

平成30年 5月28日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293055

研究課題名(和文)病態時のリンパ管・リンパ組織の可塑性を制御する生理活性脂質の解析と治療への応用

研究課題名(英文) Roles of bioactive lipids in regulation of lymphatic plasticity

研究代表者

馬嶋 正隆 (Majima, Masataka)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：70181641

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：慢性増殖性炎症時の肉芽生成に伴って認められるリンパ管新生は、cyclooxygenase (COX)-2由来のprostaglandin (PG)で増強することが判明した。多くの腫瘍で転移前段階(premetastatic phase)において何らかの分子機構により、特定の器官により転移しやすい傾向があることが知られている。肺がんリンパ節転移モデルにおいて、がんのリンパ節転移に先立ってCOX-2由来のPGがリンパ組織の可塑性を制御し、niche形成に役割を持っていることが判明した。2次性リンパ浮腫をミミックするモデルにおいて、COX-2由来のPGがリンパ管新生を増強していることが判明した。

研究成果の概要(英文)：The lymphatic system is an important route for cancer dissemination, and lymph node metastasis (LNM) serves as a critical prognostic determinant in cancer patients. COX-2 is expressed in DCs from the early stage in the lymph node subcapsular regions, and COX-2 inhibition markedly suppressed mediastinal LNM. LNM was reduced in mice lacking the PGE2 receptor EP3. Accumulation of Tregs was also COX-2/EP3-dependent. To clarify the roles of cyclooxygenase (COX)-2 in enhancement of lymphangiogenesis during secondary lymphedema, we tested a mouse tail model and evaluated the recurrence of lymph flow. Lymphangiogenesis, together with recurrence of lymph flow after surgical induction of lymphedema, is upregulated by COX-2 possibly via generation of PGs. Lymphangiogenesis plays an important role in wound-healing. Lymphangiogenesis and recruitment of M2 macrophages that produced VEGF-C/D were suppressed in mice treated with a COX-2 inhibitor or lacking either EP3 or EP4 during wound healing.

研究分野：薬理学

キーワード：prostaglandin lymphatic lymph node edema inflammation metastasis tumor

1. 研究開始当初の背景

リンパ管は、血管とともに生体内の恒常性の維持や免疫応答など生理的に重要な役割を担っているだけでなく、浮腫や悪性腫瘍の転移などの病的状態にも関与している重要な器官である。病態時にはリンパ管およびリンパが流入する所属リンパ節において、ダイナミックな構造および機能変化が見られ、神経系が外界の刺激などによって機能的、構造的な変化を起こすのと同様に、いわゆる『可塑性』が認められる。リンパ管の存在は100年以上前から明らかにされていたにもかかわらず、本格的に生体内生成機構や機能調節因子に関する研究が進みはじめたのはここ10年ほどであり、現在も次々に新しい発見が続くホットな研究領域である。がんのリンパ行性転移、がん治療時のリンパ節廓清に伴うリンパ浮腫は、極めて治療に抵抗性であり、リンパ管新生と密接な関係があることが推定されてきた。しかしながら、現在でもこれらの難治性病態疾患の本質的な治療方策は乏しく、病態時のリンパ管・リンパ組織の可塑性を制御するメカニズムの解析と治療への応用の必要性は極めて大きい。

申請者らは、内因性生理活性物質であるプロスタグランジン(PG)が、重要な血管新生制御因子であることを報告してきた。さらに、炎症時のリンパ管およびリンパ組織の可塑性を制御する因子として、PGをはじめとする生理活性脂質が役割を持つことをいくつかの病態モデルで明らかにしてきた。

2. 研究の目的

本研究では、がん転移、リンパ浮腫などのリンパ管、リンパ組織の可塑性が基盤に存在する難治性疾患を標的に、同可塑性を制御する生理活性脂質の役割を遺伝子改変マウスを用いて解析する。成果をもとに、生理活性脂質シグナルを遮断あるいは増強することの治療的意義の検討等をおこない、治療への応用のための基盤研究を展開する。

