

令和 6 年 7 月 2 日現在

機関番号：97108

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06703

研究課題名（和文）血管透過性亢進に起因するボルテゾミブ誘発性肺障害の発症機序解明

研究課題名（英文）Involvement of increased vascular permeability in bortezomib-induced lung toxicity

研究代表者

松本 太一（Matsumoto, Taichi）

社会医療法人 雪の聖母会（聖マリア研究センター）・基礎医学研究ユニット・上級研究員

研究者番号：80570803

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）：本研究では、ボルテゾミブ（BTZ）によるBTZ誘発性肺障害の発症機序の解明に取り組んだ。ヒト肺胞毛細血管内皮細胞（HPMEC）の単層培養を用いたin vitro実験系により、BTZによる血管透過性亢進には、Claudin-5やOccludin、VE-cadherinといった血管内皮細胞間の接着を制御する分子の発現減少が関与することが示唆された。また、BTZ誘発性肺障害モデルマウスを用いたin vivo実験系により、BTZによる肺障害は、病態が経時的に変化し、BTZ投与初期には肺胞間質の炎症と伴う間質性肺疾患が起こり、その後、肺実質の破壊を伴う閉塞性肺疾患が出現すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から、BTZによる血管透過性亢進が起点となり、病態が経時的に変化し、BTZ投与初期には肺胞間質の炎症と伴う間質性肺疾患が起こり、その後、肺実質の破壊を伴う閉塞性肺疾患が出現することが示唆された。したがって、BTZ誘発性肺障害の治療または予防には、BTZによる血管透過性亢進の抑制が重要であると考えられた。BTZによる細胞間接着因子発現抑制作用の詳細なメカニズム解明により、BTZ誘発性肺障害の治療または予防の新規標的分子の同定につながると期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we attempted to elucidate the pathogenesis of bortezomib (BTZ)-induced lung injury. In vitro experiments using monolayer cultures of human alveolar capillary endothelial cells (HPMECs) suggested that BTZ-induced vascular permeability was associated with decreased expression of molecules that control adhesion between vascular endothelial cells, such as Claudin-5, Occludin, and VE-cadherin. In vivo experiments using BTZ-induced lung injury model mice showed that the pathology of BTZ-induced lung injury changed over time, with interstitial lung disease accompanied by inflammation of the alveolar interstitium occurring early after BTZ administration, followed by obstructive lung disease accompanied by destruction of the lung parenchyma.

研究分野：薬剤性肺障害

キーワード：薬剤性肺障害 ボルテゾミブ 細胞間接着因子

1. 研究開始当初の背景

(1) **BTZ** は多発性骨髄腫の治療成績を劇的に改善した革新的な薬剤である。その一方で様々な副作用を引き起こし、中でも肺障害は、死亡例が多数報告されている最も注意すべき副作用である。**BTZ** 投与中に肺障害を発症した場合、**BTZ** の投与は中止しなければならず、その後の治療において **BTZ** を使用できなくなることで治療の選択肢が著しく狭まる。こうしたことから、**BTZ** 誘発性肺障害に対して確実に奏効する特有の治療法もしくは予防法の確立が望まれているが、この副作用の発症機序は解明されていない。

(2) **BTZ** 肺障害を発症した患者の胸部 CT 画像ではすりガラス様の陰影が認められ、発熱や **CRP** 上昇が見られる (Pitini V et al., *Leuk Res.* 2007)。また、当該患者では **IL-6** や **TNF- α** 、**IFN- γ** などの炎症性サイトカインの血中濃度が上昇する (Maruyama et al., *Int J Hematol.* 2008)。これらのことから、**BTZ** 誘発性肺障害には肺胞組織での炎症が関与すると推察される。その炎症発現機序として、Li らは (Li et al., *Oncol Lett.* 2016) **BTZ** により肺胞上皮が傷害され炎症が起こると提唱しているが実証されていない。

