

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08634

研究課題名(和文) 脂質メディエーター分解酵素を標的とした肺線維症の新規治療法の基盤開発

研究課題名(英文) A novel strategy for controlling lung fibrosis: Targeting bioactive lysophospholipid-degrading enzyme

研究代表者

岡本 安雄 (Okamoto, Yasuo)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：80293877

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)：特発性肺線維症は不可逆的に肺の線維化が進行し、予測できない多様な臨床経過をたどる予後不良の疾患で、新たな治療法の開発は急務である。脂質メディエーターであるスフィンゴシン1-リン酸(S1P)とリゾホスファチジン酸(LPA)が肺線維化において重要な機能を有していることが明らかになってきた。本研究において、S1PとLPAの分解活性を持つ脂質リン酸ホスファターゼ3(LPP3)の発現が線維化肺の肺胞上皮細胞で低下していることを見出した。以上の研究成果から、LPP3は肺線維化抑制因子の一つとして重要であると考えられ、LPP3が肺線維症の新しい治療標的となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スフィンゴシン1-リン酸(S1P)とリゾホスファチジン酸(LPA)は肺線維症以外に急性肺損傷に関与していること、最近、新型コロナウイルス感染症でLPA産生酵素の発現が亢進していることが報告されていることから、本研究成果は肺線維症も含めた肺疾患におけるS1PとLPAの分解活性を持つ脂質リン酸ホスファターゼ3(LPP3)の病態生理学的意義の解明および新規治療法の基盤開発にも繋がる可能性がある。また、LPAやS1Pががんや動脈硬化などの病態に関与することが示されていることから、本研究成果が他の疾患の治療法開発にも波及することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Idiopathic pulmonary fibrosis is a poor prognosis disease with irreversible lung fibrosis and an unpredictable and diverse clinical course, and the development of new treatments is urgently needed. The lipid mediators sphingosine 1-phosphate (S1P) and lysophosphatidic acid (LPA) have been shown to have important functions in lung fibrosis. In this study, we found that the expression of lipid phosphate phosphatase 3 (LPP3), which has degrading activity of S1P and LPA, was decreased in alveolar epithelial cells of fibrotic lung. These findings suggest that LPP3 may be an important suppressor of lung fibrosis and that LPP3 may be a new therapeutic target for pulmonary fibrosis.

研究分野：脂質生化学

キーワード：脂質メディエーター

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

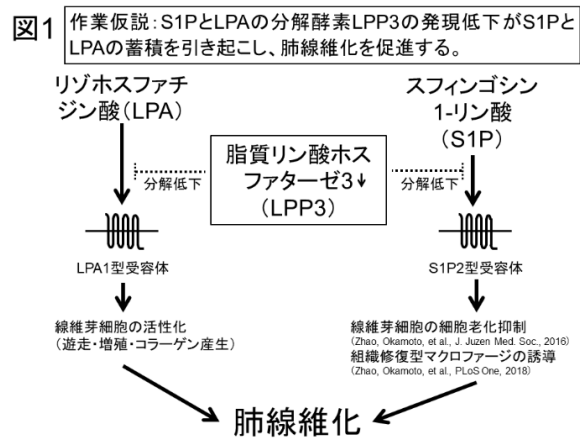
1. 研究開始当初の背景

(1) 特発性肺線維症

慢性的な炎症が発生していると、過剰な損傷修復反応により、筋線維芽細胞（活性化した線維芽細胞）から産生されるコラーゲンなどの細胞外マトリックスが沈着することで、線維化が進行する。心臓、肺、肝臓、腎臓、膵臓など、脳以外のほぼ全身の主要な臓器で発生し、線維化を起こした臓器は、最終的に機能不全に陥る。従って、線維化の制御は、心筋線維化、肺線維症、慢性腎不全、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝疾患など患者数の多い様々な病気において極めて重要な課題となっている。特発性肺線維症は発症後の平均生存期間は3~4年ときわめて不良な難病である。しかしながら、治療を開始すべき正確な時期の同定はいまだ困難であり、なおかつ有効な治療の選択肢が限られているために、新たな治療法の開発は急務である。