3. 研究の方法

リンパ組織の可塑性が病態の進展に重要な役割を果たす右記の疾患モデルを対象に、脂質生成系、受容体の発現プロファイルを解析、関与する脂質の定量解析をおこなった。PG受容体ノックアウトマウス(KO)、mPGES-1KO、BLT1KOを用い、リンパ管新生を野生型(WT)のそれと比較し、各受容体および酵素の役割を評価した。さらに、リンパ組織の可塑性制御因子の治療標的としての意義を検証した。すなわち、小分子化合物による病態治療の基盤研究等をおこない、新規治療法の確立を目指した。

4. 研究成果

1) 腫瘍リンパ節転移時の premetastatic niche 形成における PG の役割解明

がんのリンパ節転移は重要な予後決定因子であり、リンパ管はがんの進展に関わる重要なルートの一つである。血行性転移の分子機構や血管新生による増強メカニズムについては解明されつつあるが、リンパ節転移に関してはその分子メカニズムの解明や治療標的の特定が遅れている。これまで筆者らは、腫瘍増殖や腫瘍依存性の血管新生において COX-2 や PG 受容体シグナリングが制御因子として役割を持っていることを報告してきた。また、多くの腫瘍細胞が転移前段階(premetastatic phase)において何らかの分子機構により、特定の器官により転移しやすい傾向があることが広く知られており、この転移を助長する状況(premetastatic niche)を形成することで転移を促進することが血行性転移の過程で報告されている。しかし、リンパ行性転移でのリンパ節における premetastatic niche の形成の有無、さらに転移メカニズムについてはまだ明らかにされていない。

そこで、我々は肺がんの所属リンパ節転移モデルを作成し、肺がんリンパ節転移における premetastatic niche の形成の有無を検討し、niche 形成における COX および PGs の役割を解明した。転移が成立するリンパ節微小循環における cytokine(SDF-1/CXCR4、TGF- β など)や免疫担当細胞(dendritic cells、regulatory T cells)の動態と役割につき、premetastatic niche 形成を検討し、リンパ節転移メカニズムについて解析した。

我々は本研究で、原発巣の増殖に伴い、所属リンパ節でごく早期から COX-2 が誘導され、COX-2 依存性に産生された PGE₂ が EP3 刺激することによりケモカインである stromal cell derived factor(SDF)-1 の発現増大が subcapsular region で生じ premetastatic niche を形成すること、さらに、COX-2 陽性の SDF-1 産生は樹状細胞であり、EP3 依存性に TGF- β を産生することで regulatory T cell(Tregs)を動員することによって免疫寛容が生じ、腫瘍転移を増強させることを証明した。

C56BL/6 マウスを用い、Lewis lung carcinoma (LLC; $5 \times 10^4/10\mu\text{L}$) 細胞を Matrigel® と混合し、左肺に直接移植することにより、肺がんリンパ節転移モデルを作成した。このモデルでは、通常腫瘍接種後 10 日から 12 日目に縦隔リンパ節への腫瘍の転移を認め、腫瘍接種後 21 日目にはほぼ全例死亡する。転移リンパ節に COX-2 による免疫染色を行うと、腫瘍転移前の早期の段階で subcapsular sinus の部位に経時的に増強する COX-2 の陽性像が確認できた。この COX-2 の役割を解析するため、celecoxib を毎日経口投与し、vehicle 群と比較したところ、接種した原発腫瘍の大きさには特段有意差は認められず、celecoxib 投与群におい

てリンパ節への転移が有意に抑制された。同様のリンパ節への転移の有意な抑制は、EP3 ノックアウトマウスでも認められ、これらの結果から COX-2 依存性に産生された PGE₂ が EP3 signaling を介してリンパ節転移を増強することがわかった。