(3) また、Dun らは (Dun X et al., *Hematol Oncol.* 2010) **BTZ** 投与終了後、**BTZ** による **NF- κ B** 抑制作用が消失した反動で肺胞上皮からの炎症性サイトカイン分泌が急増することが炎症の原因であると提案している。しかし、**BTZ** の血中濃度は投与後 3 日間に渡って治療域に維持されているため、離脱反応が起こるとは考えにくい。

(4) このように、**BTZ** がどのようにして肺組織に炎症を惹起するかは依然として不明であった。

2. 研究の目的

申請者は本研究課題開始当初、**BTZ** は血管内皮細胞の直接作用して血管透過性を亢進するという新しい知見を得ていた。この知見から、「血管透過性亢進は血液成分の漏出や炎症細胞の浸潤を引き起こし、炎症の引き金となることから、**BTZ** による血管透過性亢進が起点となり、肺胞間質への血漿タンパク質の漏出や炎症細胞の浸潤が生じ、炎症を惹起した結果、肺障害が発現するのではないか？」という問いが生じた。

そこで、この問いに解を得るために、本研究では次の 3 点を明らかにすることを目的とした。

(1) **BTZ** は肺胞毛細血管の透過性を亢進し炎症を引き起こすのか？

(2) **BTZ** が肺胞血管透過性を亢進する分子メカニズム

(3) **BTZ** による血管透過性亢進を抑制することで炎症を抑えられるか？

3. 研究の方法

(1) ヒト肺胞血管内皮細胞 (**HPMEC**) の単層培養系を用いて、**BTZ** が **HPMEC** 単層培養の物質透過性や細胞間接着因子発現に与える影響を検討した。

(2) **C57BL/6** マウスに対して **BTZ** を継続投与し、**BTZ** 肺障害モデルマウスを作製した。経時的に肺を摘出し、凍結薄切標本作製し、肺胞径の間質の厚さを測定した。

4. 研究成果

4 - 1. **BTZ** が **HPMEC** 単層培養のバリア機能に及ぼす影響

(1) **HPMEC** をトランスウェルインサート上に播種し、コンフルエント培養することで血管内皮を模倣した単層を形成させた。そこへ様々な濃度の **BTZ** を添加し、3 日間培養した。そこへさらに、**HPMEC** の物質透過性を検討するために、低分子物質モデルとしてフッ化ナトリウム (**NaF**) を、

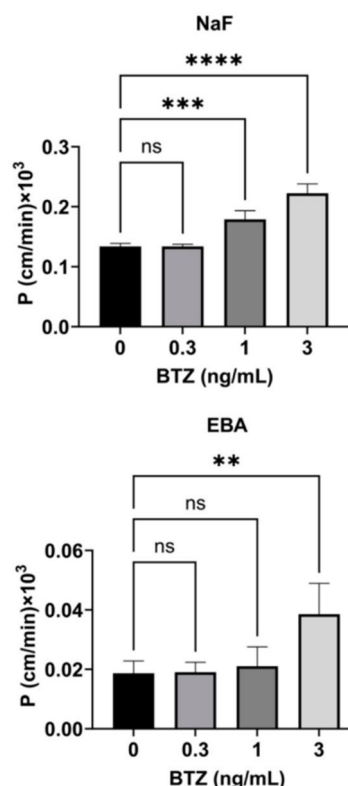


図1. HPMEC単層の物質透過性に対するBTZの作用

高分子物質モデルとしてエバンスブルー結合血清アルブミン (**EBA**) を添加し、トランスウェルの下層に漏出した **NaF** もしくは **EBA** を測定した。その結果、**NaF** と **EBA** の両分子ともに、**BTZ** 処理濃度依存的な漏出量の増加が観察された (図 1)。高分子物質モデルの **EBA** と比較して、低分子モデルとして使用した **NaF** の方が、より低濃度の **BTZ** 処理時に漏出量が増加していることから、**BTZ** 濃度に依存して HPMEC の物質透過性が徐々に亢進すると考えられる (図 1)。

