

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 1 日現在

機関番号：32409
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22591748
 研究課題名（和文） 血栓の管腔内成長に対する細胞間相互作用とニューロキニン 1 受容体の役割の検討
 研究課題名（英文） Effects of neurokinin-1 receptors in monocytes and cell-to-cell interaction on intraluminal thrombus generation
 研究代表者
 東 俊晴（AZMA TOSHIHARU）
 埼玉医科大学・医学部・客員准教授
 研究者番号：60284197

研究成果の概要(和文)： サブスタンス P(SP)は白血球ニューロキニン 1 受容体(NK1R)を介して血液凝固を亢進するがその分子機構は不明である。NK1R を介するヒト単球系細胞 THP-1 の SP による刺激は組織因子活性をもつマイクロパーティクルの発生を増加し、試験管内に発生する血栓を増大させた。NK1R 阻害薬 Spantide は THP-1 による血栓の増大を抑制した。低ずり応力環境下の静脈モデル内で発生する血栓の大きさは THP-1 依存性に増大した。

研究成果の概要（英文）： Substance-P (SP) enhances whole blood coagulation by activation of monocytes through neurokinin-1 receptors (NK1R) while the precise mechanisms of this phenomenon remain to be established. Effects of SP and a NK1R antagonist Spantide on the release of microparticles from human monocytic cells THP-1 were evaluated. Citrated human plasma, mixed with FITC-conjugated fibrinogen, was used for the marker of monocyte-derived procoagulant activity. The growth of thrombi generated in an experimental model for vein was also evaluated by fluorescence microscopy. Activation of THP-1 by SP increased the number of microparticles possessing tissue factor with procoagulant activity. Spantide significantly suppressed the release of microparticles from THP-1. The growth of thrombi in the vein model was significantly enhanced in the presence of THP-1.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
2012 年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：周術期管理学・静脈血栓塞栓症・単球・ニューロキニン 1 受容体・サブスタンス P・血液凝固・組織因子・マイクロパーティクル

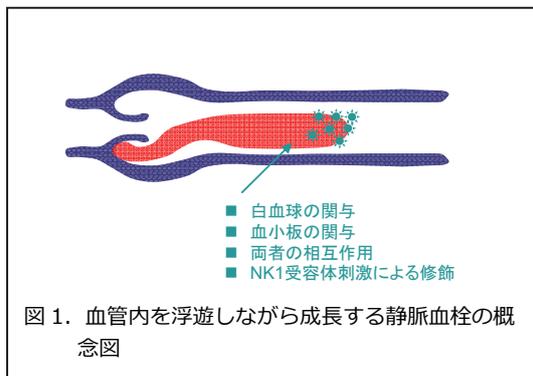
科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

静脈血栓塞栓症（VTE）は外科急性期の入院患者に発症しうる致死の合併症であり、重症例の救命は甚だ困難である。本邦における周術期 VTE の発症頻度は 2762 件に 1 件と集計されており決して稀な合併症ではない(麻酔 2006;55:1031-1038)。有効性の高い VTE 予防法として抗凝固治療がある。近年、本邦でも凝固因子 Xa 阻害薬が使用可能となったため、周術期管理学領域においても VTE 予防に関する注目が高まっている。

血栓予防を考える上で、Virchow の三原則（①血流の変化、②血液成分の変化、③血管壁の性状変化）は今日でも非常に重要だとされる。③は VTE の原因である深部静脈血栓（DVT）の形成初期にきわめて重要である。血管内皮や血管周囲組織の病態生理学的変化は、DVT のみならず動脈硬化とそれに続発する脳卒中や虚血性心臓病の原因ともなるため、多くの診療分野で重点的に研究されている。しかしながら、DVT は血管壁に付着した部位を除いて管腔内を浮遊した状態で成長し、これが物理的な刺激によりちぎれた場合に VTE が発症する（図 1）。このことから DVT 研究には、③に焦点をあてた動脈硬化に関する研究とは別の視点からの検討が必要だと考える。②の血液成分の変化に作用する抗凝固治療は、安価で有効な VTE 予防法であるが、本来止血が必要な周術期では控えめな使用とならざるを得ず、もちろん 100%の効果は得られない。なんらかの方法で血液を抗凝固の方向に修飾できるのであれば周術期患者の安全性は向上すると考えられる。

