

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390057

研究課題名(和文)心不全における慢性炎症成立機構の解明と新規治療標的の探索

研究課題名(英文)Myocardial inflammation of heart failure as a novel therapeutic target

研究代表者

藤尾 慈 (Fujio, Yasushi)

大阪大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：20359839

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円、(間接経費) 4,440,000円

研究成果の概要(和文)：慢性心不全は、先進国における主たる死因の一つであり、その予後は極めて不良であるが、この10年以上、革新的な治療法は提案されていない。近年、心不全の病態形成に炎症反応が重要であることが報告されているが、その詳細は十分には明らかにされていない。本研究では、マウス実験的自己免疫性心筋炎においてIL-6を介したTh17細胞の誘導が炎症惹起に必須であること、マウス梗塞後心筋炎症においてマクロファージが死細胞貪食を介して炎症制御に寄与していることを見出した。これらの結果は、炎症制御を機序とする新規心不全治療法の開発を期待させる。

研究成果の概要(英文)：Chronic heart failure is a leading cause of death in developed countries. The prognosis of heart failure is still very poor. Unfortunately, no innovative pharmacotherapy has been proposed in this decade. Accumulating evidence has demonstrated that chronic inflammation plays important roles in the progression of heart failure; however, its pathophysiological significance remains to be fully elucidated. In this study, we demonstrated that IL-6-mediated induction of Th17 cells is essential for the onset of experimental autoimmune myocarditis and that the phagocytotic activities of macrophages contributes to the regulation of myocardial inflammation. These results propose the possibility that chronic heart failure could be overcome by controlling the cardiac inflammation as a novel therapeutic strategy.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・薬理学一般

キーワード：心血管・血液

1. 研究開始当初の背景

社会の高齢化と食生活の過栄養化に従い、循環器疾患の患者が増加している。心不全は、高血圧症、虚血性心疾患など、様々な循環器疾患の終末像であり、その予後は不良である。一方で、心不全に対する薬物治療は、この10年間大きな進展がなく、新たな心不全発症予防法・心不全治療法の開発は喫緊の課題である。

心不全の病態形成には、神経体液性因子やサイトカインが重要な役割を演じている。特に、重症心不全心筋においては炎症が慢性的に持続している。例えば、慢性心不全患者では、重症度に応じて炎症性サイトカインの血中濃度が増加している。あるいは、重症心不全心筋の中には、炎症細胞が浸潤する症例をしばしば見かける。従って、炎症と心不全病態とは密接な関係があると予測されるが、心筋における慢性炎症の成立機構、あるいはその制御機構に関して、十分な知見は得られていない。炎症制御を機序とした新規心不全薬物治療を目指して、本研究を企画した。

2. 研究の目的

本研究では、心筋慢性炎症の成立・制御機構を、二つの炎症モデル(実験的自己免疫性心筋炎モデル、梗塞後心筋炎モデル)を用いて検討する。実験的自己免疫性心筋炎(Experimental Autoimmune Myocarditis, EAM)モデルは、ウイルス性心筋炎の動物モデルと考えられており、自然治癒する炎症モデルである。一方、梗塞後心筋炎は、組織傷害によって惹起され、その後慢性的に持続する炎症モデルである。本研究は、これらのモデルを用いて以下の2点から炎症の発症・制御機序を解明することを目的とする；

- (1) 自己免疫性心筋炎(EAM)モデルにおけるTh17細胞の関与の検討
- (2) 梗塞後心筋における炎症の慢性化機構の解明。

3. 研究の方法

先述の二つのテーマに分けて記載する。動物実験に関しては、大阪大学薬学研究科動物実験委員会の承認のもと施行した。組み換えDNA実験に関しては、大阪大学遺伝子組換え実験安全委員会の承認のもと行った。

