

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2015

課題番号：23590458

研究課題名(和文) 肝細胞増殖因子による虚血疾患でのトール様受容体機能阻害を介した自然免疫制御機構

研究課題名(英文) HGF-mediated functional suppression of toll-like receptors in an innate immune system under ischemic diseases

研究代表者

水野 信哉 (Mizuno, Shinya)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10219644

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：虚血病態ではHGFは実質上皮に作用し、細胞死抑制や再生の駆動により病態を改善する。近年、HMGB1を中心とした自然免疫系の発動が更なる炎症を引き起こす事が明らかとなった。今回、腎虚血マウスを用いてHGFによるアポトーシス阻止がHMGB1細胞外放出を抑制する事を明らかにした。さらにHGFはマクロファージに作用し、HMGB1-TLR4シグナル伝達抑制を介してNF- κ B経路を抑制する事が判明した。HGFは免疫細胞に作用してTLR4シグナル経路(受容体側)を遮断する一方、実質保護を介してHMGB1産生(リガンド側)も抑制する。HGFによる2面性効果が様々な虚血疾患の病態改善に寄与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：HGF improves pathological conditions during ischemic organ diseases through inducing anti-apoptotic and regenerative properties. There is now emerging evidence to show that over-activation of "innate immune system" by HMGB1 triggers excessive inflammatory events and accelerates organ dysfunction. Using a mouse model of renal ischemia, we demonstrated that HGF-mediated anti-apoptotic outcomes in parenchymal cells leads to the suppression of extra-cellular HMGB1 secretion. Furthermore, we found that HGF directly targeted macrophages to intercept HMGB1-TLR4 signaling transduction, followed by the repression in NF- κ B activations. Overall, we delineated the new functions of HGF, such as (i) inhibition of HMGB1-primed activation of TLR4 downstream (i.e., receptor side) and (ii) suppression of HMGB1 secretion from dying cells (i.e., ligand side) as well. Such a dual property of HGF likely contributes to the improvement in ischemic organ disorders.

研究分野：実験病理学

キーワード：HGF c-Met 虚血性疾患 トール様受容体 マクロファージ TLR4 HMGB1

1. 研究開始当初の背景

急性腎疾患や急性肝不全、心筋梗塞をはじめとする急性臓器疾患では、救命医療技術の向上により救命率が大幅に改善された反面、虚血による炎症から臓器不全に至る患者が相加の一途を辿っている。近年、虚血（低酸素状態）によるアポトーシスや炎症を介した実質細胞死が急性臓器不全の初期病態を形成する事から、治療標的となる事が期待されて来た。一方、細菌やウイルスなどの病原体による感染症ではマクロファージや好中球による自然免疫が生体防御機構の初期相を担っている事が明らかとなり、たとえば細菌壁構成成分の一つであるリポポリサッカライド (LPS) がトール様受容体 (TLR4) に認識される事により NF- κ B 活性化などを介して様々な炎症反応を惹起する。このような自然免疫にもとづく宿主応答は高等生物が進化する過程で外来微生物を駆逐するために獲得した防御機構と考えられて来た。近年、生体内分子の中にもトール様受容体リガンドとなるものが同定され、感染以外にも虚血時に誘導される宿主側分子が自然免疫を誘導する事が明らかとなった。たとえば虚血下ではネクローシスやアポトーシスに陥った細胞の核から細胞外に放出される High Mobility Group Box-1 (HMGB1) がサイトカインとして機能し、細胞表面に発現した TLR4 に結合して炎症を惹起する事が明らかとなりつつある。実際、急性肝虚血再灌流のマウスモデルでは肝細胞のネクローシスやアポトーシスにより HMGB1 が血中に放出される一方、HMGB1 中和抗体の投与が肝炎進展を抑制する事が報告された (Tsong-A et al., J Exp Med 201:1135, 2005)。本研究は感染を伴わない虚血下でも自然免疫の動員を介して臓器不全症が進展する一方、過剰な自然免疫の制御が病態改善につながる点を示した点で重要な意義を持つ。感染を伴わない虚血における HMGB1 放出抑制機構の解明は病態に根ざした新規治療法の開拓につながるが、虚血性疾患における自然免疫系制御機構の解析はほとんど着手されていない現状である。