(2) HPMEC の細胞間接着因子発現に対する BTZ の影響

肺胞血管内皮細胞同士の接着には、タイトジャンクションを形成する **Claudin-5** や **Occludin**、**ZO-1** に加えて、アドヘレンスジャンクションを形成する **VE-cadherin** や **β-catenin** が関与する。そこで、これらの細胞間接着因子発現に対する **BTZ** の作用を検討した。その結果、**BTZ** は **ZO-1** や **β-catenin** のタンパク質発現レベルに影響を与えなかった一方で、**BTZ** は **Claudin-5** や **Occludin**、**VE-cadherin** のタンパク質発現を濃度依存的に抑制していた (図 2)。その発現制御メカニズムを検討するために、**BTZ** が上記 5 分子の遺伝子発現レベルに与える影響を検討した。その結果、**BTZ** は 5 分子全ての遺伝子発現を濃度依存的に抑制していた (図 3)。**BTZ** がこれら 5 遺伝子の発現を減少させるメカニズムは現在検討中であるが、**BTZ** による **NF-κB** 抑制作用が関与すると推察している。その根拠として、上記 5 遺伝子の 5' 隣接領域に **NF-κB** の結合部位が複数存在することを確認している。

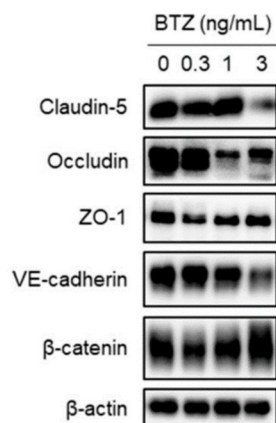


図2. HPMECの細胞間接着因子タンパク質発現に対するBTZの作用

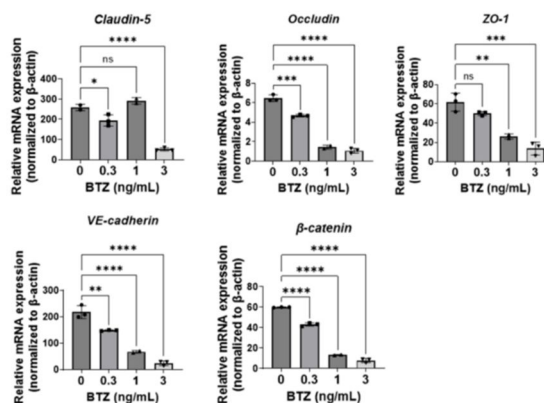


図3. HPMECの細胞間接着因子遺伝子発現に対するBTZの作用

4 - 1 . ボルテゾミブ (**BTZ**) が肺の形態に及ぼす影響

(1) **BTZ** による肺胞組織の変化

C57BL/6J マウス計 18 匹を 6 匹ずつ 3 つのグループに分け、各グループにそれぞれ 1 週間、2 週間、4 週間の **BTZ** 投与期間を設定した。また、各グループ内で 2 群に分け、各群に対してそれぞれ 0、もしくは 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の **BTZ** を、1 週間に 3 回 (月、水、金曜日) 腹腔内投与した。投与期間を終えたマウスから肺を摘出し、凍結薄切標本作製後、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、肺胞の形態の観察及び画像処理ソフトウェア **Adaptive Vision Studio 5.1** による肺胞径の測定を行った (図 4A, B)。その結果、**BTZ** 投与 1 週間後では、**BTZ** 投与群は **Vehicle** 群と比較して肺胞径が縮小する傾向が見られた。**BTZ** 投与 2 週間後では、**BTZ** 投与群の肺胞径は **Vehicle** 群と同等であった。**BTZ** 投与 4 週間後では、**BTZ** 投与群は **Vehicle** 群と比較して肺胞径が拡大する傾向が見られた。