(2) 脂質メディエーターと肺線維化

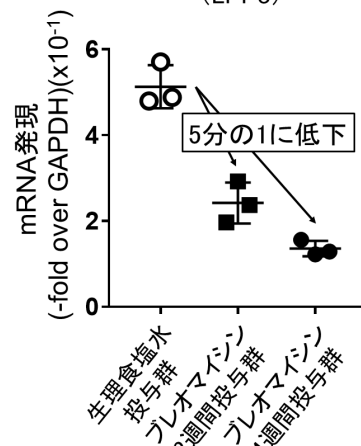
スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) とリゾホスファチジン酸 (LPA) は細胞膜の特異的 G 蛋白質共役型受容体を介して多彩な生理作用を発揮する脂質メディエーターである (1)。最近、肺線維症において S1P と LPA が重要な機能を有していることが明らかになってきた (図 1)。特発性肺線維症患者および肺線維症モデルマウスの肺や気管支肺胞洗浄液中の S1P と LPA の濃度や産生酵素の発現が高いこと (2)、さらに遺伝子改変マウスを用いた解析から、LPA 1 型受容体が肺線維化に重要な機能を有することが示された (3)。申請者は最近、S1P 2 型受容体のノックアウトマウスが、野生型マウスより肺線維化が軽度であることを見出した (4,5) (図 1)。



(3) 肺線維化における脂質リン酸ホスファターゼ 3 の役割

申請者は、「なぜ肺線維症において S1P 量と LPA 量が高いのか」を検討する目的で、化学療法薬ブレオマイシン反復投与肺線維症モデルマウスの肺を用いて DNA マイクロアレイ解析および定量リアルタイム PCR 解析を行った (6)。S1P と LPA の代謝酵素の遺伝子変動を検討したところ、S1P と LPA の分解活性を持つ脂質リン酸ホスファターゼ 3 (LPP3) の遺伝子発現が生理食塩水群と比較して、ブレオマイシン投与 2 週間で 5 分の 2 に、4 週間で 5 分の 1 に低下することを見出した (図 2)。LPP3 は 6 回膜貫通型のエクト型脂質リン酸ホスファターゼで、触媒部位は細胞膜外表面に露出し、細胞外 S1P と LPA を分解し、S1P と LPA による情報伝達を減衰させる機能を持つと考えられている (7)。以上の学術的背景および予備実験の結果を踏まえて、「線維化肺では、S1P と LPA の分解酵素 LPP3 の発現低下が S1P と LPA の蓄積を引き起こし、線維化を促進する。」という作業仮説を立てた (図 1)。しかしながら、S1P と LPA の分解にかかわる LPP3 の肺線維化における役割や発現制御メカニズムについては未解明であるのが現状である。

図 2 脂質リン酸ホスファターゼ 3 (LPP3)



2. 研究の目的

本研究は、作業仮説「線維化肺では、S1P と LPA の分解酵素である脂質リン酸ホスファターゼ 3 (LPP3) の発現低下が S1P と LPA の蓄積を引き起こし、線維化を促進する。」を検証することを目的として行った。肺線維症モデルマウスを用いて、肺線維化の発症・進展に伴う LPP3 タンパク質の発現変化・局在および LPP3 の発現にかかわるマイクロ RNA や転写因子について検討した。また、発生工学的手法を用いて、LPP3 の遺伝子発現や酵素活性を促進する方法が肺線維症に有効な治療法となるか否か検討するために、LPP3 ノックインマウスの作製を行った。

3. 研究の方法

(1) ブレオマイシン反復投与肺線維症モデル

ブレオマイシン反復投与肺線維症モデルの肺を用いて、肺線維化を誘導するために、マウス

にブレオマイシンを 0.035 U/g 体重で週 2 回、4 週間にわたって腹腔内投与した。コントロール群は生理食塩水を投与した。投与 30 日後にマウスより肺および気管支肺胞洗浄液を抽出し、実験に使用した。実験動物は川崎医科大学動物実験委員会の承認(17-111、18-038、18-058、19-088、20-118)を受け、川崎医科大学動物実験指針に基づいて研究を実施した。

(2) 肺の各構成細胞の単離

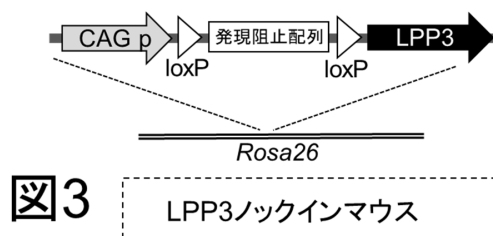
マウスから磁気ビーズ細胞分離法により各構成細胞を分離した。1 mm³ 片に細かく切った肺を細胞分散溶液(コラゲナーゼ、リベラーゼ、ディスペラーゼ、DNaseI 含有)に加え、インキュベーション後、ナイロンメッシュに通し、シングルセルを得た。得られた細胞を CD16/CD32 に対する抗体で処理後、肺胞上皮細胞は、CD45、CD146、F4/80 に対する抗体に結合する血球系細胞・マクロファージ・内皮細胞・線維芽細胞を除去(ネガティブセレクション)し、肺胞上皮細胞画分を得た。マクロファージは F4/80 に対する抗体を用いて、ポジティブセレクションにより単離した。内皮細胞は CD31 に対する抗体を用いて、ポジティブセレクションにより単離した。線維芽細胞は、得られたシングルセルをディッシュに播種し、3 回継代後に実験に使用した。