- (1) 自己免疫性心筋炎モデル(EAM)におけるTh17細胞の関与の検討

EAMの作製：雄性BALB/cマウスにミオシン重鎖ペプチドを2回免疫することにより、EAMを惹起した。

IL-6シグナルの阻害：IL-6受容体抗体を中外製薬から供与いただき、EAMモデルの各時期に投与した。

ROR $\gamma$ tノックアウトマウスの作製：ROR $\gamma$ t遺伝子座にGFP遺伝子をノックインしたマウス(ROR $\gamma$ t<sup>GFP/+</sup>)をジャクソンラボより購入した。BALB/cマウスにバッククロスした後、ホモ接合体(ROR $\gamma$ t<sup>GFP/GFP</sup>)を作製しノックアウト

マウスとして用いた。

その他：サイトカイン、マーカー遺伝子の発現の定量化は、real time RT PCRにより行った。

- (2) 梗塞後心筋における炎症の慢性化機構の解明

梗塞後心筋における死細胞除去と炎症制御に関する研究を中心に行った。

心筋梗塞モデルの作製：雄性C57BL/6マウスを人工呼吸管理下開胸し、左前下行枝を結紮した。

骨髄系細胞特異的CD93過剰発現マウスの作製：CD93は死細胞貪食に關与する受容体であり、骨髄系細胞に発現している。そこで、CAGプロモーターの下流にIoxP配列を挟んでCAT遺伝子、その下流にCD93を発現制御するトランスジェニック(CAG/CATZ/CD93)マウスを作製した。このマウスを、骨髄系細胞特異的にCreリコンビナーゼを発現するLysM-Creマウスと交配し、ダブルトランスジェニックマウスを作製することにより、骨髄系細胞特異的CD93過剰発現マウス(以後、CD93 DTGマウスと記載)を作製した。

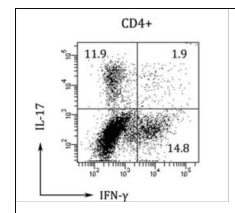
4. 研究成果

- (1) 自己免疫性心筋炎モデル(EAM)におけるTh17細胞の関与の検討

- 1-1) EAM心筋へのTh17細胞の浸潤

BALB/cマウスをミオシン重鎖ペプチドで2回免疫し、病気の重症度、ROR $\gamma$ tの発現、IL-17の発現を検討した。その結果、1回目免疫後、3週目をピークに炎症の重症度は上昇した。それに伴って、Th17細胞のマーカー遺伝子ROR $\gamma$ t、Th17細胞が発現するサイトカインであるIL-17の発現が増強した。

次に、心筋組織に浸潤した炎症細胞からCD4陽性細胞を調整し、IL-17およびIFN- $\gamma$ の発現を検討した。その結果、CD4<sup>+</sup>/IL-17<sup>+</sup>細胞およびCD4<sup>+</sup>/IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>細胞、すなわち、それぞれ、Th17細胞、Th1細胞がEAM心筋組織内に浸潤していることが明らかになった(右図)。



さらに、ROR $\gamma$ t<sup>GFP/+</sup>マウスを用いてEAMを作製し、心筋組織内にGFP陽性細胞が存在するかどうかを検討した。その結果、EAM心筋内にGFP陽性細胞が存在することが明らかになり、ROR $\gamma$ t陽性細胞であるTh17細胞が心筋組織に浸潤することが明らかになった。

- 1-2) EAMに対するIL-6シグナル阻害の影響

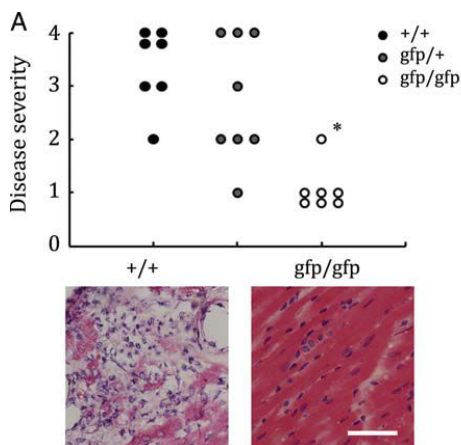
EAM発症におけるIL-6の重要性を明らかにするために、誘導時にIL-6受容体の阻害抗体であるMR16-1を投与した。その結果、EAMの発症は抑制された。併せて、Th17細胞のマーカーであるROR $\gamma$ tおよび