肝細胞増殖因子 (HGF) は初代培養肝細胞の DNA 合成を指標に私達の研究室で精製、遺伝子クローニングされた増殖因子である。代表者はこれまでに急性腎不全や肺炎、肝炎の動物モデルを用いて、急性腎不全や糖尿病性腎症を誘起したマウスに HGF 中和抗体を投与すると、尿細管細胞のアポトーシス亢進、線維化に一致して好中球やマクロファージの浸潤が高まることを見出して来た [Mizuno-S et al., Am J Pathol 166: 1895 (2005); Am J Physiol 286: F134 (2004); Kidney Int 59: 1304 (2001)]。このような内因性 HGF による臓器保護の重要性は胆汁性肝炎や抗癌剤

を投与した消化器・呼吸器障害のマウスモデルでも再現される事を明らかにして来た [Li-Z, Mizuno-S et al., Am J Physiol 292: G639 (2007); Nakahira-R, Mizuno-S, et al., BBRC 341: 897 (2006); Hattori-N, Mizuno-S et al., Am J Pathol 164: 1091 (2004)]。一方、敗血症病態では HGF はマクロファージを標的として IL-1 や IL-6、TNF- α といった炎症性サイトカインの産生を抑制する事によって肝炎や急性肺障害、急性腎不全の発症を阻止する事を明らかにしてきた [Kamimoto-M & Mizuno-S et al., BBRC 380: 333 (2009); Kamimoto-M & Mizuno-S et al., Int J Mol Med 24: 161 (2009)]。上記に示す通り代表者は過去 10 数年、各種病態モデルにおける HGF の生体機能解析について数多くの実績を有して来た。

2. 研究の目的

急性虚血性疾患の患者では血中 HGF レベルが上昇することが報告されている。実際、腎虚血や肝虚血を施した病態マウスでも各臓器において、ネクローシスやアポトーシスに先だって HGF 産生が著しく高まることを申請者らは確認している。しかしながら、虚血中期から多臓器不全に至る過程での内因性 HGF の生理的機能に関する研究は少なく、また HGF が標的とする細胞ならびにその生物活性、シグナル経路についても不明な点が多い。

一方、近年の研究により感染を伴わない様々な虚血疾患においても自然免疫を規定するマクロファージの重要性が着目されている。マクロファージには LPS を始めとするエンドトキシンに対する受容体 (Toll-like receptor など) が発現しており、感染病態ではこの下流で NF- κ B 活性化を介した炎症反応が起こりうる。マクロファージは中期の炎症メディエーターである HMGB1 を放出する細胞としても重要であり、感染を伴わない病態でも細胞外に放出された HMGB1 からの TLR4 陽性細胞へのシグナル入力により自然免疫活性化ひいては炎症反応の誘導が可能となる。興味深い事に虚血疾患の患者や動物モデルにおいて、血中および組織中のマクロファージにおける c-Met/HGF 受容体の発現が亢進することが知られている。この事から虚血病態では HGF が自然免疫系に対して何らかの機能を獲得している可能性が示唆される。

そこで今回、(I) HGF による虚血病態改善はマクロファージを標的とした経路に依存する事を実証する、(II) 虚血病態下でマクロファージが産生する防御因子 (HO-1、IL-10 など)、サイトカイン (HMGB1、TNF- α 、IL-6 など) に対して HGF/c-Met 系がそれぞれ促進的、抑制的に働くことを示す、(III) 以上により虚血疾患に対する生体防御機構、特に HGF に

よるマクロファージを標的とした過剰免疫応答制御の分子基盤解明を目指す。さらにリコンビナント HGF の投与によって虚血性疾患の病態が改善されることをモデルにより実証し、HGF 補充療法が虚血疾患の生体防御機構に根を降ろした合理的な治療戦略になることを提案する。

