

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07321

研究課題名(和文) がん転移制御に向けた内皮間葉転換機構とERK5の役割解明

研究課題名(英文) Elucidation of the role of ERK5 and the mechanism of epithelial-mesenchymal transition for cancer metastasis control

研究代表者

石澤 有紀 (IZAWA-ISHIZAWA, Yuki)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授

研究者番号：40610192

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：培養ヒト臍帯静脈内皮細胞において、TGF- $\beta$  刺激は内皮細胞マーカーであるCD31の発現を低下させたが、ERK5活性化剤であるピタバスタチンを処置した細胞ではTGF- $\beta$  によるCD31の発現低下を認めなかった。血管内皮細胞特異的ERK5ヘテロ欠損マウス(ERK5EK0)を用いて担がんモデルを作成したところ、ERK5EK0ではコントロールに比べ腫瘍の増大が緩徐であった。そこで遊離皮弁モデルを用いて血管新生への影響を検討したところ、ERK5EK0では血管新生が促進され、皮弁の生着率が向上した。一連の結果から、ERK5活性化が内皮細胞としての性質の保持、血管新生の抑制に寄与する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、血管内皮細胞由来ERK5の腫瘍進展・転移における役割を解明することで、新たながん転移予防戦略の開発を目指している。これまでの研究成果から、ERK5が血管内皮細胞の内皮間葉転換を抑制し、内皮細胞としての性質維持に重要であること、また腫瘍組織等における血管新生抑制に関与する可能性が示唆された。このことから、血管内皮細胞におけるERK5を活性化することで、腫瘍の増大や転移を抑制し得ることが示された。ERK5を治療標的とした薬物探索に向けた医療情報データベース解析に着手しており、その基盤となる本成果の創出は、社会的意義の大きいものと言える。

研究成果の概要(英文)：In cultured human umbilical vein endothelial cells, TGF- $\beta$  stimulation decreased the expression of the endothelial cell marker CD31, but TGF- $\beta$  did not decrease CD31 expression in cells treated with the ERK5 activator, pitavastatin. When a carcinoma in situ model was created using vascular endothelial cell-specific ERK5 heterozygous deficient mice (ERK5EK0), tumor growth was slower in ERK5EK0 than in controls. The effect of ERK5EK0 on angiogenesis was examined using a free skin flap model, and the results showed that ERK5EK0 enhanced angiogenesis and improved the skin flap survival rate. These results indicate that ERK5 activation may contribute to the maintenance of endothelial cell properties and suppression of angiogenesis.

研究分野：薬理学

キーワード：ERK5 血管内皮細胞 がん 内皮間葉転換

## 1. 研究開始当初の背景

厚生労働省が調査・公開した簡易生命表によると、日本人の平均寿命は年々延長しており、それに伴い、がん罹患者数は 1985 年以降増加の一途を辿っている。すなわち国民の多くが、生涯のうちがん治療を受ける可能性があると言える。そこで近年、免疫チェックポイント阻害剤をはじめ、腫瘍血管新生を阻害する分子標的薬など、がん細胞そのものではなく、がん間質細胞を治療標的とする多様な新規抗がん剤が開発されている。その結果各種悪性腫瘍の治療効果は格段に上昇しており、一時的にがんの制圧に成功した「がんサバイバー」も増加している。そんながんサバイバーにとって、再発・転移の予防は切実な願いであり、予後の改善、QOL 向上に必要な不可欠である。しかしながら、再発・転移のメカニズムは未だ明らかになっておらず、予防のための治療戦略も開発されていない。

がん転移のメカニズムの一つに、腫瘍内血管において内皮細胞がその機能を消失し、間葉系細胞の特徴を獲得する「内皮間葉転換 (endothelial-mesenchymal transition: EndMT)」の関与が示唆されている。EndMT は Tumor growth factor (TGF)- $\beta$  や bone morphogenetic protein (BMP) family による刺激、血流の剪断応力 (shear stress) 低下などによって惹起され、粥状動脈硬化症のプラーク形成始め、心血管疾患の発症に関与していると考えられてきた。申請者もこれまで EndMT の動脈硬化性疾患における役割について検討してきた。その中で、内皮細胞間接着分子の発現低下、血管透過性亢進によって大動脈解離の発症に関与している可能性を明らかにした (Izawa-Ishizawa Y, et al. J Hypertens. (2019))。近年では、この細胞接着の緩みや血管透過性亢進が、心血管疾患だけでなく腫瘍の形成・進展においても、腫瘍細胞の血流への侵入、あるいは血管から組織への漏出・浸潤といった機序に関与しているのではないかと考えられている (Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016, Biomicrofluidics. 2017)。