び IL-17 の発現も抑制された。一方で、一旦発症した EAM に対して MR16-1 が炎症抑制に有効かどうかを検討したが、有効性は認められなかった。

以上のことから、EAM の発症には、IL-6 が必須であるが、炎症の維持には IL-6 は関係していないことが明らかになった。また、IL-6 は、Th17 細胞の誘導に必須であることが明らかになった。

### 1-3) EAM における ROR $\gamma$ t の意義

Th17 細胞が EAM の発症に必須であるかどうかを明らかにするために、Th17 細胞の分化因子である ROR $\gamma$ t のノックアウトマウスを用いて、EAM が誘導されるかどうかを検討した(下図)。その結果、ROR $\gamma$ t のノックアウトマウス(gfp/gfp マウス)では、EAM の発症は抑制されることが明らかになった。すなわち、Th17 細胞が EAM の発症に必須であることが明らかになった。



## (2) 梗塞後心筋における炎症の慢性化機構の解明

2-1) 梗塞後心筋炎症における T 細胞の関与  
当初、EAM との対比から、梗塞後心筋組織においても T 細胞が重要である可能性を考慮した。そこで、マウスで心筋梗塞作製後、FTY720 を投与し心筋リモデリングに対する作用を検討した。しかしながら、FTY720 は梗塞後線維化に対して作用を示さず、また、発現サイトカインプロファイルにも大きな影響は与えなかった。このことから、梗塞後心筋炎症において、T 細胞の関与は、あるとしても、限定的である可能性が示唆された。

### 2-2) 梗塞後心筋炎症における骨髄系細胞の関与

本研究では、梗塞後心筋組織における骨髄系細胞の死細胞貪食が心筋リモデリングに与える影響を検討した。まず、梗塞後心筋組織への骨髄系細胞の浸潤を検討するために、梗塞後心筋組織を抗 CD11b 抗体で染色し、骨髄系細胞(マ

クロファージおよび好中球)を定量化した。その結果、梗塞後 7 日をピークに骨髄系細胞が浸潤することが明らかになった。

次に、貪食に係る遺伝子群(CD91、CD93、C1q など)の梗塞後心筋組織における発現を real time RT PCR により定量化した。その結果、これらの遺伝子群は、骨髄系細胞の浸潤に伴って発現増強することを見出した。これらの遺伝子の中で、CD93 に着目して、骨髄系細胞特異的 CD93 過剰発現マウス(CD93 DTG)を作製した。このマウスにチオグリコレートを腹腔内投与し、マクロファージを調整し、FACS により CD93 の発現を検討したところ、野生型(non-TG)マウス、LysM-Cre マウス、CAG/CATS/CD93 マウスと比して、CD93 DTG マウス由来マクロファージにおいて CD93 の発現が増強していることが明らかになった。

発現増強した CD93 が機能的に正常かどうかを明らかにするため、CD93 DTG マウス腹腔マクロファージを用いてビーズの貪食能を検討した。その結果、野生型マクロファージと比して、CD93 DTG マウスマクロファージは貪食能が亢進していることが明らかになった。

以上のように、CD93 DTG マウスでは、骨髄系細胞特異的に貪食受容体 CD93 を強制発現する系を確立できたと考えられる。そこで、このマウスを用いて、冠動脈を結紮し心筋梗塞を作製し、骨髄系細胞の貪食能亢進が、梗塞後リモデリングに与える影響を検討した。具体的には、non-TG マウスと CD93 DTG マウスを用いて、冠動脈結紮 2 週間後、心臓を回収、マッソン・トリクローム染色により、線維化領域を定量化した。その結果、non-TG マウスと比して CD93 DTG マウスでは、線維化領域が約 30%減少した。また、CD93 DTG マウス心筋では、IL-10 をはじめとした抗炎症性サイトカインの発現が増強していた。以上のことから、梗塞後心筋組織に浸潤した骨髄系細胞は、死細胞を貪食するのみではなく、炎症反応を制御することが明らかになった。これらのふたつの機能が合わさって、心筋リモデリング抑制作用を示すものと考えている。