我々はこれまでに、腫瘍増殖に伴って形成されるストローマ組織において、PG が形成増強作用を発揮していることを報告している。多くのケモカイン系とその受容体の評価を行ったところ、中でも SDF-1 がストローマの主要構成骨髄細胞の動員に役割を持つことが判明した。リンパ節に腫瘍細胞が動員、接着することが niche 形成の上で重要であることは想像に難くない。事実、subcapsular 領域におけるケモカイン系の発現を調べると、確かに SDF-1 の発現が腫瘍接種に伴って、ごく早期から高まってきていた。COX-2 および内因性 PG の関与について検討すると、PG receptor 内で EP3 が最も高発現を呈し、マウスに celecoxib 投与した群において vehicle 群と比較し、リンパ節内 subcapsular sinus における前転移状態 (pre-metastatic phase) での SDF-1 発現の低下が確認できた。vehicle 群において、リンパ節転移成立後のリンパ節の subcapsular sinus における SDF-1 陽性部分は腫瘍細胞と一致しており、この部位が転移の温床となることが確認され、celecoxib 群では有意に抑制されていることがわかった。

また、SDF-1 antagonist(AMD3100)・CXCR4 中和抗体および EP3 ノックアウトマウスを用いた実験でも、vehicle 群に比べ、リンパ節転移の抑制を確認した。この結果から、あらかじめ特定の場所 (premetastatic site) に誘導された COX-2 由来の PGE₂ が EP3 signaling を介して SDF-1/CXCR4 axis の signaling により、premetastatic niche を形成していることが判明した。

さらに、いかなる細胞構成成分が premetastatic niche 形成に関与し、COX-2 や SDF-1 の制御のもとで役割を発揮しているのか検討した。我々が注目してきた腫瘍ストローマ組織のマクロファージや fibroblast に加えて、免疫担当細部のある種の細胞集団が、がんの増殖や血管新生、加えて転移メカニズムを制御することがわかってきた。その中でも DCs や regulatory T cells (Tregs) ががんの増殖や転移に関連していると報告され、その機能の調節に PGs が関わっていることが、明らかにされつつある (文献 5)。本研究では、われわれはこれらの細胞群に注目し、premetastatic niche を形成に関与するか検討を加えた。

DCs マーカーである CD11c・IDO と COX-2・SDF-1 を用いて免疫染色を用いて解析すると、DCs は COX-2 および SDF-1 陽性であり、vehicle 群に比べると celecoxib、SDF-1 antagonist(AMD3100)、CXCR4 中和抗体処置群のリンパ節内 subcapsular sinus で

の発現量が有意に低下していた。以上から、腫瘍接種という刺激を受け、premetastatic site に遊走した DCs が SDF-1 を産生し、premetastatic niche を形成することが示唆された。さらに、DCs の遊走に非常に関連しているとされる CCR7 のリンパ節での発現を調べると、vehicle 群に比べ有意に抑制されていた。

事実、PGE₂-EP3 signaling が DCs を介して SDF-1 を産生促進するかどうか検討してみると、野生型と EP3KO マウスからそれぞれ採取した骨髄細胞から分化培養した DCs を骨髄移植し、腫瘍のリンパ節転への影響を検討すると、EP3KO DCs 移植群で有意なリンパ節転移の抑制が認められた。EP3KO DCs 移植群ではリンパ節内 subcapsular sinus での DCs の集簇の低下および SDF-1 産生の抑制が確認され、EP3/SDF-1 の相互作用により positive feedback loop を形成していることが示唆された。また in vitro で、この DCs に EP3 agonist を添付すると野生型マウス由来 DCs からは SDF-1/TGF-β の分泌の亢進が確認された。FoxP3 陽性の Treg のリンパ節内 subcapsular sinus への集簇は、COX-2 阻害薬処置マウス、EP3 ノックアウトマウスで有意に抑制された。premetastatic niche formation の結果、転移した腫瘍細胞の免疫寛容に、この COX-2/EP3 依存性の Treg の制御が関与している可能性もあることが判明した。