そこで研究代表者は、EndMT の分子機序解明とその抑制が、がん転移予防の鍵であると考え、本研究課題の着想に至った。

## 2. 研究の目的

本研究課題において研究代表者は、がん患者及びがんサバイバーにとって解決が切望される「がん転移の制御」という学術的課題に対し、基礎薬理学的観点から、in vivo、in vitro 実験系による基盤研究を行い EndMT の分子メカニズムを明らかにする。さらに、がんゲノム・ビッグデータ、大規模医療情報データベース等を用いた in silico 解析を併用することで、EndMT 抑制のがん転移に対する新規予防戦略としての可能性を探索することを目的として本研究を実施した。

EndMT の誘導には Smad2/3 や ALK-1、Wnt シグナルなどの関与が報告されている (Angiogenesis 2018)。一方、抑制的に EndMT を制御している内因性のメカニズムも報告されており、定常流刺激 (laminar shear stress) が extracellular signal-regulated protein kinase 5 (ERK5) の活性化を介して EndMT を抑制し得ることが示唆されている (Cardiovasc Res. 2015)。ERK5 は、炎症惹起性転写因子である NF- $\kappa$ B を抑制的に制御し、細胞接着因子 vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 発現や血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) 受容体 FLT1 を負に制御する (Mol Cell Biol. 2005)。また血管内皮細胞において定常流刺激によって活性化され、一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の発現を増加させるなど、内皮機能維持に重要な役割を担っていることが知られている (Circulation 2013)。以上の知見より、ERK5 の活性化による内皮機能の維持、EndMT の制御が、がん転移を抑制し予後を改善させる鍵分子となり得ると考えた。

そこで本研究では血管内皮細胞由来 ERK5 活性に着目し、新しいがんの増殖・転移予防戦略の治療標的となりうるか否か検討した。

## 3. 研究の方法

(1) ERK5 活性化候補薬剤を用いた in vitro 実験系における薬理作用の解析、病態解明

•培養血管内皮細胞を用い、ERK5 活性化薬で処置した際、TGF- $\beta$  や BMP 刺激による EndMT が抑制されるか否かについて検討する。活性化候補薬としては、研究代表者がこれまで内皮細胞における ERK5 活性化と、ERK5 を介した抗炎症作用についてすでに報告している (Le NT, Izawa-Ishizawa Y, et al. J Immunol. 2014) スタチン系薬剤を用いる。

•培養血管内皮細胞に ERK5 siRNA を導入し発現阻害、もしくは BIX 02189、XMD8-92 など特異的阻害剤を用いて EndMT が増悪するか否かについて検討する。

(2) 担がんマウス、遊離皮弁モデルマウスを用いた in vivo 実験

•C57Bl/6J マウスの遺伝的背景をもつ内皮細胞特異的 ERK5 欠損マウス (ERK5EKO) に、Lewis 肺がん株化細胞を接種することで担がんモデルマウスを作成する。腫瘍径を計測し、腫瘍の増大に及ぼす ERK5 欠損の影響について検討する。

•野生型マウスに対して担がんモデルを作成し、ERK5 活性化作用を示すスタチン系薬剤が腫瘍の増大・転移を抑制するか否かについて検討する。

•ERK5EKO マウスを用いて遊離皮弁モデルを作成し、皮弁壊死の範囲を評価することで、血管新生に及ぼす ERK5 欠損の影響を検討する。また、線維芽細胞特異的 ERK5 欠損マウスにお

る結果と比較検討することで、内皮細胞における ERK5 の役割を明らかにする。

(3) がんゲノム・ビッグデータ、大規模医療情報データベースを用いたデータマイニング

・がんゲノム・ビッグデータである The Cancer Genome Atlas (TCGA) データベースを用いて、各種悪性腫瘍における EndMT 関連分子、ERK5 シグナル伝達経路関連分子等の遺伝子発現と悪性度の相関について解析する。

・診療報酬明細書 (レセプト) データベースとして、保険組合から収集した診療情報で構成された 1000 万人以上のデータ数を誇る JMDC Claims Database を活用し、抗がん剤に併用された薬物の臨床転帰に及ぼす影響を検討する。