3. 研究の方法

【第1段階】腎虚血再灌流障害または胆道結紮による虚血障害マウスを作成し、病態進展の自然経過中に誘導される HGF の産生亢進ならびにマクロファージでの c-Met/HGF 受容体チロシンリン酸化の発現量とそのピーク時期を明らかにする。

- 1) 一般臨床検査：血中 BUN 値, GPT 値, 自発運動, 体重の測定。
- 2) HGF/c-Met 発現推移の検討：
 - *蛋白レベル：免疫組織化学, ELISA, ウェスタン解析, フローサイトメトリー。
 - *mRNA レベル：real-time PCR。
- 3) IL-6, HMGB1 などの炎症増悪因子, IL-10, HO-1 などの炎症制御因子の
動態解析：ELISA, ウェスタンブロット, リアルタイム PCR, ノーザンブロット解析。
- 4) 各臓器での炎症/傷害の評価：
 - (i) 肝臓、腎臓における NF- κ B 活性化 (ゲルシフトアッセイ/ELISA)。
 - (ii) 組織中の好中球/マクロファージ定量 (免疫組織化学、ミエロペルオキシダーゼ活性)。
 - (iii) アポトーシス定量 (TUNEL 染色、DNA ラダー)、一般病理解析。

【第2段階】上記のマウスにリコンビナント HGF 製剤を投与し、マクロファージでの c-Met リン酸化に一致して、炎症性サイトカインの産生・放出が抑制され、虚血病態が改善されることを実証する。特にマクロファージが産生する炎症刺激因子 (IL-6, HMGB1 など) および炎症制御因子 (HO-1, IL-10) の発現が HGF/Met シグナル消失により修飾を受けるのかについてポイントを絞る。以上の解析により虚血中期相ではマクロファージに対する HGF/c-Met シグナルがさらなる炎症制御機構を駆動していることを立証する。

【最終段階】野生型マウスより腹腔マクロファージを採取し、primary culture に供する。また LPS 刺激による炎症反応がよく解析されているマウス M ϕ 株化細胞 Raw. 264 細胞についても同様に解析する。このような In Vitro Assay 系を用いて、HMGB1 刺激による炎症性

サイトカインの産生誘導に対する、HGF の抑制効果とそのメカニズムを分子生物学的手法により詳細に調べる。

- (1) サイトカイン, 酵素の測定：IL-6, IL-10, HO-1 の産生量→real-time PCR 法, ELISA 法。
- (2) 細胞活性評価：CD11b, eat-me-signal などの発現分子→フローサイトメトリー。
- (3) シグナル系：MAPK 系, PI3K 系, COX-2 系の各種阻害剤または siRNA を用いて炎症制御に必要な c-Met 下流シグナルを決定する。

4. 研究成果

1) 平成23年度:

腎虚血を含む様々な虚血性疾患病態において、肝細胞増殖因子 (HGF) の産生が高まる。以上の背景のもと、私たちは HGF の体外的補充は虚血性疾患の発症をブロックする事を明らかにして来た。一方、(細菌などの感染を伴わない) 様々な虚血性疾患において自然免疫が過剰に働き、病態増悪を促すことが報告された。本年度は、Toll-like receptor-4 (TLR4) とそのリガンド分子である HMGB1 に着目し、HGF の機能解析に着手した。

1-1) 虚血腎マウスモデルを用いて、腎虚血後、血中 HMGB1 が上昇する事を確認した。このモデルにリコンビナント HGF を初期投与すると、血中 HMGB1 の上昇が抑制される事を見いだした。これに一致して、血中尿素窒素の上昇で見た腎機能不全が HGF 投与により改善された。組織学的にも、尿管管萎縮、アポトーシス、円柱蓄積などの病変は HGF 投与により改善する事が明らかとなった。

1-2) 培養マクロファージを用いて、死細胞貪食の際に放出される HMGB1 の発現と、HGF の影響を調べた。カンプトテシンでアポトーシスを惹起したマクロファージを非処理マクロファージに添加したところ、HMGB1 の産生が数倍に高まった。この系にリコンビナント HGF を添加すると、HMGB1 の産生が抑制される事が判明した。HGF によるこの作用は主にカンプトテシンによるカスパーゼ3活性化阻害によるアポトーシス発症抑制に起因する事が判明した。