(2) **BTZ** による肺胞組織面積の変化

C57BL/6J マウス計 18 匹を 6 匹ずつ 3 つのグループに分け、各グループにそれぞれ 1 週間、2 週間、4 週間の **BTZ** 投与期間を設定した。また、各グループ内で 2 群に分け、各群にそれぞれ 0、もしくは 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の **BTZ** を、1 週間に 3 回 (月、水、金曜日) 腹腔内投与した。投与期間を終えたマウスから肺を摘出し、凍結薄切標本作製後、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、肺胞の形態の観察及び画像処理ソフトウェア **ImageJ** による肺胞組織面積の測定を行った (図 4A, C)。その結果、**BTZ** 投与 1 週間では、**BTZ** 投与群の肺胞組織面積は **Vehicle** 群と比較して増加傾向を示した。投与 2 週間では、**BTZ** 投与群の肺胞組織面積は **Vehicle** 群と同等であった。**BTZ** 投与 4 週間では、**BTZ** 投与群の肺胞組織面積は **Vehicle** 群と比べて減少傾向を示した。

以上 (1) と (2) の結果から、**BTZ** 投与 1 週間後では、**BTZ** 投与群は **Vehicle** 群と比較して肺胞径が縮小する傾向が見られ、肺胞組織面積が増加傾向を示したことから、肺胞組織の炎症に

より間質が肥厚したことが考えられる。投与 4 週間後では、**BTZ** 投与群は **Vehicle** 群と比較して肺胞径が拡大する傾向が見られ、肺胞組織面積が減少傾向を示したことから、肺胞組織の障害により肺胞壁が薄くなっていることが考えられた。

4 - 3 . 考察

(1) 本研究の結果から、**BTZ** による肺障害発症には、初期に惹起される間質の炎症、**BTZ** 継続投与による肺胞組織の傷害の 2 つのフェーズが関与することを示唆している。この過程には、**PMEC** の単層培養による *in vitro* 実験系での検討から明らかになった肺胞血管内皮細胞の細胞間接着因子の発現減少を介した血管透過性の亢進が関与している可能性がある。病態は経時的に変化し、**BTZ** 投与初期には肺胞間質の炎症を伴う拘束性肺疾患が起こり、投与後期には肺胞組織の障害を伴う閉塞性肺疾患が出現すると考えられた。また、**BTZ** 投与中期は、肺胞組織の形態・肺胞径・肺胞組織面積のいずれも **Vehicle** 群と同等であったが、投与初期・後期と異なりこのような組織像を示した機序として、投与初期に炎症を起こして肥厚した間質が **BTZ** の継続投与に伴い障害を受け、徐々に肺胞壁が薄くなっていくことに伴う組織像の変化であると考えられ、**BTZ** 投与中期は、投与初期から後期へのフェーズの転換期にあたるのかもしれない。

(2) 本研究の結果から **BTZ** による血管透過性亢進を起点として、肺組織が経時的に変化する可能性を明らかにした。今後は、*in vitro* 実験で明らかにした、肺胞血管内皮における細胞間接着因子発現減少や血管透過性亢進を *in vivo* でも観察されるか検討が要求される。また、本研究期間内に、**HPMEC** において **BTZ** が細胞間接着因子発現を減少させる詳細なメカニズムの解明にまで至らなかった。そのメカニズムの解明は **BTZ** 誘発性肺障害の治療ならびに治療に貢献できると考えられる。