#### 4. 研究成果

培養ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた in vitro 実験により EndMT を惹起する実験条件の確立に取り組んだ。EndMT を誘導する TGF- $\beta$  10 ng/mL 存在下で 8 日間 HUVEC を培養すると、Fig.1 に示す通り、線維芽細胞様に紡錘形の形態を示す細胞が増え、球状の内皮細胞の形態を保つ細胞の減少が認められた。リアルタイム PCR 法により内皮マーカーの発現について検討したところ、TGF- $\beta$  刺激による内皮細胞マーカー CD31 の発現低下を認めた。ERK5 活性化剤であるピタバスタチンを処置した細胞では、TGF- $\beta$  刺激による CD31 の発現低下を認めなかった。このことから、培養細胞において ERK5 活性化が内皮細胞としての性質の保持に寄与している可能性が示された。さらに、血管内皮細胞特異的 ERK5 ヘテロ欠損マウスを用いて担がんモデルを作成し腫瘍の増大に対する影響を検討した。その結果、マウス結腸癌由来細胞株 (colon-26) では腫瘍の生着を認めなかったが、Lewis 肺がん由来細胞 (LLC) は経時的な腫瘍の増大を認めた。仮説では ERK5 ヘテロ欠損により EndMT が誘導され、腫瘍の増大に促進的に働くと考えていたが、むしろ腫瘍の増大が緩徐になっている傾向を認めた。そこで、ERK5 欠損の血管新生への影響を検討するため、遊離皮弁モデルマウスを作成し、皮弁の生着率について比較検討した。その結果、ERK5KO では野生型マウスに比べ皮弁の生着率が向上していることが明らかとなった (Fig. 2)。このことから ERK5 欠損により血管新生が促進されたことが示唆される。

これまでがんゲノム・ビッグデータである TCGA データベースを用いて、ERK5 によって負に制御されている VEGF、また VEGF 受容体の腫瘍における発現増加は予後の悪化をきたすことを見出している。そこで、診療報酬明細書 (レセプト) データベースを用い、抗 VEGF 薬を使用された患者データを抽出した。現在その患者背景、予後に対する抗 VEGF 薬の影響について解析を進めているところである。一方で、ERK5 活性化作用を示すスタチン系薬剤を担がんモデルマウスに投与した際に、白金製剤であるオキサリプラチンによる抗腫瘍効果を増強する可能性が示され、報告した (Zamami Y, Izawa-Ishizawa Y, et. al. Biomed Pharmacother. 2022)。

JMDC を用いたデータベース解析では、現在 VEGF 阻害薬であるベバシズマブ、マルチキナーゼ阻害薬である Sunitinib とスタチン系薬剤の併用が抗腫瘍効果や有害事象抑制効果について及ぼす影響について解析を進めている。

