021.667474	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 Kawade Akiko, Yamamura Aya, Fujiwara Moe, Kobayashi Saki, Mori Shiho, Horii Chihiro, Hiraku Akari, Suzumura Sayo, Tsukamoto Kikuo, Ohara Naoki, Kondo Rubii, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao	4. 巻 147
2. 論文標題 Comparative analysis of age in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 81 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.05.012	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 山村彩	4. 巻 36
2. 論文標題 肺高血圧症における増殖因子と肺血管線維化	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 1116 ~ 1119
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 Nayeem Md Junayed, Yamamura Aya, Hayashi Hisaki, Muramatsu Hiroyuki, Nakamura Kogenta, Sassa Naoto, Sato Motohiko	4. 巻 288
2. 論文標題 Imatinib mesylate inhibits androgen-independent PC-3 cell viability, proliferation, migration, and tumor growth by targeting platelet-derived growth factor receptor-	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 120171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2021.120171	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 Miyaki Riko, Yamamura Aya, Kawade Akiko, Fujiwara Moe, Kondo Rubii, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Hisao	4. 巻 607
2. 論文標題 SKF96365 activates calcium-sensing receptors in pulmonary arterial smooth muscle cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 44 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.03.121	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 5
2. 論文標題 肺高血圧症における血小板由来増殖因子の役割	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 500 ~ 503
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 Aya, Nayeem Md Junayed, Sato Motohiko	4. 巻 534
2. 論文標題 The Rho kinase 2 (ROCK2)-specific inhibitor KD025 ameliorates the development of pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 795 ~ 801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.10.106	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 Mamun Abdullah Al, Hayashi Hisaki, Yamamura Aya, Nayeem Md Junayed, Sato Motohiko	4. 巻 70
2. 論文標題 Hypoxia induces the translocation of glucose transporter 1 to the plasma membrane in vascular endothelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-020-00773-y	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 Kurahara Lin Hai, Hiraishi Keizo, Yamamura Aya, Zhang Ying, Abe Kohtarō, Yahiro Eiji, Aoki Mikiko, Koga Kaori, Yokomise Hiroyasu, Go Tetsuhiko, Ishikawa Kaori, Bo Zhang, Kishi Hiroko, Kobayashi Sei, Aoki-Shoi Narumi, Toru Satoh, Inoue Ryuji, Hirano Katsuya	4. 巻 148
2. 論文標題 Eicosapentaenoic acid ameliorates pulmonary hypertension via inhibition of tyrosine kinase Fyn	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular and Cellular Cardiology	6. 最初と最後の頁 50 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2020.08.013	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 Hisao, Suzuki Yoshiaki, Yamamura Aya	4. 巻 155
2. 論文標題 Pathophysiological roles of TRPC6 channels in pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 230 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj20001	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 -

〔学会発表〕 計64件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山村彩, Alamgir Hossain, 高橋理恵, 佐藤元彦
2. 発表標題 コソリン酸による肺動脈性肺高血圧症細胞の増殖抑制効果
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤原萌園, 山村彩, 近藤るびい, 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における炎症を抑制し、肺血管リモデリングを改善する
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 天野泰樹, 山村彩, 藤原萌園, 近藤るびい, 鈴木良明, 山村寿男
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症におけるクロライドチャンネルClC3の病態生理学的役割の解明
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山村彩, Alamgir Hossain, 高橋理恵, 佐藤元彦
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症におけるHippoシグナルとPDGF受容体の関与
3. 学会等名 第70回中部日本生理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hossain A, Yamamura A, Nayeem MJ, Takahashi R, Sato M
2. 発表標題 Overexpression of ROCK2 correlates with aggressive metastatic phenotype in prostate cancer
3. 学会等名 第70回中部日本生理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山村彩, Alamgir Hossain, 高橋理恵, 佐藤元彦
2. 発表標題 肺高血圧症における性ホルモンとHippoシグナル
3. 学会等名 2023年度生理研心血管研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤原萌園, 山村彩, 近藤るびい, 鈴木良明, 山村寿男
2. 発表標題 フィンゴリモドは炎症を抑制し、肺高血圧症モデル動物の病態を改善する
3. 学会等名 2023年度生理研心血管研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 天野泰樹, 山村彩, 藤原萌園, 近藤るびい, 鈴木良明, 山村寿男
2. 発表標題 肺高血圧症における容積感受性クロライドチャンネルClC3の発現機能解析
3. 学会等名 2023年度生理研心血管研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中浜光哉, 山村彩, 近藤るびい, 鈴木良明, 山村寿男
2. 発表標題 ヒト肺動脈平滑筋細胞におけるニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR 5)の発現機能解析
3. 学会等名 2023年度生理研心血管研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hossain A, Yamamura A, Nayeem MJ, Takahashi R, Sato M