周術期致死の合併症に対する麻酔法の影響を検討したメタアナリシスから、神経ブロックは VTE などの血栓に起因する心血管イベントを有意に減少することが示されている (BMJ 2000;321:1-12)。このことから麻酔管理法は②に関連して凝固活性に影響を与えると推測されるが、その分子機構は不明である。



2. 研究の目的

われわれは、痛み伝達物質であるサブスタンス P がニューロキニン 1 受容体 (NK1R) を介して白血球依存性に血液凝固を亢進し、血栓強度を増加することをすでに報告している (J Thromb Thrombolysis 2009; 27:280-6)。また白血球依存性の血液凝固亢進は、炎症性に誘導される完全長 (full-length) NK1R が発現している血液で増強した (埼玉医科大学雑誌 2009; 36:87-92)。

白血球依存性凝固活性に関与する分子の最有力候補のひとつとして組織因子が挙げられる。組織因子は細胞膜に組み込まれた状態で機能すると考えられている。それゆえ、どのような状態の単球に組織因子が発現するかを検討することは、血管内凝固反応を制御するための方策を立案するために重要と考えられる。われわれは、細胞死の一形態であるアポトーシスに関連して発生するマイクロパーティクル上に組織因子が発現しているものと想定し、それらの発現調節に対する NK1R の役割を検討した。

またこれまでの一連の研究は、ソノクロット® (Sienco 社) を利用し、血液由来の試料中に発生する血栓の経時的粘弾性変化を解析することにより遂行されてきた。しかしながら、血栓の物理的な特性を評価するソノクロット®を用いた検討からは、細胞成分（特に白血球）が管腔内を成長する血栓のサイズに影響を与えるかどうかを評価することはできない。そこで倒立蛍光顕微鏡ステージ上に静脈血管モデルを構築し、低圧低速の灌流下に白血球が血栓の成長に与える影響を確認した。

3. 研究の方法

(1) 細胞培養

単球を、血液凝固活性を有する白血球系細胞の最有力候補と考え、 $1 \sim 10 \times 10^5$ cells/ml の細胞密度で継代培養中のヒト単球系無限寿命化細胞株 THP-1 をマイクロパーティクルの発生源として利用した。

継代培養中の THP-1 は、正常なヒト単球と同様に、選択的スプライシングによる自然発生が報告されている NK1R の二つのアイソフォームのうち、エクソン情報が一部欠落した truncated NK1R を構成的に発現している。一方、すべての遺伝情報が転写された full-length スプライズバリエーションの発現は検出できない。

そこで、full-length NK1R ならびにレポーターとして赤色蛍光蛋白 (DsRed2) の両遺伝子が組み込まれたバイディレクショナル

発現ベクター (pBI-CMV4, Clontech) をエレクトロポレーションにより THP-1 に導入し、両蛋白を THP-1 に強制発現させ実験に供与した。

(2) フローサイトメトリー (FCM) を用いた凝固活性を有するマイクロパーティクルの定性的・定量的分析

1×10^5 cells/ml の細胞密度で継代した THP-1 を 3 日後に培養液で遠心洗浄し、 2×10^6 cells/ml に調整した細胞浮遊液を実験に供与した。96 穴細胞培養プレートにこの細胞浮遊液を 0.1 ml 加え、さらに同量の各種試薬を混合した緩衝塩類 (BSS) を加え、加湿された 5%CO₂ 環境下で 37°C に加温した。

凝固活性を有する細胞やマイクロパーティクルは、細胞周囲でフィブリノーゲンを基質としてフィブリンを発生すると考えられる。そこで、フィブリノーゲン・フィブリンが結合した細胞やマイクロパーティクルを定量するため、BSS にはフルオレセインイソチオシアネート (FITC) で蛍光標識したヒトフィブリノーゲン (3 µg/ml) とクエン酸化ヒト血漿 (citratd human plasma, CHP) の 1:1 混合液を 1% の濃度で混合した。