研究期間終了後も引き続き、ERK5 の治療標的としての可能性を明らかにするため、検討を継続する。

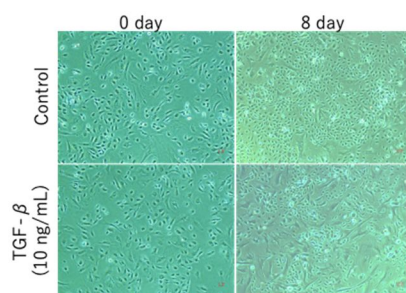


Fig. 1. HUVEC 光顕像

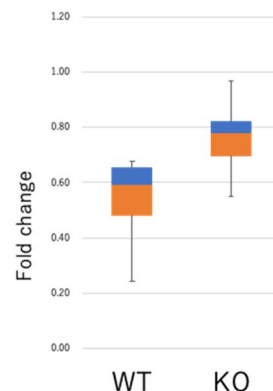


Fig. 2. Flap survival

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Ikeda Y, Watanabe H, Shiuchi T, Hamano H, Horinouchi Y, Imanishi M, Goda M, Zamami Y, Takechi K, Izawa-Ishizawa Y, Miyamoto L, Ishizawa K, Aihara KI, Tsuchiya K, Tamaki T.	4. 巻 63
2. 論文標題 Deletion of H-ferritin in macrophages alleviates obesity and diabetes induced by high-fat diet in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 1588-1602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-020-05153-0.	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 M, Izawa-Ishizawa Y, Goda M, Hosooka M, Kagimoto Y, Saito N, Matsuoka R, Zamami Y, Chuma M, Yagi K, Takechi K, Tsuneyama K, Ishizawa K.	4. 巻 21
2. 論文標題 Preventive Effects of Quercetin against the Onset of Atherosclerosis-Related Acute Aortic Syndromes in Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular 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) 10.3390/ijms21197226.	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 Yagi K, Mitstui M, Zamami Y, Niimura T, Izawa-Ishizawa Y, Goda M, Chuma M, Fukunaga K, Shibata T, Ishida S, Sakurada T, Okada N, Hamano H, Horinouchi Y, Ikeda Y, Yanagawa H, Ishizawa K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Investigation of drugs affecting hypertension in bevacizumab-treated patients and examination of the impact on the therapeutic effect.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 164-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3587.	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 Hamano H, Ikeda Y, Goda M, Fukushima K, Kishi S, Chuma M, Yamashita M, Niimura T, Takechi K, Imanishi M, Zamami Y, Horinouchi Y, Izawa-Ishizawa Y, Miyamoto L, Ishizawa K, Fujino H, Tamaki T, Aihara KI, Tsuchiya K.	4. 巻 99
2. 論文標題 Diphenhydramine may be a preventive medicine against cisplatin-induced kidney toxicity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 885-899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.10.041.	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 Masaki Imanishi, Yusuke Yamakawa, Keijo Fukushima, Raiki Ikuto, Akiko Maegawa, Yuki Izawa-Ishizawa, Yuya Horinouchi, Masateru Kondo, Masatoshi Kishuku, Mitsuhiro Goda, Yoshito Zamami, Kenshi Takechi, Masayuki Chuma, Yasumasa Ikeda, Koichiro Tsuchiya, Hiromichi Fujino, Koichi Tsuneyama, Keisuke Ishizawa	4. 巻 -
2. 論文標題 Fibroblast-specific ERK5 deficiency changes tumor vasculature and exacerbates tumor progression in a mouse model.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology	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) 10.1007/s00210-020-01859-5	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 -

