

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07273

研究課題名(和文) 脂質ホスファターゼによる細胞内クリアランス制御を介した肺組織幹細胞機能の調節

研究課題名(英文) Regulation of lung stem cells through intracellular clearance by lipid phosphatase

研究代表者

吉岡 和晃 (Yoshioka, Kazuaki)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：80333368

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)：我々はこれまでにクラスII型PI3K 酵素が成長因子などの受容体エンドサイトーシス機能に必要であることを明らかにしてきた。その後、PI3K-C2 と関連して働く、PI 3'-ホスファターゼを探索し、MTMR4を同定した。本研究では、AECII細胞のMTMR4の病態生理機能に焦点を当て、MTMR4によるエンドリソソーム・オートファジー系細胞内分解システム制御に着目し、肺線維化発症におけるMTMR4の役割をより深く理解することを目的とした。MTMR4はAECII細胞においてエンドソーム・オートファジー系調節を介して、発生期の肺胞構築及び生後の肺胞構築の恒常性維持に必須な因子であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、MTMR4-KOマウスの肺形成異常は、エンドリソソーム・オートファジー系の機能破綻による肺胞上皮分化異常ならびに間葉系細胞過形成に起因する正常肺胞構築障害であると結論づけられた。MTMR4は、AECII細胞においてエンドリソソーム・オートファジー系調節を介して、発生期の肺胞構築および生後の肺胞構築の恒常性維持に必須な因子であることが示された。MTMR4が肺胞幹細胞であるAECII細胞の分化・増殖の制御に重要な役割を果たすことから、MTMR4によるエンドリソソーム・オートファジー系調節機構は、肺線維化の発症機構解明および新たな治療法開発において重要な知見と成り得る。

研究成果の概要(英文)：We have previously demonstrated that Class II PI3K enzyme is essential for receptor endocytosis functions involving growth factors receptor signaling. Subsequently, we explored the Inositol 3'-phosphatase that works in conjunction with PI3K-C2 and identified Myotubularin-related protein-4 (MTMR4). In this study, we focused on the pathophysiological function of MTMR4 in AECII cells, specifically aiming to deepen our understanding of the role of MTMR4 in the control of the endolysosomal-autophagic cellular degradation system and its contribution to the development of pulmonary fibrosis. MTMR4 was shown to be a crucial factor in regulating endolysosome-autophagic processes in AECII cells, essential for both the embryonic and postnatal alveolar development and maintenance of homeostasis.

研究分野：分子生理学

キーワード：イノシトールリン脂質代謝酵素 PI3キナーゼ ミオチューブラリン関連タンパク質 エンドリソソーム
オートファジー 肺線維化 型肺胞上皮細胞 肺胞

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。

1. 研究開始当初の背景

リソソームを介した細胞内分解(クリアランス)システムはプロテアソーム経路と並び、不要となったタンパク質、糖、脂質、脂肪などを能動的に分解・再処理している。後期エンドソーム～リソソーム経路(エンドリソソーム系)およびオートファゴソーム～リソソーム経路(オートファジー系)は、主要な細胞内クリアランス経路である。これら細胞内小胞輸送のシステムは、低分子量 G タンパク質 Rab ファミリーを中心とした非常に複雑な制御機構によって成り立っている。細胞膜の主要な構成リン脂質である“ホスファチジルイノシトール”のイノシトール環水酸基 3' 位にリン酸基が付加されて生成する 3' -リン酸化イノシトールリン脂質(3' -ホスホイノシタイド: 3' -PI)は、エンドサイトーシス及びオートファジーなどの細胞内小胞輸送(メンブレン・トラフィッキング)を制御することが知られていた。特に、細胞膜小胞に特異的に局在する 3' -PI は重要な役割を果たす。7 種の 3' -PI のうち、ホスファチジルイノシトール-3-リン酸(PI(3)P)は、初期エンドソーム及びオートファゴソームに豊富であり、その後 PI ターンオーバーを伴って PI(3,5)P₂ を持つ後期エンドソームを経て、リソソームへと成熟していく。この各膜小胞画分に特異的に局在する 3' -PI を足場にして、各 3' -PI 特異的結合ドメイン(PH、PX、FYVE ドメインなど)を有する機能タンパク質を膜小胞にリクルートすることにより、メンブレン・トラフィッキングは的確に実行される。この PI ターンオーバーを駆動する PI 合成酵素(PI 3' -キナーゼ(PI3K))及び分解酵素(PI 3' -ホスファターゼ)は膜小胞輸送を精巧に制御することが知られているが、これら PI 代謝酵素分子の実体と分子機構は十分に明らかとなっていなかった。