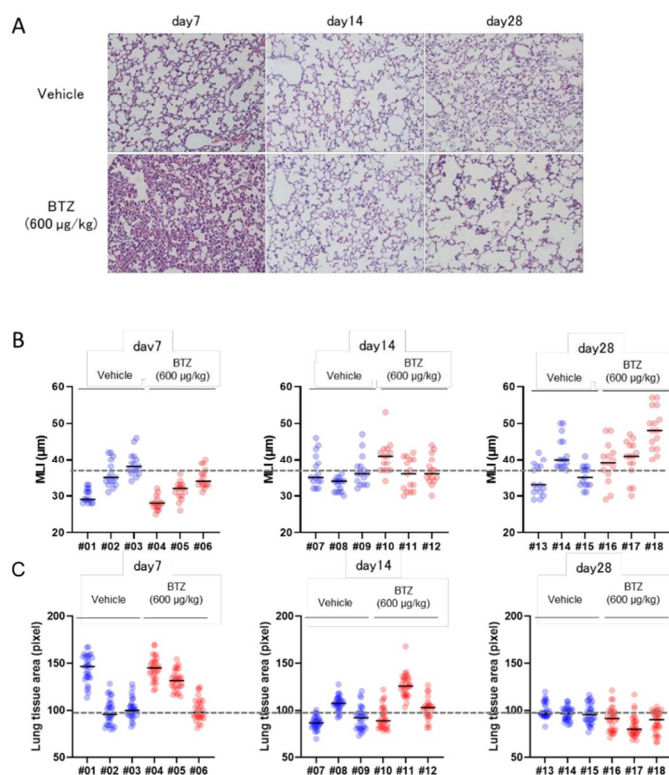


図4. BTZが肺組織に与える影響
(A)BTZ(600 µg/kg)を7、14、21日間投与したC57BL/6マウス肺のヘマトキシリン・エオジン染色画像。(B)BTZ投与が肺胞径(mean linear intercept; MLI)に与える影響。(C)BTZ投与が肺間質面積に与える影響。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 11件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Harada H, Mori M, Murata Y, Kawanabe S, Terada K, Matsumoto T, Ohe K, Enjoji M.	4. 巻 22
2. 論文標題 Dynamic Changes of Behavioral Despair, HPA Axis Activity, and Hippocampal Neurogenesis in Male Rats Induced by Social Defeat Stress.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Integr Neurosci.	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31083/j.jin2202043	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 Imatoh T, Matsumoto T, Haramaki Y, Migita K.	4. 巻 43
2. 論文標題 Impact of Concomitant Use of Azoles on Bortezomib-related Adverse Drug Reactions Using JADER.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 1341-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.16282	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 該当する
1. 著者名 Iwao T, Takata F, Matsumoto J, Aridome H, Yasunaga M, Yokoya M, Kataoka Y, Dohgu S.	4. 巻 18
2. 論文標題 Aging decreases docosahexaenoic acid transport across the blood-brain barrier in C57BL/6J mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0281946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0281946	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 Iwao T, Takata F, Matsumoto J, Goto Y, Aridome H, Yasunaga M, Yokoya M, Kataoka Y, Dohgu S.	4. 巻 645
2. 論文標題 Senescence in brain pericytes attenuates blood-brain barrier function in vitro: A comparison of serially passaged and isolated pericytes from aged rat brains.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 154-163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.01.037	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 該当する

1. 著者名 Matsuo T, Komori R, Nakatani M, Ochi S, Yokota-Nakatsuma A, Matsumoto J, Takata F, Dohgu S, Ishihara Y, Itoh K.	4. 巻 23
2. 論文標題 evetiracetam Suppresses the Infiltration of Neutrophils and Monocytes and Downregulates Many Inflammatory Cytokines during Epileptogenesis in Pilocarpine-Induced Status Epilepticus Mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 7671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23147671	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 Nakayama S, Nishio J, Aoki M, Nabeshima K, Yamamoto T.	4. 巻 36
2. 論文標題 t(1;2)-Positive Localized Tenosynovial Giant Cell Tumor With Bone Invasion.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo.	6. 最初と最後の頁 2525-2529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12989	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 Nakayama S, Nishio J, Nagao S, Aoki M, Nabeshima K, Yamamoto T.	4. 巻 2
2. 論文標題 Arthroscopic Excision of Intra-articular AHRR-NCOA2- positive Angiofibroma of Soft Tissue of the Knee: A Case Report.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Diagn Progn.	6. 最初と最後の頁 592-597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cdp.10147	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 該当する