2) 平成24年度:

腎虚血等の様々な虚血性疾患病態において、HGF の産生が高まる。私達は HGF 補充が虚血性疾患の発症をブロックする事を明らかにして来た。前年度に引き続き、自然免疫を司る TLR4 とそのリガンド分子である HMGB1 に着目し、HGF の機能解析を行った。

2-1) 虚血腎マウスモデルを用いて、腎虚血後、血中HMGB1が上昇する事を確認した。このモデルにHGFを投与すると、血中HMGB1の上昇が抑制される事を見いだした。これに一致して、BUNの上昇で見た腎機能不全がHGF投与により改善された。組織学的にも、尿細管の壊死やアポトーシス、好中球浸潤がHGF投与により抑制される事が明らかとなった。

2-2) エンドトキシンショック→急性腎不全モデルマウスにおいても血中HMGB1の上昇が見られた。この意義を問うべく、HMGB1中和抗体を投与すると、血栓形成が抑制されるとともに虚血状態が改善される事が判明した。このモデルにリコンビナントHMGB1を投与すると、腎虚血が増悪した。以上の結果より虚血時に誘導されるHMGB1が腎不全病態での悪性因子である事が実証された。

2-3) 培養マクロファージを用いて、死細胞貪食の際に放出されるHMGB1の発現とHGFの影響を調べた。薬剤およびエンドトキシンでアポトーシスを惹起したマクロファージを非処理マクロファージに添加したところ、HMGB1の産生が数倍に高まった。この系にHGFを添加すると、HMGB1の産生が強く抑制された。HGFによるこの作用は主にNF- κ Bの活性化経路の抑制ならびにカスパーゼ3活性化阻害に依存する事が明らかとなった。

3) 平成25年度 :

本年度は腎虚血再灌流傷害マウスモデルに加え、胆管結紮により虚血性肝傷害を与えたマウスについてもHMGB1に対するHGFの機能解析を行なった。

3-1) いずれのマウスモデルともに虚血部を中心に壊死やアポトーシスが顕著であり、これに一致してマクロファージの浸潤が観察された。壊死やアポトーシスが強い領域ではHMGB1の核から細胞質への移行が見られ、これに一致して血中HMGB1濃度の上昇が認められた。浸潤したマクロファージはHMGB1受容体であるTLR4が発現しており、NF- κ B陽性核を示していた。これに一致してIL-1 β 、IL-6、IL-18などの炎症性サイトカインの発現が上昇している事が判明した。

3-2) 一方、リコンビナントHGFをこれらのマウスモデルに投与すると、壊死やアポトーシスの領域が明らかに縮小していた。その結果、組織学的にみたHMGB1の核外放出像は軽減しており、これに一致して血中HMGB1濃度も生食を投与したコントロール群と比較して有意な減少を示した。マクロファージの浸潤やNF- κ B活性化もHGF投与群では軽減している事がわかった。

3-3) 培養マクロファージ (Raw264) 細胞を用いて自然免疫に対するHGFの機能を解析した。マウスマクロファージ細胞株であるRaw264細胞にリコンビナントHMGB1を添加するとp65の核内移行で見たNF- κ Bの活性化が誘導された。この系にHGFをHMGB1と同時に添加すると、p65核内移行は著しく軽減される事が判明した。その結果、NF- κ Bによって誘導されるIFN- γ 産生はHGFにより抑制される事が明らかとなった。さらにHGFはc-Met依存性に炎症制御因子であるHO-1やIL-10の産生を高める事が明らかとなった。

4) 平成26年度 :

HMGB1シグナル伝達系を明らかにする目的で腎虚血モデルにおけるマクロファージに対するHGFの機能を解析した。

4-1) 腎虚血モデル、胆道閉塞肝炎モデルともに壊死部にMac1陽性マクロファージの浸潤が認められた。傷害領域に浸潤したマクロファージの大半はHGF受容体であるc-Met陽性を示し、c-Metチロシンリン酸化抗体に陽性を示す細胞も認められた。これに一致して、IL-10やHO-1の産生は高まる一方、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ といった炎症性サイトカインの発現も高まっていた。