我々はこれまでにクラス II 型 PI3K α 酵素(PI3K-C2 α) が成長因子などの受容体エンドサイトーシス及びその後のエンドソーム膜上での受容体シグナリングに必要であることを明らかにした(参考文献 1-4)。PI3K-C2 α の酵素産物は、PI(3,4)P₂ 及び PI(3)P である。その後、PI3K-C2 α と関連して働く、PI(3,4)P₂ 及び PI(3)P の 3' -PI 脱リン酸化酵素(PI 3' -ホスファターゼ)を探索し、Myotubularin-related protein-4 (MTMR4) を同定した(参考文献 5)。14 種からなる Myotubularin ファミリーに属する MTMR4 は、分子内 C 末端に PI(3)P と結合する FYVE ドメインを有し、細胞内の局在部位はエンドリソソーム系およびオートファジー系であった。また、網羅的な MTMR4 発現解析をウエスタンブロット法により行った結果、マウス組織では II 型肺胞上皮(AECII)細胞が最も高発現していた(参考文献 5)。以上の学術的背景および予備的検討から、MTMR4 が肺組織において、「エンドリソソーム・オートファジー系の PI(3)P ターンオーバーを調節する PI 3' -ホスファターゼ」であると仮説を立てるに至った。

2. 研究の目的

AECII 細胞の MTMR4 の病態生理機能に焦点を当て、「MTMR4 によるエンドリソソーム・オートファジー系細胞内分解システム制御機構を解明することにより、肺の慢性炎症をともなう肺線維化発症における MTMR4 の役割をより深く理解すること」を目指す。主に、MTMR4-KO マウス(全身型 KO および肺組織細胞特異的コンディショナル KO)を用いた In vivo 解析、それら KO マウスから単離した初代 AECII 細胞を用いた in vitro 解析を中心に、以下の項目を明らかにすることを目的とした。

- 1) 全身型 MTMR4KO マウス、および AECII 細胞特異的 KO マウスにおいて、a) 肺発達過程での肺胞壁過形成、b) 成獣期での肺線維化発症、の表現型を詳細に解析し、AECII 細胞に高発現する MTMR4 の病態生理的役割を明らかにすること。表現型の責任細胞を同定するために、線維芽細胞、血管内皮細胞特異的 KO マウスと比較検討すること。
- 2) AECII 細胞における MTMR4 の機能的役割を明らかにするために、KO マウス組織より単離 AECII 細胞、又は胎児線維芽(MEF)細胞を採取し、in vitro 細胞アッセイ系を用いて「エンドソームリソソーム・オートファジー系における MTMR4 機能が如何に細胞内クリアランス制御を行っているか」を明らかにすること。

3. 研究の方法

1) MTMR4 全身型 KO (*MTMR4*^{-/-})、AECII 特異的コンディショナル型 KO (*MTMR4*^{flox/flox}; *SPC-CreER*^{T2} = *MTMR4*^{AECII}) マウスにおける発生期肺胞壁過形成および成獣期肺線維化発症の分子機序