試薬による THP-1 の負荷を開始して一定時間加温した後、細胞浮遊液を試験管に回収し、フローサイトメーター (BD FACS Canto II, 日本ベクトン・ディッキンソン) を利用して細胞ならびに刺激により発生した粒子を定性的・定量的に分析した。

また、発生した粒子の相対的な比重を確認するため、細胞浮遊液を遠心分離した後に FCM を行った。各種処理を行った THP-1 の細胞浮遊液を 15-ml コニカルチューブに回収し、100 g で 2 分間遠心してペレットを回収した。100 g で得られた上精はさらに 1000 g で 5 分間遠心した。1000 g で得られた上精を別のチューブに移すことで 100 g 上精に浮遊する粒子を濃縮した後 FCM で分析した。

(3) 組織因子活性の定量

上記 (2) の方法で比重分離により回収された 100 g ペレット, 100 g 上精, 1000 g 上

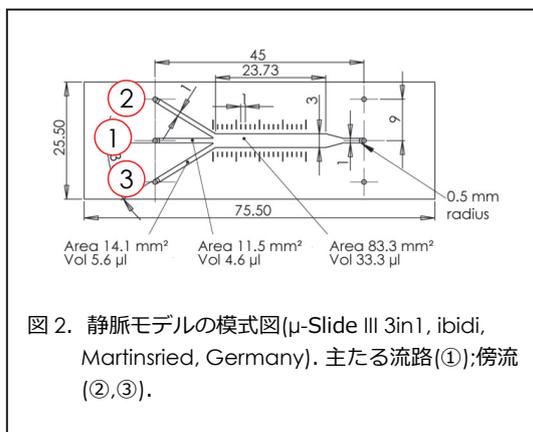


図 2. 静脈モデルの模式図 (µ-Slide III 3in1, ibidi, Martinsried, Germany). 主たる流路 (①); 傍流 (②, ③).

精に含まれる組織因子を定量測定キット (human tissue factor chromogenic activity assay kit, Assaypro) を使用して分光光度法により測定した。

(4) 血栓形成能 (thrombogenicity) 評価

マイクロパーティクルを発生させるための細胞刺激を行った 96 穴細胞培養プレートを BSS で三回洗浄したのち、蛍光プレートリーダーで FITC に関連する蛍光強度を測定した。各ウェルの蛍光強度をプレートに付着した血栓のサイズと仮定し、各種刺激にともなう相対的蛍光強度の変化を比較した。

(5) 血栓の視覚的確認

3 流路を 1 流路に合流させたチャンバーを持つ顕微鏡観察用のディスポーザブルスライド (µ-Slide III 3in1, ibidi) を静脈モデルとして使用した (図 2)。この静脈モデルの分枝 2 流路に Ca²⁺ を再加した CHP を充填してフィブリンゲル (血栓) を形成した (図 2 の ② と ③)。必要に応じて CHP に THP-1 やその他の試薬を混合した。残った流路への送液ポート (図 2 の ①) にシリコンチューブを接続し、ペリスタポンプを利用して BSS を低速持続灌流させた。BSS には FITC-フィブリノーゲンを加えた CHP を 1% の濃度で混合した。一定時間の持続灌流後にこのスライドを蛍光顕微鏡で観察し、発生した血栓の大きさを FITC 蛍光として定量評価した。

4. 研究成果

(1) マイクロパーティクルと組織因子活性の関連

継代から 3 日間培養した THP-1 の細胞浮遊液に赤色蛍光核染色試薬 SYTO61 を混合し FCM 分析を行うと、蛍光強度に従って三種類の粒子群が確認できた。粒子の大きさの指標となる前方散乱 (FSC) が最大であった粒子群は SYTO61 に強染した (粒子群 A)。一方、FSC が最小の粒子群から有意な蛍光強度は検出されなかったため、これらは核を持たない粒子群であると考えられた (粒子群 B)。FSC が中間の粒子群は SYTO61 に弱く染色された (粒子群 C)。