1. 著者名 Tatsuya Tsuda, Masaki Imanishi, Mizuho Oogoshi, Mitsuhiro Goda, Yoshitaka Kihira, Yuya Horinouchi, Yoshito Zamami, Keisuke Ishizawa, Yasumasa Ikeda, Ichiro Hashimoto, Toshiaki Tamaki, Yuki Izawa-Ishizawa	4. 巻 142
2. 論文標題 Rho-associated protein kinase and cyclophilin a are involved in inorganic phosphate-induced calcification signaling in vascular smooth muscle cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 109 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.12.005	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 Yoshito Zamami, Takahiro Niimura, Toshihiro Koyama, Yuta Shigemi, Yuki Izawa-Ishizawa, Mizuki Morita, Ayako Ohshima, Keisaku Harada, Toru Imai, Hiromi Hagiwara, Naoto Okada, Goda Mitsuhiro, Kenshi Takechi, Masayuki Chuma, Yutaka Kondo, Koichiro Tsuchiya, Shiro Hinotsu, Mitsunobu R. Kano, Keisuke Ishizawa	4. 巻 10
2. 論文標題 Search for Therapeutic Agents for Cardiac Arrest Using a Drug Discovery Tool and Large-Scale Medical Information Database	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	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/fphar.2019.01257	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 Hirofumi Hamano, Takahiro Niimura, Yuya Horinouchi, Yoshito Zamami, Kenshi Takechi, Mitsuhiro Goda, Masaki Imanishi, Masayuki Chuma, Yuki Izawa-Ishizawa, Licht Miyamoto, Keijo Fukushima, Hiromichi Fujino, Koichiro Tsuchiya, Keisuke Ishizawa, Toshiaki Tamaki, Yasumasa Ikeda	4. 巻 318
2. 論文標題 Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxicology Letters	6. 最初と最後の頁 86 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxlet.2019.10.016	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 Yoshito Zamami, Takahiro Niimura, Naoto Okada, Toshihiro Koyama, Keijo Fukushima, Yuki Izawa-Ishizawa, Keisuke Ishizawa	4. 巻 5
2. 論文標題 Factors Associated With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JAMA Oncology	6. 最初と最後の頁 1635 ~ 1635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaoncol.2019.3113	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 Yasumasa Ikeda, Akiho Satoh, Yuya Horinouchi, Hirofumi Hamano, Hiroaki Watanabe, Mizuki Imao, Masaki Imanishi, Yoshito Zamami, Kenshi Takechi, Yuki Izawa Ishizawa, Licht Miyamoto, Tasuku Hirayama, Hideko Nagasawa, Keisuke Ishizawa, Ken-Ichi Aihara, Koichiro Tsuchiya, Toshiaki Tamaki	4. 巻 33
2. 論文標題 Iron accumulation causes impaired myogenesis correlated with MAPK signaling pathway inhibition by oxidative stress	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 9551 ~ 9564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201802724RR	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 Takahashi S, Takechi K, Jozukuri N, Niimura T, Chuma M, Goda M, Zamami Y, Izawa-Ishizawa Y, Imanishi M, Horinouchi Y, Ikeda Y, Tsuchiya K, Yanagawa H, Ishizawa K	4. 巻 902
2. 論文標題 Examination of the antiepileptic effects of valacyclovir using kindling mice search for novel antiepileptic agents by drug repositioning using a large medical information database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 174099 ~ 174099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2021.174099	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 Goda M, Kanda M, Yoshioka T, Yoshida A, Murai Y, Zamami Y, Aizawa F, Niimura T, Hamano H, Okada N, Yagi K, Chuma M, Izawa Ishizawa Y, Ishizawa K	4. 巻 14
2. 論文標題 Effects of 5 HT3 receptor antagonists on cisplatin induced kidney injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Science	6. 最初と最後の頁 1906 ~ 1916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cts.13045	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 Zamami Y, Hamano H, Niimura T, Aizawa F, Yagi K, Goda M, Izawa-Ishizawa Y, Ishizawa K	4. 巻 12