実験 1) 線維芽細胞レポーターマウス(*Col1a2*-GFP Tg)を用いて、以下に示すマウス群を作成し、ブレオマイシン誘発性肺線維化モデルにおける MTMR4 欠損の影響を調べた。

- ・ WT 型: *MTMR4*^{+/+}; *Col1a2*-GFP^{Tg} マウス (8~10 種齢、♂)
- ・ KO 型: *MTMR4*^{-/-}; *Col1a2*-GFP^{Tg} マウス (8~10 種齢、♂)

なお、*Col1a2*-GFP Tg マウスは、コラーゲン-I α 2 (*Col1a2*) プロモーターの下流で GFP を発現する遺伝子改変トランスジェニック(Tg)マウスであり、マウス肺組織での線維化を in vivo で可視化することが可能となる。

上記マウスにおける肺線維化機序は、定法に従い、ブレオマイシン投与(腹腔投与、2 週間)による肺線維化発症の程度を、組織切片の作製した後、アザン染色、コラーゲン抗体染色と GFP 蛍光の 2 重染色により、MTMR4 欠損の影響を解剖学的に評価した。

実験 2) 肺組織全体での肺線維化の程度を調べるために、申請時当初は常法として知られるハイドロキシプロリン法による組織コラーゲン定量を計画していたが、本学に新たに導入された最新のカルツァイス社製 Lightsheet 顕微鏡を用いた全肺組織 3D イメージングによる評価に切り替えた。ここでは、下記に示す AECII 特異的コンディショナル KO マウスを作成して、マウス個体レベルでの発生期肺胞壁過形成および成獣期肺線維化発症の分子機序を検討した。

- ・コントロール: $MTMR4^{+/+}; SPC-CreER^{T2}; R26R^{tdTomato}; Col1a2-GFP^{Tg}$
- ・ $MTMR4^{\Delta AECII}$: $MTMR4^{flox/flox}; SPC-CreER^{T2}; R26R^{tdTomato}; Col1a2-GFP^{Tg}$

2) $MTMR4$ 遺伝子ノックダウン AECII 細胞 (A549 細胞) における上皮間葉転換 (EMT) の調節
 当該研究課題の申請時には、当初、マウス肺組織より単離した AECII 細胞を用いたオルガノイド培養系の構築を計画していたが、培養技術的な障壁から計画を変更し、II 型肺胞上皮細胞モデルである A549 培養細胞を用いた RNA 干渉法による *in vitro* 実験系を構築した。 $MTMR4$ 遺伝子発現抑制 A549 細胞における上皮間葉転換 (EMT) の関与について検討した。

4. 研究成果

1) 全身型 $MTMR4$ ノックアウト (KO) マウスはホモ接合型 (-/-) において、出生直後 2 4 時間以内に全例死亡することが確認された。野生型 (+/+) 及びホモ KO それぞれの肺組織を組織学的に調べると、ホモ KO マウス肺では肺胞が野生型に比べて十分に膨らんでいないことが明らかになった (図 1)。そこで、肺組織の肺胞実質および間質のより詳細な構造を調べるために、線維芽細胞レポーターマウス ($Col1a2-GFP$ Tg) を用いた肺組織蛍光イメージングを行った。その結果、 $MTMR4$ KO マウス肺間質において、コラーゲン I 産生線維芽細胞の増加と肺胞壁の肥厚が認められた (図 2)。

2) $MTMR4$ KO マウスの肺構造を客観的に観察 (ノンバイアス) するために、組織透明化 CUBIC 法を用いた全肺組織 3D 観察を行った。生後直後の野生型および KO 型マウスより採取・固定化した肺組織を CUBIC 試薬により透明化した後、抗 ABCA3 (AECII 細胞マーカー) 抗体による 3 次元 (3D) 免疫染色を行った。 $MTMR4$ KO マウス出生直後の肺組織は、肺全体において線維芽細胞の顕著な増生が見られ、正しい肺胞構造の構築に傷害があるこ