(3) 遺伝子・タンパク質発現解析

肺および各単離細胞を用いて、qPCR を用いた遺伝子発現、ウエスタンブロット法を用いたタンパク質発現解析を行った。

(4) LPP3 ノックインマウスの作出

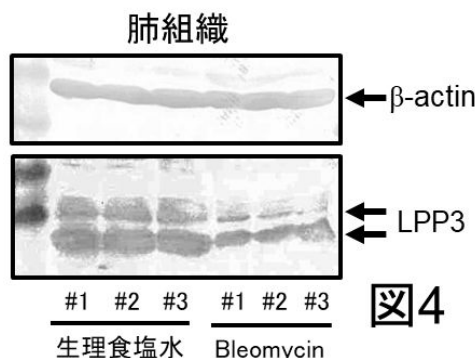
ROSA26 遺伝子座に CAG プロモーター制御下で、Cre 組換え酵素により loxP 配列を除去すると LPP3 を過剰発現するように遺伝子操作した LPP3 ノックインマウスを CRISPR/Cas9 を用いたノックイン技術で条件付き LPP3 発現フラグメントを導入し、作出した(図 3)(2020-2021 年度文部科学省新学術領域先端モデル動物支援プラットフォーム・モデル動物作製支援:<http://model.umin.jp/>)。LPP3 ノックインマウスの作出は川崎医科大学動物実験委員会(20-118)および川崎医科大学組換え DNA 実験安全委員会(20-37、20-38)の承認を受け、川崎医科大学動物実験指針、川崎医科大学組換え DNA 安全管理規定に基づいて研究を実施した。



4. 研究成果

(1) 線維化肺における LPP3 の遺伝子およびタンパク質発現の低下

肺線維症モデルマウスの肺を用いた網羅的解析から、ブレオマイシン投与群の肺で S1P と LPA の分解活性を持つ LPP3 の遺伝子発現の低下を見出した。LPP3 の抗体を作製し、LPP3 タンパク質発現を検討したところ、コントロール群の肺と比較して、LPP3 タンパク質発現もブレオマイシン投与群の肺で低下していた(図 4)。他の脂質リン酸ホスファターゼ Lpp1 や Lpp2 の肺組織における mRNA 発現は LPP3 と比べて低く、ブレオマイシン投与群の肺とコントロール群の肺で変化は見られなかった。



(2) 線維化肺から単離した肺胞上皮細胞における LPP3 の遺伝子発現の低下

肺の各構成細胞を単離し、LPP3 の mRNA 発現を検討したところ、コントロール群の単離肺胞上皮細胞と比較して、ブレオマイシン投与群の単離肺胞上皮細胞で LPP3 の mRNA 発現が低下していた。また、マクロファージでは、逆に LPP3 の mRNA 発現が増加していた。

(3) 線維化肺における mir-184 の発現増加および転写因子 KLF2 の発現低下

LPP3 の発現低下に関与する mir-184 (8) と LPP3 発現増加に関与する転写因子 KLF2 (9) を検討したところ、ブレオマイシン投与群の肺において miR-184 発現の増加および KLF2 遺伝子発現の低下が観察された。

(4) ブレオマイシン誘発性肺線維症モデルにおける脂質異常症治療薬スタチンの効果

線維化肺で LPP3 発現増加に関与する転写因子 KLF2 が低下していることから、KLF2 の発現を

促進するスタチンをプレオマイシン誘発性肺線維症モデルマウスに経口投与し、肺線維化を抑制するかどうかを検討した。スタチン投与はプレオマイシン投与による体重低下および気管支肺胞洗浄液中の細胞数、可溶性コラーゲン量およびタンパク量の増加を抑制しなかったことから、スタチンの肺線維化抑制効果は観察されなかった。

(5) 線維化肺から単離した肺胞上皮細胞における mir-184 の発現増加

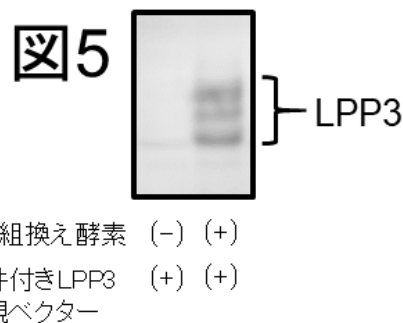
コントロール群の単離肺胞上皮細胞と比較して、プレオマイシン投与群の単離肺胞上皮細胞で mir-184 の発現が増加していた。一方、KIF2 の mRNA 発現は差が認められなかった。また、プレオマイシン投与群の単離肺胞上皮細胞では、細胞外マトリックスであるコラーゲンやフィブロネクチン、線維芽細胞の活性化因子であるインターロイキン (IL) -1 や結合組織因子 (CTGF) の mRNA 発現の増加が認められた。

