

令和 3 年 5 月 29 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H01525

研究課題名(和文) 心筋梗塞後の線維化における筋線維芽細胞と各種細胞の役割および相互作用の解明

研究課題名(英文) Analysis of the roles and interaction of various cells including myofibroblasts involved in fibrosis after myocardial infarction

研究代表者

黒瀬 等 (KUROSE, HITOSHI)

九州大学・薬学研究院・教授

研究者番号：10183039

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,000,000円

研究成果の概要(和文)：心筋梗塞などで生じる組織の欠落は筋線維芽細胞により産生されるコラーゲンによって補てんされる。しかし、コラーゲンの過剰な蓄積は線維化とよばれ治療の対象である。心筋梗塞時には組織の壊死が起こるため炎症も生じる。炎症の進行と線維化(筋線維芽細胞の出現)が並行して起こるため、炎症の解析も線維化の理解に重要であると考えられている。さらに、炎症時にはプロトン濃度が上昇することが知られているにも関わらず解析されてこなかった。本研究では、炎症時の白血球浸潤の重要性、プロトン濃度の上昇によって活性化されるpH感知性受容体の役割や細胞内シグナルなどについて解析し、線維化との関連を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

(1)筋線維芽細胞への分化を制御する因子として、細胞骨格に作用するドレブリンを見出した。ドレブリンの効果はSmad3およびRho/MRTF/SRF経路を介していた。(2)ロイコトリエンB4受容体が梗塞後の白血球の浸潤に大きな役割を持つこと、炎症を抑制すると線維化や心機能の低下が抑制されることを示した。(3)内皮細胞のpH感知性受容体は活性化されると接着因子の発現を増加させ、好中球の浸潤を促進し炎症を誘起させた。炎症が抑制されると線維化も抑制されたことから、炎症の抑制が線維化の進行を阻害すること、梗塞後の炎症にかかわる分子が線維化治療薬のターゲットになることを示した。

研究成果の概要(英文)：Lesion of the heart after myocardial infarction is compensated by collagen. However, excess deposition of collagen is called as fibrosis that is a target of the treatment. Collagen is produced by myofibroblasts. Myocardial infarction results in death of cells at ischemic area, which causes inflammation. Inflammation is induced in parallel to progression of fibrosis that is controlled by myofibroblasts. Then, mechanistic analysis of inflammation is thought to be important to treat fibrosis. In addition to inflammation, concentration of proton is known to increase under the ischemic conditions. However, the physiological meaning has not been analyzed. In this project, importance of infiltration of leukocytes to ischemic area, the roles of proton-sensing receptor in myocardial infarction and receptor-mediated intracellular signaling were studied. Then, the association of these responses with fibrosis was evaluated.

研究分野：分子循環薬理学

キーワード：薬理学 シグナル伝達 循環器・高血圧 免疫学 細胞外微小環境

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心筋梗塞時には、細胞群の壊死に始まる炎症反応や線維化など一連の反応が引き起こされる。線維化とはコラーゲンが細胞外に異常に蓄積した状態である。心筋梗塞により細胞群の壊死が起こると組織の欠落が起こる。欠落した部位はコラーゲンなどの細胞外マトリクスによって補われる。適度なコラーゲンの蓄積は心臓の形態維持に働くものの、過度に進行すると組織が硬化するとともにコラーゲンは細胞機能を補完できないため心機能の低下をもたらす。コラーゲンの産生は筋線維芽細胞 (myofibroblast) により行われる。心臓では、筋線維芽細胞は組織常在性の主に線維芽細胞が分化して生じる。我々は、筋線維芽細胞がコラーゲンを産生すのみでなく、心筋梗塞時の死細胞を貪食することで過剰な炎症応答を抑制しているという新たな知見を報告した。しかしすべての筋線維芽細胞が死細胞を貪食するわけではないことから、機能分担が行われている可能性が考えられた。筋線維芽細胞の機能分担の生理的意味を明らかにする必要がある。