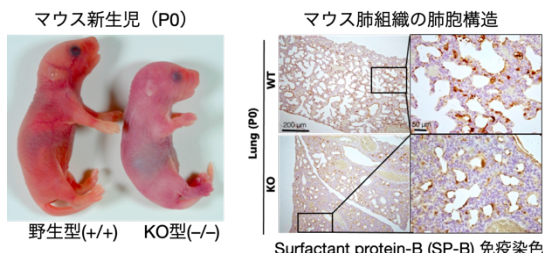


図 1) $MTMR4$ -KO マウスは出生直後の肺胞形成異常により胎生致死となる

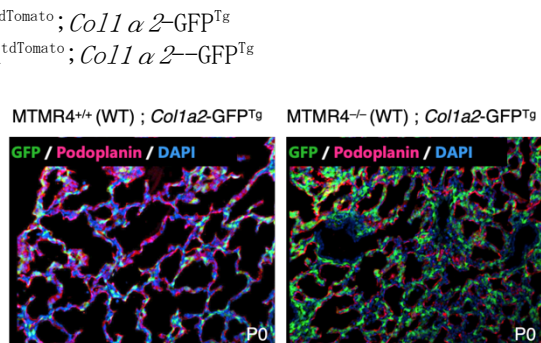


図 2) $MTMR4$ -KO 新生児マウス肺組織では間質においてコラーゲン I 産生線維芽細胞が顕著に増加している
 GFP: コラーゲン I 産生線維芽細胞
 Podoplanin: I 型肺胞上皮細胞マーカー

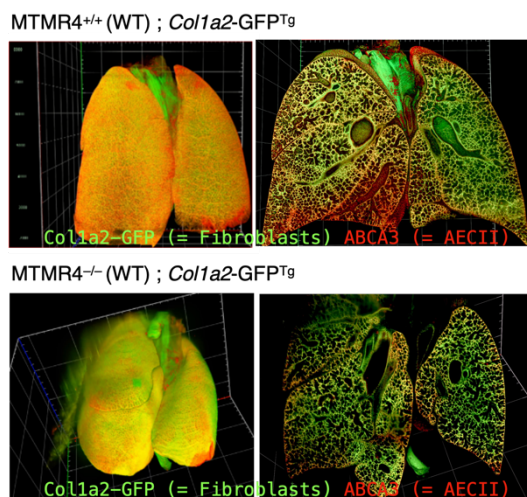


図 3) $MTMR4$ -KO 新生児マウス肺組織の全肺組織 3D 観察 (カルツァイス社製 Lightsheet 顕微鏡)
 GFP: コラーゲン I 産生線維芽細胞
 ABCA3: II 型肺胞上皮細胞マーカー

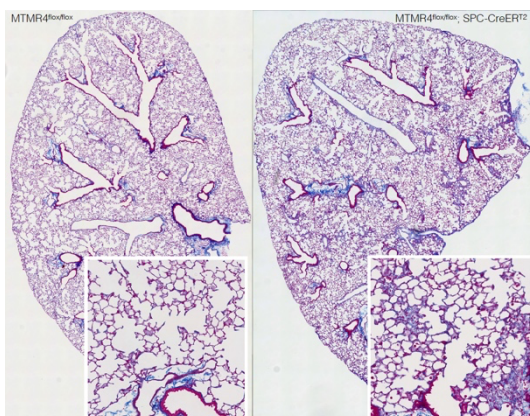


図 4) AECII 細胞特異的 $MTMR4$ -コンディショナル KO マウス成獣肺組織はプレオマイシン誘発性に線維化を呈する
 アザン染色: 組織線維化の染色