(6) LPP3 発現における mir-184 の効果

プレオマイシン投与群の単離肺胞上皮細胞で mir-184 の発現が増加していたことから、ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞 A549 を用いて、LPP3 発現における mir-184 の効果を検討した。miR-184 処理により A549 細胞の LPP3 タンパク発現の低下が認められた。

(7) LPP3 ノックインマウスの作出

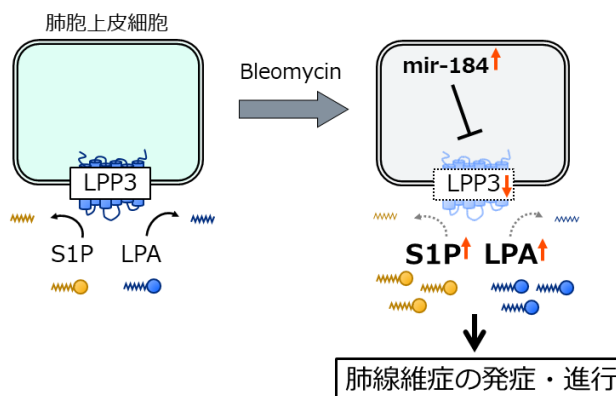
ROSA26 遺伝子座に導入する条件付き LPP3 発現フラグメントが Cre-loxP システムにより働かどうかが検討した。HEK293 細胞に条件付き LPP3 発現ベクターと Cre 組み換え酵素を導入し、LPP3 タンパク発現と LPA 分解活性を確認した (図 5)。また、作出された LPP3 ノックインマウスからマウス胎児線維芽細胞を単離し、Cre 組み換え酵素を導入することにより LPP3 タンパク発現を確認した。



以上の結果から、S1P と LPA の分解酵素である脂質リン酸ホスファターゼ 3 (LPP3) の発現低下が線維化に対して促進的に働いていることが示唆された。また、肺胞上皮細胞の障害により mir-184 の発現が増加し、LPP3 の発現が抑制されたと考えられた (図 6)。

今後、線維化肺で LPP3 発現の低下を認めたと、LPP3 活性の低下も認められるか、線維化肺組織あるいは線維化肺の気管支肺胞洗浄液中の S1P 量と LPA 量が増加しているのか、なぜ LPP3 発現の低下が肺胞上皮細胞特異的に起こっているのかなど、明らかにする必要があります。

図6



また、肺胞上皮細胞における mir-184 の発現制御メカニズム、肺胞上皮細胞特異的に LPP3 を発現するように遺伝子操作した LPP3 コンディショナルノックインマウスあるいはアデノ随伴ウイルスを用いた LPP3 遺伝子発現を促進する方法が肺線維症に有効な治療法となるか否かを明らかにする予定である。

【引用文献】

1. Lysophospholipid mediators in health and disease. Kano K, Aoki J, Hla T. Annu. Rev. Pathol. 17: 459-483 (2022)
2. Role of the Lysophospholipid Mediators Lysophosphatidic Acid and Sphingosine 1-Phosphate in Lung Fibrosis. Shea BS, Tager AM. Proc. Am. Thorac. Soc. 9: 102-110 (2012)
3. The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak. Tager AM, LaCamera P, Shea BS, Campanella GS, Selman M, Zhao Z, Polosukhin V, Wain J, Karimi-Shah BA, Kim ND,

Hart WK, Pardo A, Blackwell TS, Xu Y, Chun J, Luster AD. *Nat. Med.* 14: 45-54 (2008)