一旦リンパ節に腫瘍細胞が到達すると、さらなるリンパ管新生を生じることで他臓器への転移を促進すると考えられているが、そこにいかなる因子が関わっているか不明な部分も少なくない。事実、本実験ではリンパ節におけるリンパ管新生因子 (VEGFC/-D, Type 3 VEGF receptor) の発現の経時的変化および Lyve-1 を用いてリンパ管数を経時的に解析すると、vehicle 群よりも celecoxib 投与群、EP3KO 群でリンパ管新生因子・新生リンパ管数・リンパ管内径面積の有意に抑制された。このことから COX-2 の誘導、PGE₂-EP3 signaling が premetastatic phase におけるリンパ節内リンパ管新生に役割を持っていることが判明した。

腫瘍所属リンパ節における pre-metastatic niche formation は COX-2 の誘導、PGE₂-EP3 signaling、SDF-1/CXCR4、TGF-β による DCs や Tregs の骨髄からの動員により増強されると考えられた。それゆえ、COX-2 inhibitor や CXCR4 antagonist、EP3 antagonist や DCs を介した免疫療法が今後の肺癌治療の一つの選択肢になりうる。上記機構を制御することで、がん患者の予後改善の可能性がある。

2) 2 次性リンパ浮腫における PG の役割
解明
リンパ管は、末梢組織で血管から漏出した

間質液、タンパク質、脂肪、細胞などを吸収し、集合リンパ管を介して還流することで血液の量や組成を一定に保っている。骨盤内や乳がんの外科的治療に伴うリンパ節廓清は、頑強な下肢あるいは上肢のリンパ性浮腫をもたらし、がん患者のQOLを極めて不良なものとしている。リンパ管新生を増強させ、これら浮腫の解消を目指す研究は、大きなインパクトを与える。

オリジナルモデルとしてマウス尻尾基部皮下組織全周搔爬モデルを作成し、末梢に生じる浮腫を、尾部径を計測することで経時的に評価してきた。野生型のマウスでは、浮腫径は皮下組織全周搔爬後2週をピークに増大し、その後、減少した。尻尾創傷部分にリンパ管が新生すると急速に浮腫が減少する。これは、尾端部にFITC dextranを注入しリンパ管造影を行い、機能的なリンパ管新生を経時的に評価することで確認できる。このモデルで、COX-2由来の内因性PGが役割を持つことを、搔爬時直後からcelecoxibを連日投与して評価した。

celecoxibを投与により、リンパ管の再疎通は有意に遅れることが判明した。創傷部分で尻尾の横断面をLyve-1等の抗体で染色し、新生リンパ管の数を評価しても、celecoxibを投与により、リンパ管の新生が有意に抑制されることが判明した。

マウス尻尾創傷部位で形成される肉芽組織の構成細胞を経時的に調べると、創傷作成後に主に増えてくるのはマクロファージであった。同肉芽組織でCOX-2の発現を免疫染色で調べると、COX-2発現細胞の多くはマクロファージであり、celecoxibを投与により、肉芽組織へのこれらの細胞の動員が強く抑制された。培養リンパ管内皮細胞にPGE₂を添加しても、特段リンパ管内皮増殖が増強されることはなかった。一方、マクロファージはPGE₂添加に伴いVEGF-Cの産生量が劇的に増えた。

以上の結果から、PGE₁製剤が糖尿病に伴う皮膚潰瘍の治療に広く用いられている様に、PGE₂アナログ(作動薬)は浮腫の治療に有効であることが期待できる。PGE₂による血管透過性亢進については、細動脈を拡張させるEP2受容体シグナリングが重要であると思われる。マトリゲルの成果を外挿すると、EP3、EP4シグナリングがリンパ管新生とリンクすることから、これらのEP3、EP4に選択的なアゴニストがリンパ節廓清後のリンパ性浮腫の治療に有力であることが期待できる。

3) 慢性増殖性炎症時のリンパ管新生とPG受容体シグナリング解析

増殖性の炎症をミミックするマトリゲル皮下接種モデルを作成し、増殖性炎症時の肉芽組織内におけるリンパ管新生について検討した。FGF-2含むマトリゲルをマウスの皮下に接種すると、ゲル周囲では肉芽組織