## 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 16 件)

1. Washio, I. Maeda, M., Sugiura, C., Shiga, R., Yoshida, M., Nonen, S., Fujio, Y., Azuma, J. (2011) Cigarette smoke extract induces CYP2B6 through constitutive androstane receptor in hepatocytes. *Drug Metab. Dispos.* **39**, 1-3

2. Shioyama, W., Nakaoka, Y., Higuchi, K., Minami, T., Taniyama, Y., Nishida, K., Kidoya, H., Naito, H., Arita, Y., Hashimoto, T., Sanada, F., Fujio, Y., Shirai, M., Takakura, N., Morishita, R., Yamauchi-Takahara, K., Kodama, T., Hirano, T., Mochizuki, N., Komuro, I. (2011) Docking protein Gab1 is an essential component of postnatal angiogenesis after ischemia via HGF/c-Met signaling. *Circ. Res.* **108**, 664-675.
3. Kijima, T., Shimizu, T., Nonen, S., Furukawa, M., Otani, Y., Minami, T., Takahashi, R., Hirata, H., Nagatomo, I., Takeda, Y., Kida, H., Goya, S., Fujio, Y., Azuma, J., Tachibana, I., Kawase, I. (2011) Safe and successful treatment with erlotinib after gefitinib-induced hepatotoxicity: difference in metabolism as a possible mechanism. *J. Clin. Oncol.* **29**, e588-560.
4. Nakayama, H., Nagai, H., Matsumoto, K., Oguro, R., Sugimoto, K., Kamide, K., Ohishi, M., Katsuya, T., Okamoto, H., Maeda, M., Komamura, K., Azuma, J., Rakugi, H., Fujio, Y. (2011) Association between osteopontin promoter variants and diastolic dysfunction in hypertensive heart in the Japanese population. *Hypertension Res.* **34**, 1141-1146.
5. Iwakura, T., Mohri, T., Hamatani, T., Obana, M., Yamashita, T., Maeda, M., Katakami, N., Kaneto, H., Komuro, I., Azuma, J., Nakayama, H., Fujio, Y. (2011) STAT3/Pim-1 signaling pathway plays a crucial role in endothelial differentiation of cardiac resident Sca-1+ cells both *in vitro* and *in vivo*. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **51**, 207-214.
6. Yamashita, T., Iwakura, T., Matsui, K., Kawaguchi, H., Obana, M., Hayama, A., Maeda, M., Izumi, Y., Komuro, I., Ohsugi, Y., Fujimoto, M., Naka, T., Kishimoto, T., Nakayama, H., Fujio, Y. (2011) IL-6-mediated Th17 differentiation through ROR $\gamma$ t is essential for the initiation of experimental autoimmune myocarditis. *Cardiovasc. Res.* **91**, 640-648.
7. Fujio, Y., Maeda, M., Mohri, M., Obana, M., Iwakura, T., Hayama, A., Yamashita, T., Nakayama, H., Azuma, J. (2011) Glycoprotein130 cytokine signal as a therapeutic target against cardiovascular diseases. *J. Pharmacol. Sci.* **117**, 213-222.
8. Mohri, T., Iwakura, T., Nakayama, H., Fujio, Y. (2012) JAK/STAT signaling in cardiomyogenesis of cardiac stem cells. *JAK/STAT* **1**, 125-130
9. Higuchi, K., Nakaoka, Y., Shioyama, W., Arita, Y., Hashimoto, T., Yasui, T., Ikeoka, K., Kuroda, T., Minami, T., Nishida, K., Fujio, Y., Yamauchi-Takahara, K., Shirai, M., Mochizuki, N., Komuro, I. (2012) Endothelial Gab1 deletion accelerates angiotensin II-dependent vascular inflammation and atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Circ. J.* **76**, 2031-2040
10. Obana, M., Miyamoto, K., Murasawa, S., Iwakura, T., Hayama, A., Yamashita, T., Shiragaki, M., Kumagai, S., Miyawaki, A., Takewaki, K., Matsumiya, G., Maeda, M., Yoshiyama, M., Nakayama, H., Fujio, Y. (2012) Therapeutic administration of IL-11 exhibits the postconditioning effects against ischemia-reperfusion injury via STAT3 in the heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **303**, H567-H577.
11. Yamada, T., Nakayama, M., Shimizu, T., Nonen, S., Nakai, Y., Nishimura, K., Fujio, Y., Okuyama, A., Azuma, J., Nonomura, N. Genetic polymorphisms of CYP17A1 in steroidogenesis pathway are associated with risk of progression to castration-resistant prostate cancer in Japanese men receiving androgen deprivation therapy. (2013) *Int. J. Clin. Oncol.* **18**, 711-717
12. Azuma, J., Ohno, M., Kubota, R., Yokota, S., Nagai, T., Tsuyuguchi, K., Okuda, Y., Takashima, T., Kamimura, S., Fujio, Y., Kawase, I. and Pharmacogenetics-based tuberculosis research group. (2013) NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: A randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **69**, 1091-1101.
13. Okamoto, H., Hori, M., Matsuzaki, M., Tsutsui, H., Yamazaki, T., Nagai, R., Yoshikawa, T., Fujio, Y., Nonen, S., Azuma, J., Izumi, T., Ohashi, Y., Kitabatake, A. on behalf of J-CHF investigators. (2013) Minimal dose for effective clinical outcome and predictive factors for responsiveness to carvedilol: Japanese chronic heart failure (J-CHF) study. *Int. J. Cardiol.* **164**, 238-244.
14. Takimoto, T., Kijima, T., Otani, Y., Nonen, S., Namba, Y., Mori, M., Yokota, S.,