4. Sphingosine-1-phosphate receptor type 2 (S1P2) inhibits bleomycin-induced cellular senescence in murine lung fibroblasts. Zhao JJ, Okamoto Y, Takuwa Y. *J. J. J. Med. Soc.* 125: 2-13, (2015)
5. Sphingosine-1-phosphate receptor-2 facilitates pulmonary fibrosis through potentiating IL-13 pathway in macrophages. Zhao JJ, Okamoto Y, Asano Y, Ishimaru K, Aki S, Yoshioka Y, Takuwa N, Wada T, Inagaki Y, Takahashi C, Nishiuchi T, Takuwa Y. *PLoS One.* 13: e0197604 (2018)
6. Growth differentiation factor 15 facilitates lung fibrosis by activating macrophages and fibroblasts. Takenouchi Y, Kitakaze K, Tsuboi K, Okamoto Y. *Exp. Cell Res.* 391: 112020 (2020)
7. Lipid phosphate phosphatase and their roles in mammalian physiology and pathology. Tang X, Benesch MG, Brindley DN. *J. Lipid Res.* 56: 2048-2060 (2015)
8. MicroRNA-184 is a downstream effector of albuminuria driving renal fibrosis in rats with diabetic nephropathy. Zanchi C, Macconi D, Trionfini P, Tomasoni S, Rottoli D, Locatelli M, Rudnicki M, Vandesompele J, Mestdagh P, Remuzzi G, Benigni A, Zoja C. *Diabetologia.* 60: 1114-1125 (2015)
9. Mechanosensitive PPAP2B regulates endothelial responses to atherorelevant hemodynamic forces. Wu C, Huang RT, Kuo CH, Kumar S, Kim CW, Lin YC, Chen YJ, Birukova A, Birukov KG, Dulin NO, Civelek M, Lusis AJ, Loyer X, Tedgui A, Dai G, Jo H, Fang Y. *Cir. Res.* 117: e41-e53 (2015)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kitakaze Keisuke, Tsuboi Kazuhito, Tsuda Maho, Takenouchi Yasuhiro, Ishimaru Hironobu, Okamoto Yasuo	4. 巻 62
2. 論文標題 Development of a selective fluorescence-based enzyme assay for glycerophosphodiesterase family members GDE4 and GDE7	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Lipid Research	6. 最初と最後の頁 100141 ~ 100141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jlir.2021.100141	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 Okamoto Yasuo, Kitakaze Keisuke, Takenouchi Yasuhiro, Yamamoto Shinya, Ishimaru Hironobu, Tsuboi Kazuhito	4. 巻 88
2. 論文標題 Sphingosine 1-phosphate receptor type 2 positively regulates interleukin (IL)-4/IL-13-induced STAT6 phosphorylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular Signalling	6. 最初と最後の頁 110156 ~ 110156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellsig.2021.110156	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 Kitakaze Keisuke, Oyadomari Miho, Zhang Jun, Hamada Yoshimasa, Takenouchi Yasuhiro, Tsuboi Kazuhito, Inagaki Mai, Tachikawa Masanori, Fujitani Yoshio, Okamoto Yasuo, Oyadomari Seiichi	4. 巻 54
2. 論文標題 ATF4-mediated transcriptional regulation protects against -cell loss during endoplasmic reticulum stress in a mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Metabolism	6. 最初と最後の頁 101338 ~ 101338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmet.2021.101338	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 Taniai Tomohiko, Shirai Yoshihiro, Shimada Yohta, Hamura Ryoga, Yanagaki Mitsuru, Takada Naoki, Horiuchi Takashi, Haruki Koichiro, Furukawa Kenei, Uwagawa Tadashi, Tsuboi Kazuhito, Okamoto Yasuo, Shimada Shu, Tanaka Shinji, Ohashi Toya, Ikegami Toru	4. 巻 112
2. 論文標題 Inhibition of acid ceramidase elicits mitochondrial dysfunction and oxidative stress in pancreatic cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4570 ~ 4579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15123	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 Tsuboi Kazuhito, Tai Tatsuya, Yamashita Ryouhei, Ali Hanif, Watanabe Takashi, Uyama Toru, Okamoto Yoko, Kitakaze Keisuke, Takenouchi Yasuhiro, Go Shinji, Rahman Iffat Ara Sonia, Houchi Hitoshi, Tanaka Tamotsu, Okamoto Yasuo, Tokumura Akira, Matsuda Junko, Ueda Natsuo	4. 巻 1866