細胞浮遊液を 100 g で遠心した後、上精に FCM を施行すると粒子群 A が消失した。一方、100 g で得られたペレットを BSS に再浮遊させ蛍光顕微鏡で観察すると、観察された粒子の大多数は SYTO61 に染色された有核細胞であった。100 g 上精をさらに 1000 g で遠心した後調整した細胞浮遊液を同様に蛍光顕微鏡で観察すると、SYTO61 にほとんど染色されず、核を有さない細胞やデブリなどが認められた。100 g 上精に認められた粒子群 B と C を遠心により分離することは出来なかった。これらのことから、FSC が最大かつ SYTO61 に強染される粒子群 A は正常細胞

と考えられ、FSC が最少かつ SYTO61 に染色されない粒子群 B は細胞のデブリ、FSC がそれらの中間で SYTO61 に弱染色される粒子群 C は脱核細胞などであろうと考えられた。

THP-1 の細胞浮遊液に FITC フィブリノーゲンを混合した CHP を加えると、SYTO61 に強染する粒子群 A を除き、側方散乱 (SSC) が増加した。SSC は細胞内顆粒や細胞表面の突起の存在により増加すると考えられているため、凝固活性を有する粒子にフィブリノーゲンが吸着しフィブリンが析出することで、細胞表面の構造が変化し SSC が増加したと考えられた。ここで FITC に関連する緑色蛍光を測定すると、粒子群 B と C で蛍光強度の有意な増加が認められた。一方、粒子群 A から FITC 蛍光はほとんど検出されなかった。

この FITC に関連した緑色蛍光の増加は、細胞浮遊液に抗凝固薬ヘパリンを加えることで抑制された。これらのことから、単球系細胞である THP-1 由来の凝固活性は、正常な状態の細胞にはほとんど認められず、脱核細胞や、一般的にアポトーシス小体と定義される小型化した核を有する細胞、細胞のデブリなど、マイクロパーティクルとして存在する小さな粒子群が有していると考えられた。

続いて比重分離された粒子群の組織因子活性を測定した。100 g で得られたペレット (粒子群 A) の再浮遊液から、有意な組織因子活性は検出されなかった。一方、濃縮された 100 g 上精 (粒子群 B ならびに C) から組織因子活性が検出された。FCM では 1000 g 上精から粒子を検出することは困難であったが、ここから組織因子活性は検出されなかった。

これらの結果を総合すると、(1) 組織因子活性は可溶性画分には認められないこと、(2) 正常細胞から切り出されたマイクロパーティクル (粒子群 B ならびに C) が比較的多くの組織因子活性を有していること、(3) 正常細胞 (粒子群 A) は有意な組織因子活性を持たないこと、などが確認された。

(2) 細胞内 Ca^{2+} 上昇とマイクロパーティクルの関連

今回の研究では、周術期静脈血栓の増強因子として NK1R を介するサブスタンス P による刺激経路に注目している。NK1R は G 蛋白共益型の受容体であり、細胞内 Ca^{2+} 濃度の調節を通して、より下流の細胞内情報伝達を制御している。そこで、凝固活性マイクロパーティクルの発生に関する分子機構の解析を簡素化するために、 Ca^{2+} イオノフォア A23187 を利用して細胞内 Ca^{2+} 濃度を強制的に増加させ FCM 解析を行った。

A23187 (10 μ M) は粒子群 A (正常細胞) を減少し、粒子群 B と C を増加させた。これらの変化は CHP が添加されていない状態で確認されたが、CHP の添加は粒子群 B と C をさらに増加させた。 Ca^{2+} キレーターである