4-2) ついで両モデルにリコンビナントHGFを3日間投与した。その結果、浸潤マクロファージでのc-Metチロシンリン酸化亢進に一致してNF- κ B p65核内移行が緩和する事が判明した。その結果、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ といった炎症性サイトカインの産生が抑制する事がわかった。またNF- κ B活性化を抑制する事がわかっていてIL-10やHO-1の発現をHGFが促進する効果がある事もわかった。

4-3) 培養マクロファージを用いてHGFの機能解析したところ、HMGB1-TLR4-NF κ Bシグナル系のHGFによる遮断はc-Met下流にあるキナーゼXの活性化に依存する事が判明した。実際、HGFを添加するとキナーゼXが活性化に一致してHMGB1によるNF κ B活性化が抑制される一方、キナーゼX阻害剤はHGFによる遮断効果をキャンセルする事がわかった。

5) 平成27年度 :

虚血下の自然免疫発動にはアポトーシスが重要とされている。そこで腎虚血再灌流傷害とグリセロール腎症のマウスモデルを用い、HGFによる抗アポトーシス機構を解析した。

5-1) 両モデルともに血中HGF値の上昇に一致して尿細管上皮細胞にアポトーシス抑制分子であるBcl-xLの発現が速やかに認められた。

5-2) そこでHGF中和抗体をこのマウスモデルに投与すると、Bcl-xL発現誘導が抑制された。その結果、尿細管におけるアポトーシスが増悪し、血中HMGB1濃度も高まった。

5-3) 逆にリコンビナントHGFを投与すると、Bcl-xLの誘導が促進され、アポトーシスに至る細胞の数も激減した。その結果、HMGB1の血中上昇も軽減され、マクロファージにおけるNF- κ B活性化も軽減していた。

上記解析から、HGFは実質上皮に作用してHMGB1(リガンド側)の産生を阻害する一方、マクロファージに作用してTLR4(受容体側)のシグナル伝達も阻害する事が判明した。以上の2機能を合わせ持つHGFの補充療法は腎をはじめとする様々な虚血性疾患の病態改善に有効な治療戦略になる事が期待される。

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 13 件)

- [1] Mizuno S, Ikebuchi F, Fukuta K, Kato T, Matsumoto K, Adachi K, Abe T and Nakamura T: Recombinant human HGF, but not rat HGF, elicits glomerular injury and albuminuria in normal rats via an immune complex-dependent mechanism. Clin Exp Pharmacol Physiol 38: 192-201 (2011)
- [2] Kato T, Mizuno S and Nakamura T: Preservations of nephrin and synaptopodin by HGF in podocytes for the attenuations of foot process injury and albuminuria in nephritic mice. Nephrology 16: 310-318 (2011)
- [3] Kato T, Mizuno-Horikawa-Y and Mizuno S*: Decreases in podocin, CD2-associated protein (CD2AP) and tensin2 may be involved in albuminuria during septic acute renal failure. J Vet Med Sci 73: 1579-1584 (2011) (*: 責任著者)
- [4] Oka K, Fukuta K and Mizuno S*: Hepatocyte growth factor (HGF) for a cell-signal-based therapy during acute and chronic liver diseases. Current Signal Transduction Therapy 6: 200-209 (2011) (*: 責任著者)
- [5] Mizuno S and Nakamura T: Hepatocyte growth factor (HGF), an endogenous pulmonotrophic regulator, for the rescue of acute and chronic lung diseases. Current Signal Transduction Therapy 6: 210-220 (2011)
- [6] Ohnishi H, Oka K, Mizuno S and Nakamura T: Identification of mannose receptor as a receptor for HGF β -chain: A novel ligand-receptor pathway for enhancing macrophage phagocytosis. J Biol Chem, 287: 13371-13381 (2012)
- [7] Mizuno S and Nakamura T: Improvement of sepsis by hepatocyte growth factor (HGF), an anti-inflammatory regulator: Emerging insights and therapeutic potential. Gastroenterol Res Pract, 2012: ID 909350, pp1-13 (2012)