2. 論文標題 Involvement of acid ceramidase in the degradation of bioactive N-acyl ethanolamines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 158972 ~ 158972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbaliip.2021.158972	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 Takenouchi Y, Kitakaze K, Tsuboi K, Okamoto Y	4. 巻 391
2. 論文標題 Growth differentiation factor 15 facilitates lung fibrosis by activating macrophages and fibroblasts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Exp. Cell Res.	6. 最初と最後の頁 112010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2020.112010	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 Takenouchi Y, Kitakaze K, Tsuboi K, Okamoto Y	4. 巻 in press
2. 論文標題 Growth differentiation factor 15 facilitates lung fibrosis by activating macrophages and fibroblasts.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Exp. Cell Res.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2020.112010.	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 Ishimaru K, Yoshioka K, Kano K, Kurano M, Saigusa D, Aoki J, Yatomi Y, Takuwa N, Okamoto Y, Proia RL, Takuwa Y	4. 巻 9
2. 論文標題 Sphingosine kinase-2 prevents macrophage cholesterol accumulation and atherosclerosis by stimulating autophagic lipid degradation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 18329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-54877-6	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 Takenouchi Y, Tsuboi K, Ohsuka K, Nobe K, Ohtake K, Okamoto Y, Kasono K	4. 巻 42
2. 論文標題 Treatment with α -Lipoic Acid Improves Endothelium-Dependent Vasorelaxation of Aortas in High-Fat Diet-Fed Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1456-1463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00800	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41件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 坪井一人, 渡邊昂, 北風圭介, 竹之内康広, 松田純子, 岡本安雄
2. 発表標題 酸性セラミダーゼによる抗炎症・食欲抑制性メディエーターN-アシルエタノールアミンの加水分解: サポシンD欠損マウスの臓器を用いた検討
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡本安雄, 北風圭介, 竹之内康広, 山本慎也, 石丸浩靖, 坪井一人
2. 発表標題 ホルボールエステル処理したTHP-1 M α sにおけるIL-4/IL-13とS1P/S1P2シグナルのクロストーク
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坪井一人, 渡邊昂, 北風圭介, 竹之内康広, 松田純子, 岡本安雄
2. 発表標題 抗炎症・食欲抑制性脂質メディエーターであるN-アシルエタノールアミンの酸性セラミダーゼによる加水分解: サポシンDノックアウトマウスを用いた検討
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北風圭介, 坪井一人, 津田真帆, 竹之内康広, 石丸浩靖, 岡本安雄
2. 発表標題 グリセロホスホジエステラーゼGDE4およびGDE7活性測定の簡便法開発と阻害剤探索
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹之内康広, 牧田恭輔, 北風圭介, 坪井一人, 石丸浩靖, 岡本安雄
2. 発表標題 マクロファージ特異的p16ノックアウトマウスを用いた肺線維化における老化マクロファージの役割の解析
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石丸浩靖, 北風圭介, 竹之内康広, 坪井一人, 岡本安雄, 青山裕美
2. 発表標題 発汗抑制による角層水分量低下がアレルギー反応に与える影響について
3. 学会等名 第36回創薬・薬理フォーラム岡山
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡本安雄, 北風圭介, 竹之内康広, 山本慎也, 石丸浩靖, 坪井一人
2. 発表標題 THP-1マクロファージにおけるIL-4/IL-13刺激によるSTAT6の完全活性化にS1P2-Rhoキナーゼ経路が重要である
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹之内康広, 北風圭介, 坪井一人, 石丸浩靖, 岡本安雄
2. 発表標題 肺胞上皮細胞およびマクロファージにおけるp16過剰発現による線維化関連因子の遺伝子発現変化の検討
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坪井一人, 渡邊昂, 北風圭介, 竹之内康広, 松田純子, 岡本安雄