EGTA (5 mM) は A23187 による粒子群 B と C の増加を有意に抑制した。一方、ヘパリン (10 U/ml) は FITC-フィブリノーゲンに関連した蛍光の粒子群 B と C への付着を有意に抑制したが、A23187 による粒子群の発生比率に影響を与えなかった。これらのことから、細胞内 Ca^{2+} 増加に引き続く THP-1 の活性化は組織因子活性を有するマイクロパーティクルの発生を増加させ、凝固因子の存在は後者を増強すると考えられた。

(3) NK1R アンタゴニストのマイクロパーティクル発生に及ぼす影響

96 穴細胞培養プレート内で THP-1 をサブスタンス P に負荷したのち、回収した細胞浮遊液を FCM で解析した。サブスタンス P は FITC 蛍光を有する粒子群 B と C を増加したため、サブスタンス P による NK1R を介する細胞刺激は組織因子活性を有するマイクロパーティクルの発生を増加したと考えられた。しかしながら、ヘパリンをサブスタンス P と同時に添加すると、FITC 蛍光は消失したが、粒子群 B と C はサブスタンス P 単独負荷より有意に増加した。このことから、サブスタンス P 刺激により発生した凝固活性を有するマイクロパーティクルの一部はプレートに付着したと考えられた。そこで、細胞刺激後に細胞培養プレートを洗浄し、そこに結合した FITC 蛍光を測定した。

サブスタンス P などの刺激物質を加えない状態で CHP を混合した BSS により THP-1 を加温したウェルからは、CHP を加えなかったウェルと比較して有意に強い FITC 蛍光が確認された。ヘパリンはこれを有意に抑制したため、凝固因子は単独でも THP-1 からマイクロパーティクルを発生させると考えられた。

サブスタンス P (1 μ M) はプレートに付着した FITC 蛍光を増加させ、ヘパリンはそれを有意に抑制した。NK1R アンタゴニストである Spantide (10 μ M) はサブスタンス P による蛍光強度の増加を有意に減少した。これらのことから、サブスタンス P は凝固活性マイクロパーティクルを THP-1 から発生させると考えられた。一方、サブスタンス P を加えない状態で Spantide を加えた CHP 混合 BSS で THP-1 を加温したウェルの FITC 蛍光強度は、Spantide を加えなかったウェルの蛍光強度より小さかった。この結果は、Spantide が NK1R の阻害作用と無関係に薬理作用を発揮している可能性を示唆している。しかしながら、ヒト単球は NK1R を発現するばかりでなくサブスタンス P も発現していることが知られている (J Neuroimmunol 2002; 128: 101-8)。また単球のサブスタンス P 産生の少なくとも一部は、NK1R を介する自動分泌 (autocrine) 機構により調節されている (J Neuroimmunol 2002; 128: 101-8)。NK1R アンタゴニストは、この自動分泌機構を抑制す

ることでTHP-1のマイクロパーティクル発生を減少させている可能性がある。このことを確認するために、THP-1のSP産生能について評価する必要がある。

継代培養中のTHP-1はtruncated NK1Rを構成的に発現する一方、full-length NK1Rを発現していない。しかし、なんらかの刺激が加えられるとfull-length NK1Rの発現が誘導されることが知られている。そこでエレクトロポレーションによりfull-length NK1RをTHP-1に強制発現させ、同受容体が単球由来の凝固活性に及ぼす影響を検討した。レポーターとしてDsRed2を共発現させ、赤色蛍光を指標にfull-length NK1Rが発現した細胞の比率をFCMで確認した。

有意な赤色蛍光は、粒子群Aの57%、粒子群Bの10%、粒子群Cの91%に認められた。Full-length NK1Rを強制発現させたTHP-1の細胞浮遊液にCHPを加え加温すると、FITC蛍光を有する粒子の比率は、遺伝子を導入せずエレクトロポレーションのみ施行した細胞浮遊液や、DsRed2のみ導入し、full-length NK1Rを導入しなかった細胞浮遊液のそれと比較して有意に多かった。これらのことから、THP-1にfull-length NK1Rが発現すると、サブスタンスPによる細胞外刺激を加えなくとも凝固活性の高い脱核粒子やアポトーシス小体の発生が増加すると考えられた。