Minami, S., Komuta, K., Uchida, J., Imamura, F., Furukawa, M., Tsuruta, N., Fujio, Y., Azuma, J., Tachibana, I., Kumanogoh, A. (2013) Polymorphisms of CYP2D6 gene and gefitinib-induced hepatotoxicity. *Clin. Lung Cancer.* **14**, 502-507.

15. Kumagai, S., Matsui, K., Kawaguchi, H., Yamashita, T., Mohri, T., Fujio, Y., Nakayama, H. (2013) Cathelicidin antimicrobial peptide inhibits fibroblast migration via P2X7 receptor signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **437**, 609-614

16. Mohri, T., Ueno, M., Nagahama, Y., Gong, Z.-Y., Asano, M., Oshima, H., Oshima, M., Fujio, Y., Takakura, N. (2013) Requirement of SLD5 for early embryogenesis. *PLoS One* **8**, e78961

〔学会発表〕(計 27 件)

1. 山下朋美, 尾花理徳, 端山明子, 中山博之, 藤尾慈 The ablation of ROR  $\gamma$  gene results in advanced cardiac fibrosis after myocardial infarction 第 87 回日本薬理学会年会, 2012 年 3 月 14 日 ~ 16 日 (京都)

2. 川口晴世, 山下朋美, 鳥居里衣, 中山博之, 藤尾慈 実験的自己免疫性心筋炎における TSG-6 の役割の検討 第 87 回日本薬理学会年会, 2012 年 3 月 14 日 ~ 16 日 (京都)

3. 濱谷辰斗, 中山博之, 松浪佐知, 松尾玲男, 藤尾慈 心筋特異的 Runx2 過剰発現マウスは心肥大を惹起する 第 87 回日本薬理学会年会, 2012 年 3 月 14 日 ~ 16 日 (京都)

4. 宮本香織, 尾花理徳, 前田真貴子, 中山博之, 藤尾慈 虚血再灌流障害に対する IL-11 の post-conditioning 効果は心筋 STAT3 を介する 第 87 回日本薬理学会年会, 2012 年 3 月 14 日 ~ 16 日 (京都)

5. 志賀遼大, 杉浦知佳, 前田真貴子, 東純一, 藤尾慈 喫煙による薬物代謝酵素 UGT1A1 誘導に対する核内レセプター CAR 及び AhR の関与 第 32 回日本臨床薬理学会年会, 2011 年 12 月 1 日 ~ 3 日 (静岡)