2. 発表標題 サボシンD欠損マウスを用いた酸性セラミダーゼのN-アシルエタノールアミン加水分解活性の検討
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北風圭介, 坪井一人, 津田真帆, 竹之内康広, 石丸浩靖, 岡本安雄
2. 発表標題 蛍光法によるグリセロホスホジエステラーゼGDE4およびGDE7活性の測定
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹之内康広, 北風圭介, 坪井一人, 杉本理栄, 岡本安雄
2. 発表標題 肺胞上皮細胞およびマクロファージにおける細胞老化関連遺伝子p16 の肺線維化への関与の検討
3. 学会等名 第62回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北風圭介, 親泊美帆, 張君, 濱田良真, 竹之内康広, 坪井一人, 稲垣舞, 立川正憲, 藤谷与士夫, 岡本安雄, 親泊政一
2. 発表標題 ATF4を介した転写制御は小胞体ストレスによる膵 細胞の喪失を防ぐ
3. 学会等名 第62回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 酒井梨玖, 細谷征矢, 竹之内康広, 北風圭介, 坪井一人, 岡本安雄
2. 発表標題 肺線維化における老化マクロファージの関与の検討
3. 学会等名 第35回創薬・薬理フォーラム岡山
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細谷征矢, 酒井梨玖, 竹之内康広, 北風圭介, 坪井一人, 岡本安雄
2. 発表標題 マクロファージ特異的p16ノックアウトマウスを用いた肺線維化におけるマクロファージ老化の関与の検討
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 岡本安雄, 北風圭介, 竹之内康広, 山本慎也, 坪井一人
2. 発表標題 THP-1細胞由来マクロファージにおけるインターロイキン (IL) -4/IL-13刺激によるSTAT6リン酸化に対するスフィンゴシン1-リン酸2型受容体の役割
3. 学会等名 第63回 日本脂質生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Okamoto Y, Kitakaze K, Takenouchi Y, Tsuboi K
2. 発表標題 The role of sphingosine 1-phosphate type 2 receptor on IL-4/IL-13-stimulated STAT6 phosphorylation in phorbol12-myristate13-acetate-treated THP-1 cells
3. 学会等名 Experimental Biology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takenouchi Y, Kitakaze K, Tsuboi K, Okamoto Y
2. 発表標題 Growth differentiation factor 15 activates macrophages and fibroblasts
3. 学会等名 Experimental Biology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsuboi K, Tai T, Yamashita R, Ali H, Watanabe T, Uyama T, Okamoto Y, Kitakaze K, Takenouchi Y, Go S, Rahman IAS, Houchi H, Tanaka T, Okamoto Y, Tokumura A, Matsuda J, Ueda N
2. 発表標題 Role of acid ceramidase in the hydrolysis of anti-inflammatory and anorexic N-acyl ethanolamines
3. 学会等名 Experimental Biology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坪井一人, 田井達也, 山下量平, 宇山徹, 岡本蓉子, 郷慎司, 渡邊悦子, Rahman Iffat Ara Sonia, 芳地一, 田中保, 岡本安雄, 徳村彰, 松田純子, 上田夏生
2. 発表標題 N-アシルエタノールアミンの加水分解における内在性酸性セラミダーゼの関与
3. 学会等名 第62回日本脂質生化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北風圭介, 親泊美帆, 張君, 津川和江, 河野恵理, 三宅雅人, 竹之内康広, 坪井一人, 岡本安雄, 親泊政一
2. 発表標題 膵 細胞における小胞体ストレス応答転写因子ATF4の機能解明
3. 学会等名 第61回日本生化学中国・四国支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹之内康広, 北風圭介, 坪井一人, 岡本安雄
2. 発表標題 Growth/differentiation factor 15 (GDF15)はマクロファージと線維芽細胞の活性化を介して肺の線維化を促進する
3. 学会等名 第61回日本生化学中国・四国支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹之内 康広, 嶋田 大雅, 北風 圭介, 坪井 一人, 岡本 安雄
2. 発表標題 肺線維症で増加するGrowth/differentiation factor 15 (GDF15) はマクロファージと線維芽細胞を活性化する
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 北風圭介, 親泊美帆, 張君, 津川和江, 河野恵理, 三宅雅人, 竹之内康広, 坪井一人, 岡本安雄, 親泊政一
2. 発表標題 小胞体ストレス応答転写因子ATF4の機能不全は膵 細胞の脱分化を惹起する
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹之内康広, 嶋田大雅, 北風圭介, 坪井一人, 岡本安雄
2. 発表標題 肺線維症で増加するGrowth/differentiation factor 15 (GDF15) は線維化促進に関与する
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坪井一人, 田井達也, 山下量平, 宇山徹, 岡本蓉子, 郷慎司, 渡邊悦子, Rahman Iffat Ara Sonia, 芳地一, 田中保, 岡本安雄, 徳村彰, 松田純子, 上田夏生
2. 発表標題 抗炎症・食欲抑制性脂質メディエーターであるN-アシルエタノールアミンの酸性セラミダーゼによる細胞・組織内での加水分解
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tani ai Tomohiko, Shirai Yoshihiro, Shimada Yohta, Hamura Ryoga, Yanagaki Mitsuru, Takada Naoki, Tsuboi Kazuhito, Okamoto Yasuo, Ohashi Toya, Yanaga Katsuhiko
2. 発表標題 Inhibition of sphingolipid metabolism has ceramide-induced anti-tumor effect on pancreatic cancer cells