心筋梗塞時には細胞が壊死するため炎症が起こる。生体内での多くの炎症時に死細胞を貪食することが知られているのはマクロファージである。内皮細胞は接着因子の発現を介して炎症細胞と相互作用している。筋線維芽細胞は炎症の進行と並行して出現することから、これらマクロファージや内皮細胞が筋線維芽細胞への分化や機能に影響を与えている可能性も指摘されている。さらに、心筋梗塞時に起こる細胞外環境の変化の一つとしてプロトン濃度の上昇 (pH の低下) が観察されるものの、心筋梗塞後の炎症や線維化にどのような役割を果たしているのか明らかではない。プロトン濃度の上昇によって活性化されるシグナリング分子として、イオンチャネルや G タンパク質共役型受容体 (pH 感知性受容体) が知られおり、心臓にもこれら分子の発現が認められている(5)。イオンチャネルや pH 感知性受容体のプロトン濃度感受性には差があり、心筋梗塞時に生じる pH の低下では pH 感知性受容体が主に活性化されていると考えられる。しかしながら、pH 低下のシグナリング解析はなされてこなかった。心梗塞時に pH が低下する意味を pH 感知性受容体の機能解析より明らかにする。これらの結果より、心筋梗塞時にこれら細胞の相互作用に基づく線維化モデルを構築する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心筋梗塞をモデルに、(1)筋線維芽細胞への分化や機能について新たな因子を探索する。(2)筋線維芽細胞、内皮細胞および炎症系細胞間の相互作用を解析し、生体内での各細胞の重要性および細胞間の相互作用を示す。(3)内皮細胞の梗塞領域の増大に対する役割を解明する。(4)心筋梗塞時に観察される pH 低下 (プロトン濃度上昇) の生理的意味を pH 感知性受容体の役割解析から明らかにする。(5)プロトン感知性受容体のシグナリング解析を行う。

3. 研究の方法

(1)心筋梗塞モデルマウスの作製

8-10 週齢の雄性マウス (C57BL/6) を心筋梗塞モデルマウスとして用いた(1, 2)。梗塞処置は左冠動脈前下行枝を縫合糸で結紮することにより行った。この処置を施したマウスを心筋梗塞群とし、冠動脈の結紮以外は同様の処置を施したマウスを偽処置群とした。

(2)心機能の評価

心筋梗塞処置後の心機能の評価を心エコー検査 (Nemio XG 汎用超音波画像診断装置) により行った(1, 2)。また、心筋梗塞の施術後 28 日目に、心カテーテルを用いた血行動態学的パラメータの測定を行った。心エコー、心カテーテル法による心機能測定後、速やかに心臓、肺を摘出し、重量を測定した。また、一部の心臓は心機能の測定後、液体窒素中で保存、あるいはホルマリン液により固定した。

(3)免疫組織染色

心筋梗塞処置後 1 日目および 3 日目の心臓を摘出し、FSC22 Frozen Section Media (Leica Microsystems) に包埋し、液体窒素にて凍結させた。ブロッッキング後、目的とするタンパク質は、それぞれを認識する各種抗体と反応させ、蛍光標識二次抗体で検出した(1, 2)。また、核を DAPI で染色した。

(5)フローサイトメトリーによる目的タンパク質の発現の解析

心筋梗塞処置あるいは sham 処置の心臓を摘出し、心房を取り除いた後に、心臓片を Collagenase cocktail (Collagenase type II, Elastase) で消化し、心臓に存在するマクロファージ、筋線維芽細胞および内皮細胞を回収した。単離した細胞を in vitro の評価に用いた。また、タンパク質発現の解析は、一次および二次抗体で標識後、FACS Aria III を用いたフローサイトメトリーにて行った(1, 2)。

(6)線維芽細胞の単離

生後 1 日目の新生児 SD ラットあるいは心筋梗塞処置後 3 日目のマウス心臓より心室を分取し、

Collagenase cocktail (liberase, fatty acid-free bovine serum albumin, DL- β -hydroxybutyric acid)にて消化し、心線維芽細胞を含む細胞群を回収した。回収した細胞群から培養プレートへの迅速な接着性を利用し、心線維芽細胞を単離した(1, 2)。

(7)mRNA の定量

マウスの心臓から Total RNA を抽出した後、RNeasy Plus Mini Kit を用いて RNA を精製した。逆転写後、TaqMan Fast Advanced Master Mix のプロトコルに従い線維化関連因子や心肥大関連因子の mRNA を定量した(1, 2)。