1. 著者名 Nakayama S, Nishio J, Aoki M, Koga K, Nabeshima K, Yamamoto T.	4. 巻 38
2. 論文標題 GLUT-1 expression is helpful to distinguish myxofibrosarcoma from nodular fasciitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Histol Histopathol.	6. 最初と最後の頁 47-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14670/HH-18-490.	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 該当する

1. 著者名 Hirakawa T, Yotsumoto F, Shirasu N, Kiyoshima C, Urushiyama D, Yoshikawa K, Miyata K, Kurakazu M, Koga KA, Aoki M, Nabeshima K, Koga KS, Osuga Y, Komatsu H, Taniguchi F, Harada T, Yasunaga S, Miyamoto S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Trophic and immunomodulatory effects of adipose tissue derived stem cells in a preclinical murine model of endometriosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 8031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-11891-5	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 Toki E, Goto S, Setoguchi S, Terada K, Watase D, Yamakawa H, Yamada A, Koga M, Kubota K, Iwasaki K, Karube Y, Matsunaga K, Takata J.	4. 巻 18
2. 論文標題 Delivery of the reduced form of vitamin K2(20) to NIH/3T3 cells partially protects against rotenone induced cell death.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 19878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-24456-3	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 Mori M, Shizunaga H, Harada H, Tajiri Y, Murata Y, Terada K, Ohe K, Enjoji M.	4. 巻 42
2. 論文標題 Oxytocin treatment improves dexamethasone-induced depression-like symptoms associated with enhancement of hippocampal CREB-BDNF signaling in female mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacol Rep.	6. 最初と最後の頁 356-361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12271	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 Matsumoto Taichi, Takamatsu Yasushi, Moriyama Hanae, Terada Kazuki, Mori Masayoshi, Ono Kazuhiko, Migita Keisuke, Hara Shuuji	4. 巻 97
2. 論文標題 Bortezomib enhances G-CSF-induced hematopoietic stem cell mobilization by decreasing CXCL12 levels and increasing vascular permeability	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Hematology	6. 最初と最後の頁 21 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2021.02.009	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 Aono Kentaro, Matsumoto Junichi, Nakagawa Shinsuke, Matsumoto Taichi, Koga Mitsuhsa, Migita Keisuke, Tominaga Koji, Sakai Yuna, Yamauchi Atsushi	4. 巻 558
2. 論文標題 Testosterone deficiency promotes the development of pulmonary emphysema in orchietomized mice exposed to elastase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 94 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.04.051	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 Kushima Hisako, Tsunoda Toshiyuki, Matsumoto Taichi, Kinoshita Yoshiaki, Izumikawa Koichi, Shirasawa Senji, Fujita Masaki, Ishii Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Effects of Aspergillus fumigatus Conidia on Apoptosis and Proliferation in an In Vitro Model of the Lung Microenvironment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1435 ~ 1435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms9071435	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 Bisht Kavita, McGirr Crystal, Lee Seo-Youn, Tseng Hsu-Wen, Fleming Whitney, Alexander Kylie A., Matsumoto Taichi, Barbier Valerie, Sims Natalie A., Muller-Newen Gerhard, Winkler Ingrid G., Bonig Halvard, Levesque Jean-Pierre	4. 巻 36