2. 発表標題 Pathological role of ROCK2 in the aggressive metastatic phenotype of prostate cancer
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山村彩, Hossain A, 高橋理恵, 佐藤元彦
2. 発表標題 コロンリン酸によるPDGF受容体発現低下を介した肺高血圧症細胞の増殖抑制
3. 学会等名 第143回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 天野泰樹, 山村彩, 藤原萌園, 近藤るびい, 鈴木良明, 山村寿男
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症におけるCIC3クロライドチャネル/トランスポーターの発現機能
3. 学会等名 第17回トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 天野泰樹, 山村彩, 近藤るびい, 鈴木良明, 山村寿男
2. 発表標題 肺高血圧症における容積感受性CIC3チャネルと機械感受性Piezo1チャネル
3. 学会等名 東海地区薬学系電気生理学研究会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中浜光哉, 山村彩, 近藤るびい, 鈴木良明, 山村寿男
2. 発表標題 ヒト肺動脈平滑筋細胞に発現するニコチン性アセチルコリン受容体の生理機能
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Aya Yamamura
2. 発表標題 Hippo signal in pulmonary arterial hypertension
3. 学会等名 第101回日本生理学会年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 中浜光哉, 山村彩, 近藤るびい, 鈴木良明, 山村寿男
2. 発表標題 肺高血圧症細胞におけるニコチン性アセチルコリン受容体の発現変化
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hossain A, Yamamura A, Nayeem MJ, Takahashi R, Sato M
2. 発表標題 Overexpression of ROCK2 promotes Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) and metastasis in prostate cancer
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 松本和幸, 近藤るびい, 鈴木良明, 山村彩, 山村寿男
2. 発表標題 左心性疾患に伴う肺高血圧症モデルマウスにおけるカルシウムシグナルの亢進
3. 学会等名 第144回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 山村彩
2. 発表標題 性ホルモンと肺高血圧症
3. 学会等名 第64回日本平滑筋学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤原萌園、山村彩、近藤るびい、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 PAHリモデリングに対する多発性硬化症治療薬フィンゴリモドの効果
3. 学会等名 第64回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 天野泰樹、山村彩、藤原萌園、平井聖司、近藤るびい、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症におけるクロライドチャンネルClC-3の発現機能解析
3. 学会等名 第64回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中浜光哉、山村彩、近藤るびい、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 ヒト肺動脈平滑筋細胞に発現するニコチン性アセチルコリン受容体
3. 学会等名 第64回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山村彩
2. 発表標題 増殖因子受容体を標的とした炎症性疾患の機構解明と創薬
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 天野泰樹、山村彩、藤原萌園、平井聖司、近藤るびい、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症におけるクロライドチャンネルCIC3の発現機能解析
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Alamgir Hossain, Md Junayed Nayeem, Fumiya Kitamura, Motohiko Sato, Aya Yamamura
2. 発表標題 Inhibition of ROCK2 by KD025 prevents epithelial to mesenchymal transition(EMT) during prostate cancer progression
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中浜光哉、山村彩、近藤るびい、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 ヒト肺動脈平滑筋細胞におけるニコチン性アセチルコリン受容体の発現機能解析
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川出有希子、山村彩、近藤るびい、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 モノクロタリン誘発性肺高血圧症ラットにおけるコロソリン酸の作用
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 天野泰樹、山村彩、藤原萌園、平井聖司、近藤るびい、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症におけるクロライドチャンネルClC3の発現機能解析
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤原萌園、山村彩、近藤るびい、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 多発性硬化症治療薬フィンゴリモドの肺高血圧症治療薬へのドラッグリポジショニング
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤由納、近藤るびい、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 肺高血圧症患者由来肺動脈平滑筋細胞の細胞周期とTRPC6チャンネル発現
3. 学会等名 第142回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山村彩, Alamgir Hossain, 高橋理恵, 佐藤元彦
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症におけるHippoシグナルの発現変動
3. 学会等名 生理研心血管研究会「比較統合生理学的観点からの循環生理の解析」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山村彩、中浜光哉、Md Junayed Nayeem、Alangir Hossain、林寿来、高橋理恵、山村寿男、佐藤元彦
2. 発表標題 肺動脈平滑筋細胞におけるニコチン性アセチルコリン受容体の発現変動
3. 学会等名 第69回中部生理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川出有希子、山村彩、近藤るびい、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 コソリン酸によるモノクロタリン誘発性肺高血圧症ラットの病態改善効果
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山村彩、中浜光哉、Alangir Hossain、北村文也、高橋理恵、山村寿男、佐藤元彦
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症におけるニコチン性アセチルコリン受容体の発現増加
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山村彩、Alangir Hossain、高橋理恵、家崎高志、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受容体とHippoシグナル
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山村彩、中浜光哉、Md Junayed Nayeem、Alangir Hossain、高橋理恵、山村寿男、佐藤元彦
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症におけるニコチン性アセチルコリン受容体の寄与
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小川璃子、近藤るびい、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由来肺動脈平滑筋細胞におけるコロソリン酸のアポトーシス誘導作用
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤由納、近藤るびい、山村彩、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 肺高血圧症患者由来肺動脈平滑筋細胞の周期におけるTRPC6チャネルの役割
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山村彩、Md Junayed Nayeem、村松洋行、中村小源太、佐藤元彦 .