6. Yamashita, T., Obana, M., Hayama, A., Iwakura, T., Komuro, I., Nakayama, H., Fujio, Y. Th17 Cells Exhibit Protective Effects against Cardiac Fibrosis after Myocardial Infarction. The American Heart Association Scientific Sessions 2011, November 12-16, 2011 (Orlando, Florida, USA)

7. 中山博之, 松井一樹, 川口晴世, 藤尾慈 Cathelicidin antimicrobial peptide is up-regulated after myocarditis and inhibits fibroblasts migration via P2X7 receptor signaling. 第 2 回 Molecular

Cardiovascular Conference II, 2011 年 9 月 2 日 ~ 4 日 (北海道)

8. Nakayama, H., Matsui, K., Yamashita, T., Kawaguchi, H., Fujio, Y. Cathelicidin Antimicrobial Peptide Is Upregulated after Myocarditis and Inhibits Fibroblast Migration via P2x7 Receptor Signaling. Basic Cardiovascular Sciences 2011 Scientific Sessions, July 18-21, 2011 (New Orleans, Louisiana, USA)

9. Yamashita, Nakayama, H., Fujio, Y. Th17 Cells Are Indispensable for Cardiac Inflammation in Autoimmune Myocarditis. Basic Cardiovascular Sciences 2011 Scientific Sessions, July 18-21, 2011 (New Orleans, Louisiana, USA)

10. 熊谷渉平, 中山博之, 松井一樹, 川口晴世, 宮脇昭光, 山下朋美, 藤尾慈 Cathelicidin antimicrobial peptide inhibits fibroblasts migration via P2X7 receptor signaling 第 86 回日本薬理学会年会, 2013 年 3 月 21 日 ~ 23 日 (福岡)

11. 多賀詩織, 山下朋美, 中山博之, 藤尾慈 Regulatory T cells (Tregs) ameliorate myocardial infarction (MI)-induced cardiac remodeling in mice 第 86 回日本薬理学会年会, 2013 年 3 月 21 日 ~ 23 日 (福岡)

12. 輪島こまゆ, 中山博之, 濱谷辰斗, 松浪佐知, 熊谷渉平, 山下朋美, 藤尾慈 The myocardial activation of CaMKII leads to heart failure 第 86 回日本薬理学会年会, 2013 年 3 月 21 日 ~ 23 日 (福岡)

13. 鳥居里衣, 山下朋美, 古谷知佳, 中山博之, 藤尾慈 CD4+CD25+ regulatory T cells (Treg cells) migrate into hearts in experimental autoimmune myocarditis (EAM) 第 86 回日本薬理学会年会, 2013 年 3 月 21 日 ~ 23 日 (福岡)

14. 松浪佐知, 早水菜穂, 中山博之, 藤尾慈 Development of a novel tool for analysis of PKA and CaMKII activities in caveolae microdomain 第 86 回日本薬理学会年会, 2013 年 3 月 21 日 ~ 23 日 (福岡)

15. Yamashita, T., Torii, R., Komuro, I., Nakayama, H., Fujio, Y. Treg is Recruited into Myocardium through Th17 Pathway as a Negative Feedback in Autoimmune Myocarditis. The American Heart Association Scientific Sessions 2012, November 3-7, 2012 (Los Angeles, California, USA)

16. Nakayama, H., Hamatani, T., Kumagai, S., Tonegawa, K., Yamashita, T., Fujio, Y. Cardiac-specific Overexpression of Runx2 Mediates Cardiac Hypertrophy and Dysfunction in Mice. Basic Cardiovascular

Sciences 2012 Scientific Sessions, July 23-26, 2012 (New Orleans, Louisiana, USA)

17. 藤尾慈 心血管病におけるサイトカイン医科学---gp130 サイトカインと心筋保護. 生体機能と創薬シンポジウム 2013 (福岡) 2013年8月29日・30日

18. 藤尾慈、葭山稔 心疾患におけるgp130 サイトカインの役割: 新たな治療法の開発を目指して. 日本薬学会 134 会年会 (熊本) 2014年3月28日-30日