2. 論文標題 Oncostatin M regulates hematopoietic stem cell (HSC) niches in the bone marrow to restrict HSC mobilization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 333 ~ 347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01413-z	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 Tamaki Keiko, Mera Hidekazu, Takeshita Sho, Fujioka Shinsuke, Goto Maki, Matsumoto Taichi, Yamano Yoshihisa, Takamatsu Yasushi, Tsuboi Yoshio	4. 巻 100
2. 論文標題 A refractory human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patient with lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e27450 ~ e27450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000027450	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 Takata Fuyuko, Nakagawa Shinsuke, Matsumoto Junichi, Dohgu Shinya	4. 巻 15
2. 論文標題 Blood-Brain Barrier Dysfunction Amplifies the Development of Neuroinflammation: Understanding of Cellular Events in Brain Microvascular Endothelial Cells for Prevention and Treatment of BBB Dysfunction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	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) 10.3389/fncel.2021.661838	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 Enomoto Toshiyuki, Aoki Mikiko, Takahara Masaki, Nonaka Masani, Abe Hiroshi, Inomoto Chie, Inoue Tooru, Nabeshima Kazuki	4. 巻 -
2. 論文標題 A case of pituitary adenoma with infiltration into the sphenoid sinus accompanied by melanocyte proliferation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Neuropathology	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) 10.5414/NP301436	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 Kondo Chihiro, Mishima Takayasu, Mera Hidekazu, Fujioka Shinsuke, Fukumoto Hironori, Inoue Tooru, Miyake Katsuhisa, Aoki Mikiko, Nabeshima Kazuki, Tsuboi Yoshio	4. 巻 56
2. 論文標題 Hypertrophic pachymeningitis associated with Sjogren's syndrome: case report and literature review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurologia i Neurochirurgia Polska	6. 最初と最後の頁 195 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5603/PJNNS.a2022.0012	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 Miyagawa Ken, Enomoto Toshiyuki, Morishita Takashi, Aoki Mikiko, Nonaka Masani, Abe Hiroshi, Nabeshima Kazuki, Inoue Tooru	4. 巻 158
2. 論文標題 Functional Prognosis Following Temporal Bone Chondroblastoma Resection: A Systematic Review and Case Illustration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e287 ~ e297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2021.10.174	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 Kurihara Kanako, Tsugawa Jun, Ouma Shinji, Ogata Toshiyasu, Aoki Mikiko, Omoto Masatoshi, Kanda Takashi, Tsuboi Yoshio	4. 巻 13
2. 論文標題 Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Presenting with Myocarditis as an Initial Symptom: A Case Report and Review of the Literature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Reports in Neurology	6. 最初と最後の頁 329 ~ 333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000516255	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 Enomoto Toshiyuki, Aoki Mikiko, Kouzaki Takamichi, Takahara Masaki, Abe Hiroshi, Nomura Yuko, Hirose Shinichi, Inoue Tooru, Nabeshima Kazuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Multicentric glioblastoma in a 4-year-old female patient: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	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) 10.3892/mco.2021.2252	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18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Taichi Matsumoto, Nobukazu Watanabe, Shotaro Chinen, Ilseung Choi, Kentaro Kouno, Tsuyoshi Muta, Tomoko Narita, Takuto Tachita, Hidenori Sasaki, Shinichiro Yasunaga, Shinsuke Iida, Yasushi Takamatsu