これらの所見を総合すると、NK1RアンタゴニストはNK1Rを介するサブスタンスP自動分泌機構による血栓形成促進作用を、細胞外サブスタンスPレベル(血中濃度など)と無関係に抑制する可能性が示唆されるが、このことに関しては、さらなる見当が必要である。

(4) 血栓の視覚的確認

静脈モデルの傍流2流路(図2の②ならびに③)を等量のCa²⁺再加後のCHPで充填し、血栓を模倣するフィブリンゲルを形成させた。一方、本流のポートにシリコンチューブを接続し(図2の①)ペリスタポンプを利用してBSSを灌流した(約10 ml/h, 37°C)。BSSにはFITC-フィブリノーゲンを加えたCHPを1%の濃度で混合した。静脈モデルの灌流チャンバーは倒立顕微鏡のステージヒーターで37°Cに加温した。

30分の灌流の後、静脈モデルスライドを蛍光顕微鏡で観察した(図3)。THP-1を1X10⁶ cells/mlの細胞密度で混合したCHPで閉塞させた流路②から発生する血栓は、THP-1を含まない流路③から発生する血栓と比較して、有意に長かった。

(5) 結語

ヒト単球系細胞は、サブスタンスPによるNK1Rを介する活性化により、組織因子活性を有するマイクロパーティクルを発生することが確認された。ヒト単球系細胞は、低ず

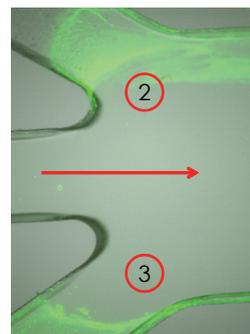


図3. 静脈モデルの分枝路(傍流②,③)を血栓閉塞させた後、FITCで標識したフィブリノーゲンを混合したヒト血漿を含む塩類緩衝液(BSS)で還流した(矢印の方向)。THP-1を含むヒト血漿で閉塞させた流路②から、THP-1を含まない血漿で閉塞させた流路③より有意に長い血栓が発生した。新たに発生した血栓は、BSS中に含まれるFITC-フィブリノーゲンによって緑色蛍光を発している。

り応力環境下の静脈モデル内において、血栓の成長を増強した。サブスタンスPによる単球刺激や、その活性化経路を抑制するNK1Rアンタゴニストが静脈モデル内の血栓形成に与える影響についてさらなる評価を行う必要がある。

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6件)

- ① Minonishi T, Kinoshita H, Hirayama M, Kawahito S, Azma T, Hatakeyama N, Fujiwara Y. The supine-to-prone position change induces modification of endotracheal tube cuff pressure accompanied by tube displacement. *J Clin Anesth* 2013; 25:28-31. doi: 10.1016/j.jclinane.2012.05.007. 査読有
- ② Kinoshita H, Matsuda N, Iranami H, Ogawa K, Hatakeyama N, Azma T, Kawahito S, Yamazaki M. Isoflurane pretreatment preserves adenosine triphosphate-sensitive K⁺ channel function in the human artery exposed to oxidative stress caused by high glucose levels. *Anesth Analg* 2012; 115:54-61. doi: 10.1213/ANE.0b013e318254270d. 査読有
- ③ Hama-Tomioka K, Kinoshita H, Nakahata K, Kondo T, Azma T, Kawahito S, Hatakeyama N, Matsuda N. Roles of neuronal nitric oxide

synthase, oxidative stress, and propofol in N-methyl-D-aspartate-induced dilatation of cerebral arterioles. *Br J Anaesth* 2012; 108:21-29. doi: 10.1093/bja/aer368. 査読有