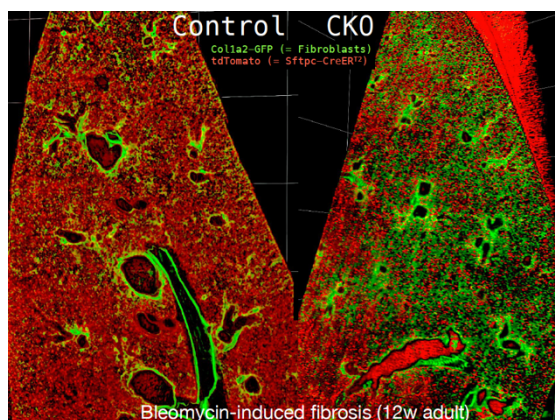


図 5) AECII 細胞特異的 $MTMR4$ -コンディショナル KO マウス成獣肺組織の Lightsheet-3D 観察
 GFP: コラーゲン I 産生線維芽細胞
 tdTomato: SCP-CreER^{T2} 発現細胞 (AECII 細胞)

とが明らかとなった(図3)。

3) MTMR4 全身型 KO マウスは、ホモ (-/-) 型では生後直後 24 時間以内に致死となるため、成獣での肺線維化発症をしらべる目的で、AECII 細胞特異的コンディショナル KO マウスを作成した。生後 10~12 週齢において、タモキシフェン投与により AECII 細胞特異的に MTMR4 遺伝子を欠損 (コンディショナル KO: CKO) させた後、抗癌剤・ブレオマイシンを腹腔投与により肺線維化を発症させた。コントロール群に比べて、CKO 群において肺間質における肺線維化が顕著に増加していた(図4)。また、透明化肺組織を用いた 3D イメージングにおいても全肺領域で肺線維化が著しく進行していることが明らかとなった(図5)。

4) KO マウスで見られた肺間質における線維芽細胞の増生・線維化の亢進、および II 型肺胞上皮細胞の異常増殖の機序を明らかにする為に、AECII 細胞モデル細胞である A549 細胞を用いた *in vitro* 細胞評価系を構築した。遺伝子を破壊する RNA 干渉法により MTMR4 発現抑制細胞を用いて、トランスフォーミング増殖因子・TGF β 1 刺激による細胞外マトリックスの発現変化を定量的 PCR により評価した(図6)。MTMR4 遺伝子抑制細胞において、TGF β 1 刺激による細胞外マトリックス (フィブロネクチン、コラーゲン I) および間葉系マーカーであるビメンチンの mRNA 発現が顕著に亢進していた。この結果は、MTMR4 は AECII 細胞において上皮間葉転換を負に制御する機能を有することを示唆する結果である。

以上の研究結果より、MTMR4-KO マウスの肺形成異常は、エンドリソソーム・オートファジー系の機能破綻 (=細胞内メンテナンス不良) による肺胞上皮分化異常ならびに間葉系細胞過形成とこれに起因する正常肺胞構造の構築障害であると結論づけられた。細胞内脂質代謝酵素である MTMR4 は、AECII 細胞においてエンドリソソーム・オートファジー系調節を介して、発生期の肺胞構築および生後の肺胞構築の恒常性維持に必須な因子であることが示された。MTMR4 が肺胞幹細胞である AECII 細胞の分化・増殖の制御に重要な役割を果たすことから、MTMR4 を始めとするイノシトールリン脂質代謝酵素群によるエンドリソソーム・オートファジー系調節機構 (参考文献 6-9) は、肺線維化の発症機構解明および新たな治療法開発において重要な知見と成り得る。

参考文献)