(8)in vitro での pH 刺激

心臓の切片を Collagenase cocktail で消化し血管内皮細胞を含む細胞液を回収した。赤血球成分を除いたのち、DMEM 培地に懸濁した。懸濁液を MACS (Miltenyi Biotec)の方法に従って、Rat anti-mouse CD31 antibody/Goat anti-Rat IgG Micro Beads (Miltenyi Biotec)を用いて磁気的に細胞を単離した。得られた細胞を酸性 pH (pH=6.8)、または塩基性 pH (pH=7.7)に調整した低血清培地(0.1% FBS)に入れ替え、所定の時間刺激した。RNA を抽出し各種の mRNA を測定した(1, 2)。また、G タンパク質の下流で活性化されるシグナルを利用し、cAMP 応答配列(cAMP response element: CRE)を含むルシフェラーゼレポーター活性、または血清応答配(Serum response element: SRE)を含むルシフェラーゼレポーター活性を測定した。

(9)蛍光プローブによる pH 測定

pH 感受性蛍光プローブ RhP-EF は pH が 7.4 付近ではほとんど蛍光を発せず、pH が 6.5 より低くなると徐々に蛍光を発するようになる(3)。これによりバックグラウンドを低く抑えることができ、pH が酸性側に傾いたときの蛍光を容易に観察することができる。

(10)細胞内シグナリング (G12 あるいは G13 を介した作用) の解析

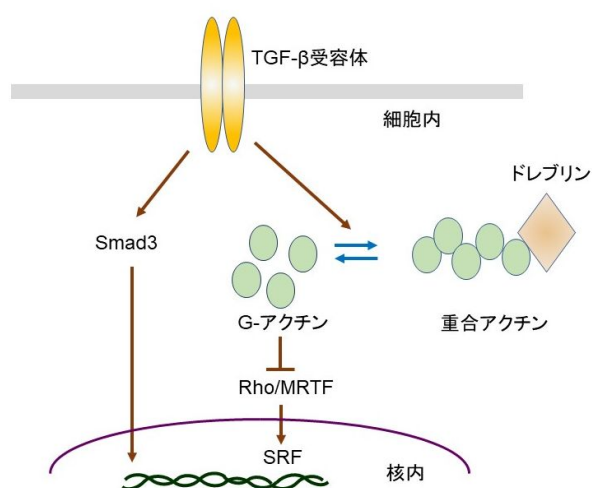
pH 感知性受容体は 4 種の G タンパク質 (Gs、Gq、G12 および G13) を介して作用を発揮する(4)。それぞれの G タンパク質を介した作用を解析するために、合成リガンドによって各 G タンパク質のみを選択的に活性化する受容体 (デザイナー受容体) があれば、細胞内シグナルの解析が容易になる(5)。すでに、G13 以外のデザイナー受容体については報告があることから、G13 を選択的に活性化するデザイナー受容体の作製を行った。G13 と相同性の高い G12 に対するデザイナー受容体の作製については報告されており、プログラムも一般公開されているため、アクセス可能である(6)。デザイナー受容体による G タンパク質の活性化は NFAT 応答配列 (Gq の評価に使用) や SRF-RE 応答配列 (G12/G13 の評価に使用) を含むルシフェラーゼレポーター活性や NanoBiT 法により評価した。

4. 研究成果

本研究では以下の成果を得た。

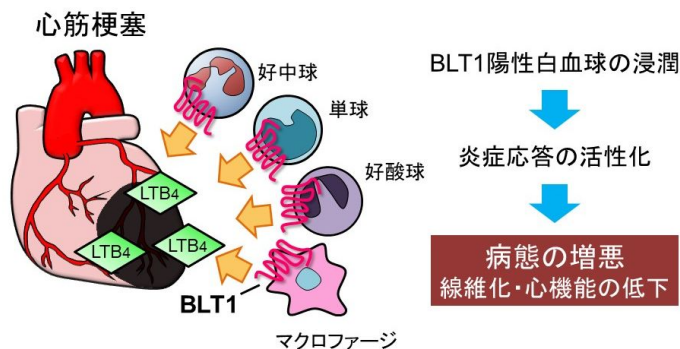
(1)筋線維芽細胞への分化を制御する新たな因子

筋線維芽細胞の分化を制御する因子として、細胞骨格に作用するドレブリンを見出した(7)。ドレブリンはアクチンフィラメントに結合し安定化することで、アクチンによって制御される Rho/MRTF/SRF 経路の活性化を調節していた。また、ドレブリンの作用は Smad3 の活性化も介していた。これらの経路は筋線維芽細胞の誘導因子である TGF- β 刺激によって活性化されることが知られている。ドレブリンの発現は筋線維芽細胞の出現に伴って上昇すること、TGF- β は強力な線維化誘導因子であることから、細胞骨格系の制御も線維化に重要なことを示した。