2. 発表標題 進行リスクの高い異常形質細胞を特徴づける細胞表面バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第47回日本骨髄腫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taichi Matsumoto, Yuichi Murakami, Daisuke Katsuchi, Michihiko Kuwano, Mayumi Ono
2. 発表標題 骨髄異形成症候群のアザシチジン治療感受性を決める新規遺伝子の同定
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青野 健太郎、松本 純一、松本 太一、池田 弥恵、河村 莉奈、山内 淳史
2. 発表標題 アンドロゲン受容体シグナルの阻害はエラストーゼ誘発肺気腫形成を増悪させる
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会/第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上 万莉、辻 泰弘、寺田 一樹、片山 和浩
2. 発表標題 リネゾリドとリファンピシンの薬物間相互作用に関わる因子の探索
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本 太一、高松 泰、森山 英恵、寺田 一樹、森 征慶、小野 和彦、右田 啓介、原 周司
2. 発表標題 ボルテゾミブによる造血幹細胞動員促進作用 CXCL12抑制と血管透過性亢進の関与
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野口 誉真、松本 太一、松本 純一、森山 英恵、寺井 大樹、山内 淳史、右田 啓介
2. 発表標題 ボルテゾミブは血管内皮細胞の細胞接着分子発現を抑制する
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森山 英恵、松本 太一、寺井 大樹、高松 泰、右田 啓介
2. 発表標題 多発性骨髄腫におけるTACI発現と細胞増殖能の関係
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 箱丸 雄大、松本 太一、森山 英恵、寺井 大樹、右田 啓介
2. 発表標題 肝細胞がん細胞が放出するosteopontinはマクロファージにおける腫瘍促進性サイトカイン発現を促進する
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青野健太郎、松本純一、河村莉奈、松本太一、右田啓介、道具伸也、山内淳史
2. 発表標題 精巢摘出マウスにおけるテストステロン欠乏に伴う胸腺の変化と肺気腫形成の関連性
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2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 大斗、三嶋 崇靖、米良 英和、藤岡 伸助、森下 登史、井上 亨、青木 光希子、鍋島 一樹、坪井 義夫
2. 発表標題 腫瘍性病変を呈した抗NMDA受容体脳炎の一例
3. 学会等名 第51回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤 千尋, 三嶋 崇靖, 米良 英和, 藤岡 伸助, 福本 博順, 井上 亨, 三宅 勝久, 青木 光希子, 鍋島 一樹, 坪井 義夫
2. 発表標題 Sjogren症候群に伴う肥厚性硬膜炎の一例
3. 学会等名 第51回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榎本 年孝, 青木 光希子, 野中 将, 安部 洋, 濱崎 慎, 井上 亨, 鍋島 一樹
2. 発表標題 脳室内に発生し、軟骨分化を伴ったcarcinosarcomaの一例
3. 学会等名 第39回日本脳腫瘍病理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 博之, 青木 光希子, 竹下 盛重, 鍋島 一樹
2. 発表標題 腎原発Ewing肉腫
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会 2021年4月
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱田 利尚, 青木 光希子, 吉村 雅代, 瀬知 祐介, 岡崎 裕子, 日吉 哲也, 鍋島 茂樹, 鍋島 一樹, 竹下 盛重
2. 発表標題 血管内大細胞型B細胞リンパ腫の一例検例
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西尾 淳, 中山 鎮秀, 青木 光希子, 鍋島 一樹, 山本 卓明
2. 発表標題 足関節に発生したlipofibromatosisの1例
3. 学会等名 第36回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古賀 佳織, 青木 光希子, 中山 鎮秀, 西尾 淳, 鍋島 一樹
2. 発表標題 左足皮下腫瘍
3. 学会等名 第37回日本皮膚病理組織学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mikiko Aoki, Kaori Koga, Makoto Hamasaki, Kazuki Nabeshima
2. 発表標題 腫瘍-間質相互作用における腫瘍細胞上のEmmprinと線維芽細胞上のCD73の役割
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 1. 寺田一樹, 村田亜侑美, 松本太一, 森征慶, 松嶋ゆかり, 加留部善晴
2. 発表標題 非定型抗精神病薬ジプラシドンによるミトコンドリア機能障害の改善効果
3. 学会等名 第51回日本神経精神薬理学会合同大会
4. 発表年 2021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	松本 純一 (Matsumoto Junichi) (10550064)	福岡大学・薬学部・助教 (37111)	
研究分担者	寺田 一樹 (Terada Kazuki) (00724197)	姫路獨協大学・薬学部・准教授 (34521)	
研究分担者	青木 光希子 (Aoki Mikiko) (80469379)	福岡大学・医学部・講師 (37111)	
研究分担者	自見 至郎 (Jimi Shiro) (30226360)	福岡大学・公私立大学の部局等・研究特任教授 (37111)	

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