[8] Kato T, Funakoshi H, Kadoyama K, Noma S, Kanai M, Ohya-Shimada, W, Mizuno S, Doe N, Taniguchi T and Nakamura T: Hepatocyte growth factor (HGF) overexpression in the nervous system enhances learning and memory performance in mice. J Neurosci Res, 90: 1743-1755 (2012)

[9] Oka K, Ohya-Shimada W, Mizuno S and Nakamura T: Up-regulation of cyclin-E1 via proline-mTOR pathway is responsible for HGF-mediated G1/S progression in the primary culture of rat hepatocytes. Biochem Biophys Res Commun, 435: 120-125 (2013)

[10] Ikebuchi F, Oka K, Mizuno S, Fukuta K, Hayata D, Ohnishi H and Nakamura T: Dissociation of c-Met phospho-tyrosine sites in human cells in response to mouse HGF, but not human HGF: The possible roles of different amino acids in different species. Cell Biochem Function, 31: 298-304 (2013)

[11] Mizuno S and Nakamura T: HGF-Met cascade, a key target for inhibiting cancer metastasis: The impact of NK4 discovery on cancer biology and therapeutics. Int J Mol Sci, 14: 888-919 (2013)

[12] Kato T, Mizuno S and Ito A: A decrease in glomerular endothelial cells and endothelial mesenchymal transition during glomerulosclerosis in the tensin2-deficient mice (ICGN strain). Acta Histochem Cytochem, 47: 265-271 (2014) (#: 筆頭著者 2名を示す)

[13] Ohnishi-H, Mizuno S*, Mizuno-Horikawa H and Kato T: Stromal cell-derived factor-1 (SDF1) dependent recruitment of bone marrow-derived renal endothelium-like cells in a mouse model of acute kidney injury. J Vet Med Sci, 77: 313-319 (2015) (*: 責任著者)

[学会発表] (計 15 件)

- [1] 岡清正、島田(大谷)若菜、水野信哉、中村敏一: プロリンによるサイクリン E1 の蓄積には PI3K/Akt シグナルが必要である。第 84 回日本生化学会大会 2011 年 9 月 22 日 京都国際会館
- [2] 大西浩之、岡清正、水野信哉、中村敏一: HGF- β chain はクッパー細胞の貪食作用を亢進する。第 84 回日本生化学会大会。2011 年 9 月 23 日。京都国際会館
- [3] 加藤貴史、船越洋、角山圭一、野間さつき、金井昭将、島田若菜、水野信哉、土江伸誉、谷口泰造、松山正明、中村敏一: 中枢神経における HGF 遺伝子の過剰発現はマウスの記憶学習能を向上させる。第 84 回日本生化学会大会 2011 年 9 月 23 日。京都国際会館
- [4] 大西浩之、水野信哉: 虚血腎傷害マウスを用いた骨髄幹細胞による血管内皮再生機構の解析: SDF-1/CXCR4シグナル経路の重要性。第112回関西実験動物研究会。2011年12月2日。京大友会館
- [5] 水野信哉、加藤 貴史: 敗血症マウスモデルを用いた蛋白尿発症機構の解析: ポドサイトスリット関連分子の発現抑制。第153回日本獣医学会学術集会。2012年3月28日大宮ソニックシティ
- [6] 大西浩之、岡清正、水野信哉、中村敏一: HGF β -chain受容体としてのマンノース受容体の同

定. 第58回日本薬学会東海支部会. 2012年7月6日. 名城大学薬学部

[7] 水野信哉、加藤貴史、岡清正、中村敏一: 急性腎不全マウスにおけるHGFによる高カリウム血症の抑制とその分子機構: HGFによるROMKおよびNa-K-ATPaseの発現誘導. 第85回日本生化学学会大会. 2012年12月14日. 福岡国際会議場