形成が認められ、マトリゲル周囲に集積した細胞は、COX-2やその下流でPGE₂を合成する最終段階を担う酵素である膜結合型プロスタグランジンE合成酵素(mPGES-1)を発現していた。リンパ管内皮マーカーであるVEGFR-3遺伝子発現量をゲルで調べると、FGF-2刺激で発現量が増大し、COX-2阻害薬であるcelecoxibの連日投与により、VEGFR-3発現量は用量依存的に抑制された。また、podoplaninやLYVE-1、VEGFR-3といったリンパ内皮特異的マーカーに対する抗体を用いた免疫染色像で調べても、celecoxibの投与によりリンパ管新生が有意に抑制されることが確認された。このモデルのリンパ管新生はCOX-2を介して増強され、mPGES-1の増大を伴うことからPGE₂が重要であることが推定された。

そこで、この増殖性炎症時のリンパ管新生におけるPGE₂とその受容体の役割を明らかにするため、EP1~EP4を欠損させた4種のEPノックアウトマウス(EP1^{-/-}、EP2^{-/-}、EP3^{-/-}、EP4^{-/-})を用い検討を行ったところ、EP3^{-/-}、EP4^{-/-}でVEGFR-3発現量の有意な抑制が認められた。抗LYVE-1/VEGFR-3抗体を用いた蛍光二重染色像でリンパ管を評価すると、EP3^{-/-}、EP4^{-/-}でのリンパ管新生が確かに抑制されていることが確認され、このモデルのリンパ管新生はEP3/EP4受容体を介したシグナリングが関与していることが明らかにできた。

このモデルの肉芽組織の主要構成細胞はfibroblastとマクロファージである。そこで、培養fibroblastとマクロファージを用いて、リンパ管新生のメカニズムを検討した。fibroblastの細胞株であるL929では、PGE₂および4種のEPアゴニストいずれにおいてもVEGF-Cの発現に変化は認められないものの、PGE₂およびEP4アゴニストの刺激によりVEGF-Dの発現量が用量依存的に増加することが判明した。一方、マクロファージではPGE₂およびEP3、EP4アゴニストの刺激によりVEGF-Cの有意な増加が、またEP3アゴニストの刺激によりVEGF-Dの有意な増加が認められた。肉芽組織の免疫染色像でも、確かにfibroblastとマクロファージでVEGF-CやVEGF-Dの発現が確認された。培養したリンパ管内皮そのものに対するPGE₂の増殖活性はみられなかった。

以上より、増殖性炎症巣におけるリンパ管新生では、fibroblast、マクロファージでのPGE₂のEP3/EP4受容体を介したシグナリングの役割が重要であることが判明した。細胞腫により、PG受容体を詳細に使い分けていることも判明した。