3. 学会等名 ACS Clinical Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新山佳史, 竹之内康広, 北風圭介, 坪井一人, 岡本安雄
2. 発表標題 肺胞上皮細胞およびマクロファージにおける線維化関連因子の発現に対する老化遺伝子p16の役割
3. 学会等名 第34回 創薬・薬理フォーラム岡山
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本慎也, 北風圭介, 竹之内康広, 坪井一人, 岡本安雄
2. 発表標題 ホルボールエステル処理したTHP-1細胞におけるIL-4/IL-13刺激によるSTAT6リン酸化に対するスフィンゴシン1-リン酸2型受容体の役割
3. 学会等名 第34回 創薬・薬理フォーラム岡山
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹之内康広, 新山佳史, 北風圭介, 坪井一人, 岡本安雄
2. 発表標題 p16の強制発現による肺胞上皮細胞およびマクロファージにおける線維化関連因子の発現の変化
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡本安雄, 北風圭介, 竹之内康広, 山本慎也, 坪井一人
2. 発表標題 ホルボールエステル処理したTHP-1細胞におけるIL-4/IL-13刺激によるSTAT6リン酸化に対するスフィンゴシン1-リン酸2型受容体の役割
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北風圭介, 親泊美帆, 張君, 濱田良真, 竹之内康広, 坪井一人, 藤谷与士夫, 岡本安雄, 親泊政一
2. 発表標題 Transcription factor ATF4 maintains pancreatic β -cell identity during ER stress
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹之内康広, 新山佳史, 北風圭介, 坪井一人, 岡本安雄
2. 発表標題 p16強制発現細胞における線維化関連因子の発現変化
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasuhiro Takenouchi, Kazuhito Tsuboi, Keisuke Kitakaze, Yasuhito Nakagawa, Keigo Araki, Suguru Yamamoto, Yuji Kawai, Daichi Niiyama, Yasuo Okamoto
2. 発表標題 Expression of lysophosphatidic acid receptor subtypes in ischemia/reperfusion-induced renal fibrosis in mice.
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuboi Kazuhito, Inoue Manami, Okamoto Yoko, Hidaka Mayumi, Uyama Toru, Tsutsumi Toshihiko, Tanaka Tamotsu, Okamoto Yasuo, Ueda Natsuo, Tokumura Akira
2. 発表標題 Multiple pathways for N-acyl ethanolamine biosynthesis from N-acyl phosphatidylethanolamine: tissue-dependent contribution of each pathway.
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹之内康広, 坪井 一人, 北風 圭介, 岡本安雄
2. 発表標題 肺線維症で増加するgrowth/differentiation factor 15 (GDF15) が線維化へ及ぼす影響
3. 学会等名 第60回日本生化学中国・四国支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川 靖仁, 山本 優, 荒木 啓吾, 竹之内 康広, 北風 圭介, 坪井 一人, 岡本 安雄
2. 発表標題 虚血後再灌流腎間質線維化モデルにおける脂質メディエーターリゾホスファチジン酸受容体の遺伝子発現変化
3. 学会等名 第135回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹之内康広, 中川靖仁, 山本優, 荒木啓吾, 北風圭介, 坪井一人, 岡本安雄
2. 発表標題 虚血後再灌流腎間質線維化モデルマウスにおけるリゾホスファチジン酸の受容体および代謝酵素の遺伝子発現解析
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪井一人, 田井達也, 山下 量平, 宇山徹, 岡本蓉子, 郷慎司, 渡邊悦子, Rahman Iffat Ara Sonia, 芳地一, 田中保, 岡本安雄, 徳村彰, 松田純子, 上田夏生
2. 発表標題 抗炎症・食欲抑制性メディエーターであるN-アシルエタノールアミンの酸性セラミダーゼによる加水分解
3. 学会等名 第32回創薬・薬理フォーラム岡山
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹之内康広, 北風圭介, 坪井一人, 岡本安雄
2. 発表標題 マウス虚血後再灌流腎間質線維化におけるリゾホスファチジン酸受容体の遺伝子発現変化
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪井一人, 田井達也, 山下量平, 宇山徹, 岡本蓉子, 郷慎司, 渡邊悦子, Rahman Iffat Ara Sonia, 芳地一, 田中保, 岡本安雄, 徳村彰, 松田純子, 上田夏生
2. 発表標題 酸性セラミダーゼは抗炎症・食欲抑制性メディエーターであるN-アシルエタノールアミンを生体内で加水分解する
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪井一人, 田井達也, 山下量平, 宇山徹, 岡本蓉子, 郷慎司, 渡邊悦子, ラフマンイッファットアラソニア, 芳地一, 田中保, 岡本安雄, 徳村彰, 松田純子, 上田夏生
2. 発表標題 抗炎症・食欲抑制作用を有する脂質メディエーターであるN-アシルエタノールアミンの分解における酸性セラミダーゼの役割
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

川崎医科大学薬理学教室 https://m.kawasaki-m.ac.jp/classroom/course.php?id=205
--

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	竹之内 康広 (Takenouchi Yasuhiro) (30582233)	川崎医科大学・医学部・助教 (35303)	

6. 研究組織（つづき）

	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	坪井 一人 (Tsuboi Kazuhito) (80346642)	川崎医科大学・医学部・准教授 (35303)	
研究分担者	北風 圭介 (Kitakaze Keisuke) (80840545)	川崎医科大学・医学部・助教 (35303)	

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