[8] 岡清正、池淵文彩、水野信哉、福田一弘、早田大真、大西浩之、中村敏一: ヒトHGFとマウスHGFのアミノ酸配列の違いに基づくヒトc-Met活性化様式の相違. 第85回日本生化学学会大会. 2012年12月14日. 福岡国際会議場

[9] 大西浩之、岡清正、水野信哉、中村敏一: HGF- β 受容体としてのマンノースレセプターの同定と新規食食促進機構の可能性. 第85回日本生化学学会大会. 2012年12月14日. 福岡国際会議場

[10] 加藤貴史、岡清正、水野信哉、中村敏一: 3次元培養下での肺胞様構造形成に対するHGFの機能解析. 第85回日本生化学学会大会. 2012年12月16日. 福岡国際会議場

[11] 水野信哉: HGFによる臓器再生 from Vet to Medを目指して. 第9回日本獣医内科学アカデミー(招待講演). 2013年02月23日. 横浜パシフィコ

[12] 水野信哉、神元幸、大西浩之、水野洋子: 敗血症マウスモデルにおけるHMGB1発現上昇を介した急性腎不全発症機構. 第24回日本病態生理学会. 2014年8月10日. 北九州国際会議場

[13] 大西浩之、宮澤大介、山田和代、大原直樹、岡清正、水野信哉、中村敏一: HGF β 鎖-マンノース受容体系がマクロファージのサイトカイン産生に及ぼす影響. 第87回日本生化学学会. 2014年10月16日. 京都国際会館

[14] 水野信哉、神元幸、大西浩之、水野洋子: 敗血症マウスにおいて脾臓由来HMGB1は急性腎不全の発症に寄与する. 第14回日本再生医療学会. 2015年3月21日. 横浜パシフィコ

[15] 水野信哉、水野洋子: グリセロール腎症マウスモデルにおける近位尿細管上皮でのBcl-xL誘導を介した腎皮質保護効果. 第25回日本病態生理学会. 2015年8月2日. 愛媛大学(城北キャンパス)

[図書] (計6件)

[1] Mizuno S and Nakamura T (2011): Endocrine delivery system of NK4, an HGF antagonistic and anti-angiogenic regulator, for controlling tumor growth and metastasis. In: Hydrodynamics (Edited by Harry Edmar Schulz, et al.), pp119-142. InTECH, Rijeka, Croatia

[2] Mizuno S and Nakamura T (2011): Hepatocyte growth factor (HGF): Cardiotrophic roles and potential therapeutics for cardiovascular disease. In: Coronary Stent Restenosis (Edited by Ion Tintoiu et al.) pp 341-359, The Publishing House of the Rumanian Academy, Bucharest

[3] Mizuno S and Nakamura T (2012): Gene Therapy for HGF Supplementation in the Rescue of Intractable Diseases. In "Advances in Genetic

Research volume 7" (Edited by Kevin V. Urbano), pp 1-60. NOVA Science, Hauppauge, New York

[4] Ohnishi H, Mizuno S, Oka K and Nakamura T (2013): Physiological roles and therapeutic implications of hepatocyte growth factor for angiogenesis, In Biochemical basis and therapeutic implications of angiogenesis, (Edited by Jawahar L. Mehta), pp413-pp443, Springer Science, New York

[5] Mizuno S and Nakamura T (2013): Chapter 930. MET, In Brenner's Online Encyclopedia of Genetics, 2nd Edition, (Edited by Maloy S and Hughes K) pp371-pp374, Elsevier

[6] Mizuno S and Mizuno-Horikawa (2015): Chapter 64. Transforming growth factor- β (TGF- β) targeting strategies for prevention of coronary arterial restenosis post-angioplasty, In: Coronary Graft Failure: State of the Art (edited by Tintoiu Ion et al.), Springer Science, New York (in press)

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等 [特にありません]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水野 信哉 (MIZUNO SHINYA)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 1 0 2 1 9 6 4 4

(2) 連携研究者

中村 敏一 (NAKAMURA TOSHIKAZU)
大阪大学・先端科学イノベーション
センター・特任教授
研究者番号: 0 0 0 4 9 3 9 7