19. 舍川光太, 松浪佐知, 土山大介, 中山博之, 藤尾慈 BIN1の過剰発現は心筋細胞死を介して心筋リモデリングを増悪する 第87回日本薬理学会年会, 2014年3月19日~21日 (仙台)

20. 竹脇佳那, 山下朋美, 宮本香織, 毛利友美, 中山博之, 藤尾慈 マクロファージ特異的な CD93 過剰発現による死細胞貪食の増強は心筋梗塞後の心筋線維化を抑制する. 第87回日本薬理学会年会, 2014年3月19日~21日 (仙台)

21. 早水菜穂, 熊谷渉平, 松浪佐知, 中山博之, 藤尾慈 L型カルシウムチャネル2a サブユニットのリン酸化は心筋細胞肥大を惹起する. 第87回日本薬理学会年会, 2014年3月19日~21日 (仙台)

22. 前田真貴子, 杉浦知佳, 志賀遼大, 松岡翔太, 竹ノ内拓也, 中西和親, 山川剛, 藤尾慈, 東純一 ニコチン代謝酵素 CYP2A6 遺伝子多型と呼気CO濃度の関係 第34回日本臨床薬理学会年会, 2013年12月4日~12月6日 (東京)

23. 大和田康子, 泉康雄, 朝倉正紀, 山本晴子, 前田真貴子, 葭山稔, 藤尾慈 急性心筋梗塞に対するインターロイキン11 (IL-11) 製剤を用いた心筋保護治療の臨床試験のためのプロトコール作成研究 第34回日本臨床薬理学会年会, 2013年12月4日~12月6日 (東京)

24. Kumagai, S., Nakayama, H., Miyawaki, A., Mohri, T., Fujio, Y. Inhibition of P2X7 Receptor Signaling Promotes Adverse Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction through Enhanced Cardiac Fibroblast Migration. The American Heart Association Scientific Sessions 2013, November 16-20, 2013 (Dallas, Texas, USA)

25. Maeda, M., Fujio, Y., Takemoto, Y., Azuma, J. A report from the Japanese pharmacogenomics clinical trial; CYP2A6 Gene Polymorphisms Influence Nicotine Dependence and Monoamine Oxidase Gene Polymorphism Does Smoking Cessation Behavior. The American Heart Association Scientific Sessions 2013, November 16-20,

2013 (Dallas, Texas, USA)

26. 竹脇佳那, 宮本香織, 尾花理徳, 山下朋美, 毛利友美, 中山博之, 藤尾慈 マクロファージによる死細胞貪食は心筋梗塞後の病態形成を抑制する. 第124回日本薬理学会近畿部会, 2013年11月1日 (京都)

27. 熊谷渉平, 中山博之, 宮脇昭光, 毛利友美, 藤尾慈 Deficiency of P2X7 receptor signaling promotes adverse cardiac remodeling after myocardial infarction through enhanced cardiac fibroblast migration. 第21回日本血管生物医学会学術集会, 2013年9月26日~28日 (大阪)

〔産業財産権〕

取得状況 (計2件)

名称: インターロイキン11の心疾患治療薬としての利用

発明者: 東純一、藤尾慈、木村竜介、前田真貴子、有田惇之、尾花理徳、伊藤崇志、福田剛史

権利者: 国立大学法人大阪大学

番号: 特許第5191393号

取得年月日: 平成25年2月8日

国内外の別: 国内

名称: Use of interleukin-11 as therapeutic agent for heart disease

発明者: 東純一、藤尾慈、木村竜介、前田真貴子、有田惇之、尾花理徳、伊藤崇志、福田剛史

権利者: 国立大学法人大阪大学

番号: US Patent 8,361,966

取得年月日: 2013年1月29日

国内外の別: 米国

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤尾 慈 (FUJIO, Yasushi)

研究者番号: 20359839

(2) 研究分担者

中山博之 (NAKAYAMA, Hiroyuki)

研究者番号: 40581062

中岡良和 (NAKAOKA, Yoshikazu)

研究者番号: 90393214