2. 論文標題 Drug-Repositioning Approaches Based on Medical and Life Science Databases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	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/fphar.2021.752174	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 Chuma M, Nakamoto A, Bando T, Niimura T, Kondo Y, Hamano H, Okada N, Asada M, Zamami Y, Takechi K, Goda M, Miyata K, Yagi K, Yoshioka T, Izawa-Ishizawa Y, Yanagawa H, Tasaki Y, Ishizawa K	4. 巻 -
2. 論文標題 Association Between Statin Use and Daptomycin-related Musculoskeletal Adverse Events: A Mixed Approach Combining a Meta-analysis and a Disproportionality Analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Infectious Diseases	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) 10.1093/cid/ciac128	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27件(うち招待講演 3件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 神田 将哉, 合田 光寛, 吉岡 俊彦, 吉田 愛美, 新村 貴博, 石澤 有紀, 座間味 義人, 中馬 真幸, 濱野 裕章, 岡田 直人, 池田 康将, 桐野 靖, 中村 敏己, 石澤 啓介
2. 発表標題 5-HT3受容体拮抗薬併用によるシスプラチン誘発腎機能障害に与える影響
3. 学会等名 第137回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新村 貴博, 座間味 義人, 川尻 雄大, 合田 光寛, 岡田 直人, 萱野 純史, 八木 健太, 中馬 真幸, 福島 圭穰, 石澤 有紀, 池田 康将, 小林 大介, 藤野 裕道, 島添 隆雄, 石澤 啓介
2. 発表標題 大規模医療情報および遺伝子発現データベースを活用した薬剤性末梢神経障害に対する予防薬の探索
3. 学会等名 第137回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤 正輝, 石澤 有紀, 合田 光寛, 鈴木 琴子, 松岡 里英, 座間味 義人, 中馬 真幸, 池田 康将, 石澤 啓介
2. 発表標題 薬剤誘発性急性大動脈疾患に対するケルセチンの抑制効果
3. 学会等名 第137回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki Nonin, Yoshito Zamami, Takahiro Niimura, Mitsuhiro Goda, Kimiko Fukunaga, Kenta Yagi, Masayuki Chuma, Yuki Izawa-Ishizawa, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 Development of preventive drugs for doxorubicin-induced myocarditis using large-scale medical database
3. 学会等名 2020年日本バイオインフォマティクス学会年会(IIBMP2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahiro Niimura, Yoshito Zamami, Yuki Izawa-Ishizawa, Mitsuhiro Goda, Kimiko Fukunaga, Kenta Yagi, Masayuki Chuma, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 Search for preventive drugs against anticancer drug-induced peripheral neuropathy using large-scale medical information
3. 学会等名 2020年日本バイオインフォマティクス学会年会(IIBMP2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki Izawa-Ishizawa, Yoshito Zamami, Niimura Takahiro, Mitsuhiro Goda, Kenta Yagi, Masayuki Chuma, Masaki Imanishi, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 New strategy for Cardio-Oncology study; the combination of big data analysis and basic research
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 新村 貴博, 座間味 義人, 福島 圭穰, 岡田 直人, 合田 光寛, 石澤 有紀, 石澤 啓介
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤誘発心筋炎のリスクファクター探索
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 座間味 義人, 新村 貴博, 石澤 有紀, 合田 光寛, 濱野 裕章, 岡田 直人, 八木 健太, 中馬 真幸, 桐野 靖, 中村 敏己, 石澤 啓介
2. 発表標題 医療ビッグデータを活用したドラッグリポジショニング研究
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahiro Niimura, Yoshito Zamami, Yutaro Naitoh, Takehiro Kawashiri, Mitsuhiro Goda, Kenta Yagi, Masayuki Chuma, Yuki Izawa-Ishizawa, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 Search for preventive drugs for drug-induced neuropathy using medical information database
3. 学会等名 CBI学会2020年大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 相澤 風花, 合田 光寛, 神田 将哉, 吉岡 俊彦, 吉田 愛美, 新村 貴博, 八木 健太, 濱野 裕章, 岡田 直人, 座間味 義人, 石澤 有紀, 石澤 啓介
2. 発表標題 シスプラチンと5-HT3受容体拮抗薬併用が腎機能障害に与える影響
3. 学会等名 第30回日本循環薬理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 座間味 義人, 川尻 雄大, 牛尾 聡一郎, 武智 研志, 新村 貴博, 合田 光寛, 八木 健太, 中馬 真幸, 石澤 有紀, 楊河 宏章, 石澤 啓介
2. 発表標題 大規模医療情報データベースを活用した有害事象軽減のための多施設共同研究
3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神田 将哉, 合田 光寛, 吉岡 俊彦, 吉田 愛美, 新村 貴博, 座間味 義人, 石澤 有紀, 八木 健太, 濱野 裕章, 岡田 直人, 石澤 啓介
2. 発表標題 シスプラチン誘発急性腎障害に対する各種5-HT3受容体拮抗薬併用の影響
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相澤 風花, 座間味 義人, 新村貴博, 川尻 雄大, 合田 光寛, 八木 健太, 石澤 有紀, 石澤 啓介
2. 発表標題 HMG-CoA還元酵素阻害剤はGSTを介してオキサリプラチン誘発末梢神経障害を抑制する
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 合田 光寛, 神田 将哉, 前川 晃子, 吉田 愛美, 新村 貴博, 石澤 有紀, 座間味 義人, 中馬 真幸, 武智 研志, 福島 圭穰, 藤野 裕道, 土屋 浩一郎, 堀ノ内 裕也, 池田 康将, 石澤 啓介