2. 発表標題 治療抵抗性前立腺癌におけるVEGFR3の寄与とMAZ-51の抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山村彩
2. 発表標題 肺高血圧症と増殖因子の役割
3. 学会等名 第63回日本平滑筋学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山村彩, Md Junayed Nayeem, 高橋理恵, 佐藤元彦.
2. 発表標題 Rhoキナーゼ2阻害薬による肺動脈肺高血圧症の病態改善効果
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Md Junayed Nayeem, Fumiya Kitamura, Kogenta Nakamura, Motohiko Sato, Aya Yamamura.
2. 発表標題 Inhibition of PDGFR by imatinib reduced the proliferation and migration of human prostate cancer PC-3 cells.
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮木理子, 山村彩, 鈴木良明, 山村寿男
2. 発表標題 肺動脈平滑筋細胞のCa ²⁺ 動態に対するSKF96365の薬理作用
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021
4. 発表年 2021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 モノクロタリン誘発性高血圧症ラットの週齡差による病態変化解析
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021
4. 発表年 2021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 肺高血圧症に対するフィンゴリモドの薬効解析
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山村彩, Md Junayed Nayeem, 高橋理恵, 佐藤元彦
2. 発表標題 KD025の肺動脈平滑筋細胞増殖抑制作用と病態改善効果
3. 学会等名 生理研心血管研究会「比較統合生理学的観点からの循環生理の解析」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮木理子, 山村彩, 鈴木良明, 山村寿男
2. 発表標題 肺動脈平滑筋細胞におけるSKF96365のCa ²⁺ 感受性受容体の活性化作用
3. 学会等名 生理研心血管研究会「比較統合生理学的観点からの循環生理の解析」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原萌園、山村彩、近藤るびい、鈴木良明、山村寿男
2. 発表標題 肺高血圧症ラットにおける多発性硬化症治療薬フィンゴリモドの薬効評価
3. 学会等名 日本平滑筋学会若手の会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Aya Yamamura.
2. 発表標題 PDGF-CaSR signaling on pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension
3. 学会等名 第99回日本生理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山村彩, Md Junayed Nayeem, 高橋理恵, 村松洋行, 中村小源太, 佐藤元彦
2. 発表標題 前立腺癌に発現する血管内皮増殖因子受容体3 (VEGFR3) 阻害薬の抗腫瘍効果
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022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 モノクローリン誘発性肺高血圧症ラットにおけるフィンゴリモドの病態改善効果
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山村彩, Md Junayed Nayeem, 高橋理恵, 佐藤元彦
2. 発表標題 Rhoキナーゼ2阻害薬の肺動脈平滑筋細胞増殖抑制と病態改善効果
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021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 フィンゴリモドはモノクロタリン誘発性肺高血圧症ラットの病態を改善する
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島菜摘、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関する2ポアドメイン型K ⁺ チャネルの機能解析
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021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 モノクロタリン誘発性肺高血圧症ラットにおけるCa ²⁺ 感受性受容体とTRPC6チャネルの発現変化解析
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山村彩, Md Junayed Nayeem, 高橋理恵, 佐藤元彦
2. 発表標題 ROCK2阻害薬による肺高血圧症由来肺動脈平滑筋細胞の増殖抑制
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山村彩
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症増悪における増殖因子とカルシウム感受性受容体の関与
3. 学会等名 第30回日本循環薬理学会（招待講演）
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平滑筋細胞の異常増殖を抑制し、肺高血圧症を改善する。
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020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 肺高血圧症ラットの週齢差による病態変化.
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山村彩, Md Junayed Nayeem, 村松洋行、渡邊將人、高橋理恵、林寿来、中村小源太、佐藤元彦
2. 発表標題 前立腺癌に発現する血管内皮増殖因子受容体3 (VEGFR3) 阻害薬の抗腫瘍効果
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Md Junayed Nayeem, Yamamura A, Takahashi R, Hayashi H, Muramatsu H, Nakamura K, Sassa N, Sato M.
2. 発表標題 PDGFR signaling is important for the growth of androgen-independent prostate cancer cells.
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山村彩, Md Junayed Nayeem, 村松洋行, 中村小源太, 佐藤元彦
2. 発表標題 前立腺癌に対する血管内皮増殖因子受容体3 (VEGFR3) 阻害薬の抗腫瘍効果の検討
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 山村彩, Md Junayed Nayeem, 村松洋行, 中村小源太, 佐藤元彦
2. 発表標題 前立腺癌に対する血管内皮増殖因子受容体3 (VEGFR3) 阻害薬の抗腫瘍効果の検討
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 山村彩, Md Junayed Nayeem, 村松洋行, 中村小源太, 佐藤元彦
2. 発表標題 前立腺癌に対する血管内皮増殖因子受容体3 (VEGFR3) 阻害薬の抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第138回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 肺動脈性肺高血圧症等の治療剤及びその利用	発明者 山村寿男、鈴木良明、澤井優輝、藤原萌園、山村彩	権利者 公立大学法人名古屋 古屋市立大学、 学校法人愛知医
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-070003	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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