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36件)全て査読あり

1. Nishizawa N, Ito Y, Eshima K, Ohkubo H, Kojo K, Inoue T, Raouf J, Jakobsson PJ, Uematsu S, Akira S, Narumiya S, Watanabe M, Majima M. Inhibition of microsomal prostaglandin E synthase-1 facilitates liver repair after hepatic injury in mice. *J Hepatol*. 2018 Feb 16. pii: S0168-8278(18)30126-0.
2. Park K, Amano H, Ito Y, Mastui Y, Kamata M, Yamazaki Y, Takeda A, Shibuya M, Majima M. Vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1) tyrosine kinase signaling facilitates granulation tissue formation with recruitment of VEGFR1(+) cells from bone marrow. *Anat Sci Int*. 2017 Dec 18.
3. Mishima T, Ito Y, Nishizawa N, Amano H, Tsujikawa K, Miyaji K, Watanabe M, Majima M. RAMP1 signaling improves lymphedema and promotes lymphangiogenesis in mice. *J Surg Res*. 2017 Nov;219:50-60.
4. Shimizu Y, Amano H, Ito Y, Betto T, Yamane S, Inoue T, Nishizawa N, Matsui Y, Kamata M, Nakamura M, Kitasato H, Koizumi W, Majima M. Angiotensin II subtype 1a receptor signaling in resident hepatic macrophages induces liver metastasis formation. *Cancer Sci*. 2017 Sep;108(9):1757-1768.
5. Shimizu Y, Amano H, Ito Y, Betto T, Yamane S, Inoue T, Nishizawa N, Kamata M, Koizumi W, Majima M. The role of angiotensin II in liver metastasis formation from colorectal cancer. *The Kitasato Medical Journal* 2017 Mar;47(1): 43-51.
6. Nakamura M, Kagawa L, Nakada N, Satoh M, Maehara S, Kojima F, Amano H, Murakumo Y, Iwabuchi K, Majima M, Kitasato H. Anti-tumor effects of interferon-beta cell therapy in murine model of melanoma. *Int J Cancer Ther Oncol*. 2016 Oct-Dec; 4(4): 4412-4422. DOI: 10.14319/ijcto.44.12.
7. Hosono K, Isonaka R, Kawakami T, Narumiya S, Majima M. Signaling of Prostaglandin E Receptors, EP3 and EP4 Facilitates Wound Healing and Lymphangiogenesis with Enhanced Recruitment of M2 Macrophages in Mice. *PLoS One*. 2016 Oct 6;11(10):e0162532. doi: 10.1371/journal.pone.0162532. PMID:27711210.
8. Maehana S, Nakamura M, Ogawa F, Imai R, Murakami R, Kojima F, Majima M, Kitasato H. Suppression of lymphangiogenesis by soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in a mouse lung cancer model. *Biomed Pharmacother*. 2016 Sep 30;84:660-665. doi: 10.1016/j.biopha.2016.09.083. PMID: 27697638.
9. Kawashima-Takeda N, Ito Y, Nishizawa N, Kawashima R, Tanaka K, Tsujikawa K, Watanabe M, Majima M. RAMP1 suppresses mucosal injury from dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;32(4):809-818. doi:10.1111/jgh.13505. PMID: 27513455.
10. Kojo K, Ito Y, Eshima K, Nishizawa N, Ohkubo H, Yokomizo T, Shimizu T, Watanabe M, Majima M. BLT1 signalling protects the liver against acetaminophen hepatotoxicity by preventing excessive accumulation of hepatic neutrophils. *Sci Rep*. 2016 Jul 11;6:29650. doi: 10.1038/srep29650. PMID: 27404729. PMCID: PMC4939602.
11. Amano H, Nakamura M, Ito Y, Kakutani H, Eshima K, Kitasato H, Narumiya S, Majima M. Thromboxane A synthase enhances blood flow recovery from hindlimb ischemia. *J Surg Res*. 2016 Jul;204(1):153-63. doi:10.1016/j.jss.2016.04.011. PMID: 27451882.
12. Okizaki S, Ito Y, Hosono K, Oba K, Ohkubo H, Kojo K, Nishizawa N, Shibuya M, Shichiri M, Majima M. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Type 1 Signaling Prevents Delayed Wound Healing in Diabetes by Attenuating the Production of IL-1 β by Recruited Macrophages. *Am J Pathol*. 2016 Jun;186(6):1481-98. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.02.014. PMID: 27085138.
13. Fujita T, Soontrapa K, Ito Y, Iwaisako K, Moniaga CS, Asagiri M, Majima M, Narumiya S. Hepatic stellate cells relay inflammation signaling from sinusoids to parenchyma in mouse models of immune-mediated hepatitis. *Hepatology*. 2016 Apr;63(4):1325-39. doi: 10.1002/hep.28112. PMID:26248612.
14. Sekiguchi K, Hosono K, Numao A, Honda M, Matsuda H, Amano H, Kawauchi H, Shibuya M, Unno N, Majima M. Vascular endothelial growth factor regulates growth of endometrial tissues and angiogenesis in a mouse transplantation model. *The Kitasato Medical Journal* 2016 Mar;46(1): 15-23.
15. Park K, Amano H, Ito Y, Kashiwagi S, Yamazaki Y, Takeda A, Shibuya M,