1. [Yoshioka K, et al. \(2012\) Endothelial PI3K-C2 \$\alpha\$, a class II PI3K, has an essential role in angiogenesis and vascular barrier function. *Nature Med.* 18\(10\) 1560-1569](#)
2. Biswas K, [Yoshioka K, et al. \(2013\) Essential role of class II PI3K-C2 \$\alpha\$ in sphingosine-1-phosphate receptor-1 mediated signaling and migration in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 288\(4\) 2325-2339](#)
3. Aki S, [Yoshioka K, et al. \(2015\) Phosphatidylinositol 3-kinase class II \$\alpha\$ -Isoform PI3K-C2 \$\alpha\$ is required for transforming growth factor \$\beta\$ -induced Smad signaling in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 290\(10\) 6086-6105](#)
4. Aung KT, [Yoshioka K, et al. \(2018\) The class II phosphoinositide 3-kinases PI3K-C2 \$\alpha\$ and PI3K-C2 \$\beta\$ differentially regulate clathrin-dependent pinocytosis in human vascular endothelial cells. *J. Physiol. Sci.* 69\(2\), 263-280](#)
5. Pham HQ, [Yoshioka K, et al. \(2018\) MTMR4, a phosphoinositide-specific 3'-phosphatase, regulates TFEB activity and the endocytic and autophagic pathways. *Genes. Cells,* 23\(8\) 670-687](#)
6. Sarker MAK, Aki S, [Yoshioka K, et al. \(2019\) Class II PI3Ks \$\alpha\$ and \$\beta\$ are required for Rho-dependent uterine smooth muscle contraction and parturition in mice. *Endocrinology* 160\(1\), 235-248](#)
7. Shimizu S, [Yoshioka K, et al. \(2021\) Class II phosphatidylinositol 3-kinase-C2 \$\alpha\$ is essential for Notch signaling by regulating the endocytosis of \$\gamma\$ -secretase in endothelial cells. *Sci. Rep.* 11\(1\):5199](#)
8. Baines K., [Yoshioka K., et al. \(2022\) The ATG5 interactome links clathrin-mediated vesicular trafficking with the autophagosome assembly machinery. *Autophagy Rep.* 1\(1\) 88-118.](#)
9. [Yoshioka K. \(2021\) Class II phosphatidylinositol 3-kinase isoforms in vesicular trafficking. *Biochem. Soc. Trans.* 49 \(2\) 893-901](#)