- ④ Azma T, Sugimoto Y, Kinoshita H, Ito T, Tsukamoto M, Hoshijima H, Nakao M, Kikuchi H. Detection of the full-length transcript variant for neurokinin-1 receptor in human whole blood associated with enhanced reinforcement of clot by substance-P. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 33:329-337. doi:10.1007/s11239-011-0650-1. 査読有
- ⑤ Kawahito S, Kawano T, Kitahata H, Oto J, Takahashi A, Takaishi K, Harada N, Nakagawa T, Kinoshita H, Azma T, Nakaya Y, Oshita S. Molecular mechanisms of the inhibitory effects of clonidine on vascular adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesth Analg* 2011; 113:1374-1380. doi:10.1213/ANE.0b013e3182321142. 査読有
- ⑥ Haba M, Hatakeyama N, Kinoshita H, Teramae H, Azma T, Hatano Y, Matsuda N. The modulation of vascular ATP-sensitive K⁺ channel function via the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway activated by phenylephrine. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;334:673-678. doi: 10.1124/jpet.110.167775. 査読有

[学会発表] (計 9 件)

- ① 東 俊晴, 伊藤大真, 小川さおり, 石川嘉昭, 松本延幸, ヒト単球系細胞 THP-1 における組織因子活性マイクロパーティクルの発生に対する強制的細胞内カルシウム濃度増加の影響, 日本麻酔科学会第 60 回学術集会, 2013 年 5 月 23 日~25 日, 札幌
- ② 東 俊晴, リフレッシュャーコースレクチャー(循環ベーシック): 循環領域の輸液・輸血管理, 日本麻酔科学会第 60 回学術集会, 2013 年 5 月 23 日~25 日, 札幌
- ③ 東 俊晴, シンポジウム「循環領域の輸液・輸血管理」自己血輸血, 血小板輸血の問題点, 日本麻酔科学会第 59 回学術集会, 2012 年 6 月 7 日~9 日, 神戸

- ④ 東 俊晴, 星島 宏, 伊藤大真, 塚本真規, 土井克史, 松本延幸, ヒト単球系細胞の組織因子活性発現に対する完全長ニューロキニン 1 受容体 (NK1R) 発現の影響, 日本麻酔科学会第 59 回学術集会, 2012 年 6 月 7 日~9 日, 神戸
- ⑤ 東 俊晴, 伊藤大真, 星島 宏, 塚本真規, 土井克史, 松本延幸, プピバカインによるヒト単球系細胞の NADPH オキシダーゼ活性増強には PI3K 経路が関与する, 日本ペインクリニック学会第 45 回大会, 2011 年 7 月 22 日~23 日, 松山
- ⑥ 東 俊晴, シンポジウム「スタチンの周術期使用について」: スタチンの抗コレステロール作用と総論, 日本麻酔科学会第 58 回学術集会, 2011 年 5 月 19 日~21 日, 神戸
- ⑦ 東 俊晴, 杉本由紀, 伊藤大真, 星島 宏, 塚本真規, 菊地博達, サブスタンス P による白血球依存性血小板凝固活性亢進に影響を与える完全長イソ型 NK1 受容体ならびにその他の周術期要因の解析, 日本麻酔科学会第 58 回学術集会, 2011 年 5 月 19 日~21 日, 神戸
- ⑧ 伊藤大真, 東 俊晴, 塚本真規, 星島 宏, 杉本由紀, 菊地博達, プピバカインが惹起するヒト単球系細胞 THP-1 の細胞障害, スーパーオキシド産生, NADPH オキシダーゼ活性の時間的推移の相違, 日本麻酔科学会第 58 回学術集会, 2011 年 5 月 19 日~21 日, 神戸
- ⑨ 東 俊晴, 伊藤大真, 土井克史, 松本延幸, 菊地博達, ヒト単球系細胞へのプピバカイン曝露が細胞障害と活性酸素産生能に及ぼす影響, 日本ペインクリニック学会第 44 回大会, 2010 年 7 月 1 日~3 日, 京都

[図書] (計 1 件)

- ① 東 俊晴, 伊藤大真, 杉本由紀. ニューロキニン受容体と血栓形成. *Anesthesia 21 Century* 2010; 12:2317-2324. 査読無

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東 俊晴 (AZMA TOSHIHARU)
埼玉医科大学・医学部・客員准教授
研究者番号: 60284197