- Kitasato H, Majima M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) signaling enhances angiogenesis in a surgical sponge model. *Biomed Pharmacother*. 2016 Mar;78:140-9. doi: 10.1016/j.biopha.2016.01.005. PMID:26898435.
16. Horikawa S, Ishii Y, Hamashima T, Yamamoto S, Mori H, Fujimori T, Shen J, Inoue R, Nishizono H, Itoh H, Majima M, Abraham D, Miyawaki T, Sasahara M. PDGFR α plays a crucial role in connective tissue remodeling. *Sci Rep*. 2015 Dec 7;5:17948. doi: 10.1038/srep17948. PMID: 26639755; PMCID: PMC4671150.
17. Matsuda H, Hosono K, Tsuru S, Kurashige C, Sekiguchi K, Akira S, Uematsu S, Okamoto H, Majima M. Roles of mPGES-1, an inducible prostaglandin E synthase, in enhancement of LPS-induced lymphangiogenesis in a mouse peritonitis model. *Life Sci*. 2015 Dec 1;142:1-7. doi: 10.1016/j.lfs.2015.10.008. PMID: 26459051.
18. Amano H, Ito Y, Eshima K, Kato S, Ogawa F, Hosono K, Oba K, Tamaki H, Sakagami H, Shibuya M, Narumiya S, Majima M. Thromboxane A2 induces blood flow recovery via platelet adhesion to ischaemic regions. *Cardiovasc Res*. 2015 Sep 1;107(4):509-21. doi: 10.1093/cvr/cvv139. PMID: 25935870.
19. Amano H, Kato S, Ito Y, Eshima K, Ogawa F, Takahashi R, Sakaguchi K, Tamaki H, Sakagami H, Shibuya M, Majima M. The roles of vascular endothelial growth factor receptor 1 signaling in recovery from ischemia. *PLoS One*. 2015 Jul 2;10(7):e0131445. doi: 10.1371/journal.pone.0131445.
20. Matsui Y, Amano H, Ito Y, Eshima K, Tamaki H, Ogawa F, Iyoda A, Shibuya M, Kumagai Y, Satoh Y, Majima M. The role of vascular endothelial growth factor receptor-1 signaling in compensatory contralateral lung growth following unilateral pneumonectomy. *Lab Invest*. 2015 May;95(5):456-68. doi: 10.1038/labinvest.2014.159. PMID: 25642830.
21. Minamino T, Ito Y, Ohkubo H, Shimizu Y, Kojo K, Nishizawa N, Amano H, Narumiya S, Koizumi W, Majima M. Adhesion of platelets through thromboxane A \square receptor signaling facilitates liver repair during acute chemical-induced hepatotoxicity. *Life Sci*. 2015 Jul 1;132:85-92. doi: 10.1016/j.lfs.2015.03.015.

22. Ogawa F, Amano H, Eshima Y, Ito Y, Matsui Y, Hosono K, Kitasato H, Iyoda A, Iwabuchi K, Kumagai Y, Satoh Y, Narumiya S, Majima M. Prostanoid induces premetastatic niche in regional lymph nodes. *J. Clin. Invest*. 2014 Nov;124(11):4882-94. doi: 10.1172/JCI73530. PMID: 25271626.

〔学会発表〕(計 10 件)

記載省略

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年月日：
 国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.kitasato-u.ac.jp/pharm/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

馬嶋 正隆 (MAJIMA, Masataka)
 北里大学・医学部・教授
 研究者番号：70181641

(2)研究分担者

藤田 朋恵 (FUJITA, Tomoe)
 独協医科大学・医学部・教授
 研究者番号：20296510

(3) 研究分担者

天野 英樹 (AMANO, Hideki)
 北里大学・医学部・講師
 研究者番号：60296481