2. 発表標題 ドラッグリポジショニング手法を用いたシスプラチン誘発腎障害に対する新規予防薬探索
3. 学会等名 第29回日本循環薬理学会・第55回高血圧関連疾患モデル学会 合同学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新村 貴博, 座間味 義人, 齊藤 広海, 神田 将哉, 合田 光寛, 武智 研志, 中馬 真幸, 石澤 有紀, 堀ノ内 裕也, 池田 康将, 石澤 啓介
2. 発表標題 大規模医療情報を活用した抗がん剤誘発心筋症予防薬の探索
3. 学会等名 第29回日本循環薬理学会・第55回高血圧関連疾患モデル学会 合同学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 合田 光寛, 神田 将哉, 前川 晃子, 新村 貴博, 石澤 有紀, 座間味 義人, 中馬 真幸, 武智 研志, 濱野 裕章, 岡田 直人, 福島 圭穂, 藤野 裕道, 土屋 浩一郎, 堀ノ内 裕也, 池田 康将, 楊河 宏章, 石澤 啓介
2. 発表標題 大規模医療情報データベースを活用したシスプラチン誘発腎障害に対する新規予防薬の探索とその有効性の検証
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新村 貴博, 座間味 義人, 内藤 優太郎, 川尻 雄大, 合田 光寛, 武智 研志, 中馬 真幸, 堀ノ内 裕也, 石澤 有紀, 池田 康将, 石澤 啓介
2. 発表標題 抗がん剤誘発末梢神経障害の予防薬開発を目的とした医療ビッグデータ解析および基礎研究
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 琴子, 石澤 有紀, 合田 光寛, 近藤 正輝, 今西 正樹, 座間味 義人, 堀ノ内 裕也, 武智 研志, 中馬 真幸, 池田 康将, 石澤 啓介
2. 発表標題 ケルセチンによる薬剤誘発性急性大動脈疾患発症抑制効果の検討
3. 学会等名 第58回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshito Zamami, Yuki Izawa-Ishizawa, Takahiro Niimura, Mitsuhiro Goda, Naoto Okada, Kenshi Takechi, Masayuki Chuma, Keijo Fukushima, Yuya Horinouchi, Yasumasa Ikeda, Hiromichi Fujino, Koichiro Tsuchiya, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 Development of therapeutic agents using drug discovery tools and large-scale medical information
3. 学会等名 FIP2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Niimura, Yoshito Zamami, Yuki Izawa-Ishizawa, Mitsuhiro Goda, Kenshi Takechi, Masayuki Chuma, Keijo Fukushima, Yuya Horinouchi, Yasumasa Ikeda, Hiromichi Fujino, Koichiro Tsuchiya, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 Nicorandil improve prognosis of cardiac arrest patient: A large-scale medical information analysis
3. 学会等名 FIP2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新村 貴博, 座間味 義人, 内藤 優太郎, 川尻 雄大, 合田 光寛, 武智 研志, 中馬 真幸, 堀ノ内 裕也, 石澤 有紀, 池田 康将, 石澤 啓介
2. 発表標題 医療ビッグデータ解析と基礎研究を融合した抗がん剤誘発末梢神経障害の予防薬開発
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mitsuhiro Goda, Kazuhito Saike, Masaya Kanda, Takahiro Niimura, Kenshi Takechi, Masayuki Chuma, Yuki Izawa-Ishizawa, Yoshito Zamami, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 Effect of new preventive medicine on cisplatin-induced acute kidney injury
3. 学会等名 EACPT2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷 友歩, 中馬 真幸, 合田 光寛, 坂東 貴司, 近藤 正輝, 國木 悠理香, 濱野 裕章, 新村 貴博, 岡田 直人, 相澤 風花, 八木 健太, 石澤 有紀, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 大規模医療情報および遺伝子発現データベースを活用したバンコマイシン関連腎障害に対する予防薬の探索とソの有用性の検討
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶本 春奈, 森山 大嗣, 相澤 風花, 新村 貴博, 座間味 義人, 合田 光寛, 八木 健太, 濱野 裕章, 石澤 有紀, 石澤 啓介
2. 発表標題 オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対するスタチン系薬剤の予防効果
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻中 海斗, 石澤 有紀, 新村 貴博, 吉岡 俊彦, 合田 光寛, 近藤 正輝, 大峯 航平, 西 穂果, 宮田 晃志, 濱野 裕章, 相澤 風花, 八木 健太, 座間味 義人, 石澤 啓介
2. 発表標題 血管新生阻害剤における大動脈解離発症の関連要因解明
3. 学会等名 第50回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大峯 航平, 近藤 正輝, 合田 光寛, 西 穂香, 宮田 晃志, 辻中 海斗, 濱野 裕章, 相澤 風花, 八木 健太, 座間味 義人, 石澤 啓介, 石澤 有紀
2. 発表標題 杜仲茶エキスによる大動脈疾患発症抑制効果の検討
3. 学会等名 第140回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮田 晃志, 石澤 有紀, 近藤 正輝, 辻中 海斗, 大峯 航平, 西 穂香, 相澤 風花, 濱野 裕章, 八木 健太, 座間味 義人, 合田 光寛, 石澤 啓介
2. 発表標題 杜仲葉エキスによる大動脈解離発症抑制効果の検討
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
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
研究分担者	中馬 真幸 (CHUMA Masayuki) (20819289)	徳島大学・病院・特任助教  (16101)	削除：2021年3月8日
研究分担者	堀ノ内 裕也 (HORINOUCHI Yuya) (30716593)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・助教  (16101)	削除：2020年3月18日
研究分担者	座間味 義人 (ZAMAMI Yoshito) (70550250)	岡山大学・病院・教授  (15301)	
研究分担者	武智 研志 (TAKECHI Kenshi) (90793240)	徳島大学・病院・特任助教  (16101)	削除：2020年3月18日
研究分担者	合田 光寛 (GODA Mitsuhiro) (40585965)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授  (16101)	

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