TGF β 1により誘導される遺伝子発現変化

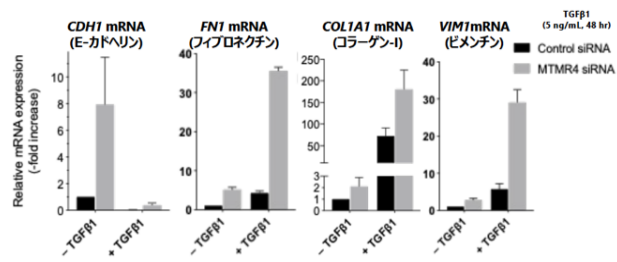


図6) MTMR4 ノックダウン A549 細胞において、TGF β 1 刺激による細胞外マトリックスの発現が亢進している

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Shimizu S, Yoshioka K, Aki S, Takuwa Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Class II phosphatidylinositol 3-kinase-C2 is essential for Notch signaling by regulating the endocytosis of -secretase in endothelial cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5199
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-84548-4	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 Asai Kazuki, Nakase Junsuke, Yoshioka Kazuaki, Yoshimizu Rikuto, Kimura Mitsuhiro, Tsuchiya Hiroyuki	4. 巻 38
2. 論文標題 Adipose-Derived Stem Cell Sheets Promote Meniscus Regeneration Regardless of Whether the Defect Involves the Inner Half or the Whole Width of the Anterior Half of the Medial Meniscus in a Rabbit Model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery	6. 最初と最後の頁 2672 ~ 2683
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.arthro.2022.02.020	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 Islam Shahidul, Yoshioka Kazuaki, Aki Sho, Ishimaru Kazuhiro, Yamada Hiroki, Takuwa Noriko, Takuwa Yoh	4. 巻 70
2. 論文標題 Class II phosphatidylinositol 3-kinase and isoforms are required for vascular smooth muscle Rho activation, contraction and blood pressure regulation in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	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/s12576-020-00745-2	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 Mori Masayuki, Sakata Kenji, Yokawa Junichiro, Nakanishi Chiaki, Murai Kota, Okada Hirofumi, Shimojima Masaya, Yoshida Shohei, Yoshioka Kazuaki, Takuwa Yoh, Hayashi Kenshi, Yamagishi Masakazu, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 2020
2. 論文標題 Everolimus-Eluting Biodegradable Abluminal Coating Stent versus Durable Conformal Coating Stent: Termination of the Inflammatory Response Associated with Neointimal Healing in a Porcine Coronary Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Interventional Cardiology	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/1956015	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 Aki Sho, Yoshioka Kazuaki, Takuwa Noriko, Takuwa Yoh	4. 巻 31
2. 論文標題 TGF receptor endocytosis and Smad signaling require synaptojanin1, PI3K-C2 -, and INPP4B-mediated phosphoinositide conversions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 360~372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E19-11-0662	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 Baines Kiren, Yoshioka Kazuaki, Takuwa Yoh, Lane Jon D.	4. 巻 1
2. 論文標題 The ATG5 interactome links clathrin-mediated vesicular trafficking with the autophagosome assembly machinery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Autophagy Reports	6. 最初と最後の頁 88~118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/27694127.2022.2042054	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 Yoshioka Kazuaki	4. 巻 49
2. 論文標題 Class II phosphatidylinositol 3-kinase isoforms in vesicular trafficking	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical Society Transactions	6. 最初と最後の頁 893~901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BST20200835	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 Kano H, Izumi K, Hiratsuka K, Toriumi R, Nakagawa R, Aoyama S, Kamijima T, Shimada T, Naito R, Kadomoto S, Iwamoto H, Yaegashi H, Kawaguchi S, Nohara T, Shigehara K, Kadono Y, Saito Y, Nakagawa Goto K, Yoshioka K, Nakata H, Lin Wen J, Mizokami A	4. 巻 114
2. 論文標題 Suppression of androgen receptor signaling induces prostate cancer migration via activation of the CCL20 ? CCR6 axis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1479 ~ 1490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15683	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6件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 吉岡和晃、Shahidul Islam、安藝 翔、石丸和宏、多久和 典子、多久和 陽
2. 発表標題 クラス II-PI3 キナーゼによるエンドサイトーシス制御を介した血管平滑筋収縮調節機構
3. 学会等名 第63回 日本脂質生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安藝 翔、吉岡 和晃、加藤 美樹、前田 啓介、中原 龍一、土田 里香、多久和 陽、大澤 毅
2. 発表標題 血管新生因子TGF β /Smadシグナリングを制御するホスホイノシタイドカスケード
3. 学会等名 第80回 日本癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shahidul Islam, Kazuaki Yoshioka, Sho Aki, Kazuhiro Ishimaru, Hiroki Yamada, Noriko Takuwa & Yoh Takuwa
2. 発表標題 Class II phosphatidylinositol 3-kinase and isoforms are required for vascular smooth muscle Rho activation, contraction and blood pressure regulation in mice
3. 学会等名 2020年度 第98回日本生理学会(第11回 入澤宏・彩記念JPS優秀論文)(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aki S, Yoshioka K, Takuwa N, Takuwa Y
2. 発表標題 TGF receptor endocytosis and Smad signaling require synaptotjanin1, PI3K-C2 , and INPP4B-mediated phophoinositide conversions
3. 学会等名 2020年度 第98回日本生理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉岡 和晃、Shahidul I、安藝 翔、石丸和宏、多久和典子、多久和 陽
2. 発表標題 クラスII-PI3キナーゼによるエンド サイトーシス制御を介した血管平滑筋収縮調節機構
3. 学会等名 第97回日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉岡 和晃、飯野賢治、射場智大、竹村博文、内藤尚道
2. 発表標題 Single cell transcriptome analysis of adventitial vasa vasorum remodeling in human aortic dissection
3. 学会等名 第100回日本生理学会
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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			
英国	University of Bristol			