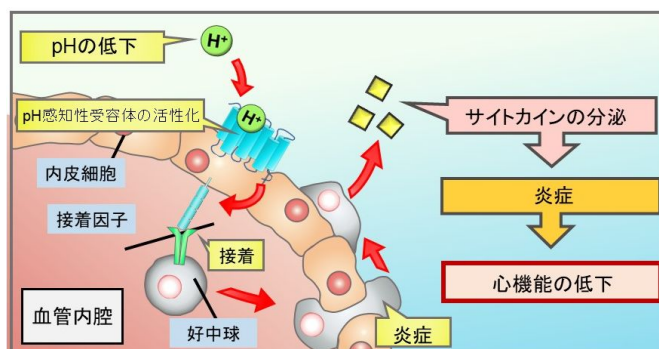


(2)心筋梗塞処置後の応答における炎症の役割

ロイコトリエン B4 (LTB4) 受容体 1 (BLT1)は G タンパク質共役型受容体であり、好中球やマクロファージなどに発現している。LTB4 量が梗塞後に増加することを質量分析により示し、BLT1 ノックアウトマウスの解析から、LTB4-BLT1 が白血球の浸潤に大きな役割を持っていることを示した(8)。BLT1 ノックアウトマウスでは、炎症が抑制されるとともに線維化や心機能の低下も阻害されることが明らかになり、また BLT1 拮抗薬がノックアウトマウスと同じような効果を示すことから、炎症の抑制が梗塞後の線維化と結びついていることを示した。



(3)内皮細胞に発現している pH 感知性受容体は、活性化されると接着因子の発現を増加させることで、炎症の促進に働いていることを示した。ノックアウトマウスでは炎症が抑制されるとともに線維化も抑制された。LTB4-BLT1 の結果と合わせると、炎症が線維化のトリガーとなっていることが示唆された。



(3)蛍光プローブによる pH 測定

心筋梗塞後の pH 低下はブタなどの大型動物のみで測定されている。蛍光プローブを静脈に投与した場合、素早く腎臓より排泄されるため、心臓での pH 変化を測定することができなかった。そこで、心筋梗塞後、胸を開き直接蛍光プローブを滴下することで、pH の変化を検討した。pH 非感受性のプローブ (6JF549) では心臓全体に蛍光が観察された。これらの結果より、梗塞領域で pH が低下していることが示された。pH 変化の時間経過を検討すると、梗塞処置 1 時間後には pH 低下が観察され、7 日後でも pH の低下が持続していた。

(4)シグナリング解析に利用するデザイナー受容体

G12 選択的デザイナー受容体の作製に用いられたプログラムを利用し、G13 選択的なデザイナー受容体の作製を試みた。Gq 選択的デザイナー受容体とプログラムが G13 選択性を予測した受容体の細胞内第 3 ループあるいはカルボキシル末端を入れ替えたキメラ受容体を 138 種類作製した。その結果、G13 選択的なデザイナー受容体は得られなかったものの、2 種類の G12 選択的なデザイナー受容体を得た。すでに報告のある G12 選択的なデザイナー受容体は Gq も強く活性化するのに対して、本研究で作製したデザイナー受容体は Gq の活性化が弱かった。in vivo で Gq を活性化せず、G12 のみを活性化することができるようになったといえる。

(5)pH 感知性受容体が in vivo でプロトンにより活性化されていることの確証

pH 感知性受容体にはプロトンによる活性化に必須の 3 か所の His が存在している。3 つの His を他のアミノ酸に置換すると、プロトンによって活性化されなくなったことから、His を入れ替えた変異体を野生型の代わりに発現させれば、in vivo で pH 感知性受容体がプロトンによって活性化されていることを示すことができる。iGONAD 法(9)と呼ばれる CRISPR-Cas9 を使い、卵管内で直接変異を導入することにした。プロトン感受性を付与する His は 3 か所存在するため、同時に 3 か所の変異を導入しようとした。しかし、CRISPR-Cas9 法で使う guide RNA が長いと、deletion が起き実用的ではなかった。そこで、1 か所ずつ変異を導入することに変更し、初めに最も置換効果の高い位置の His に変異を導入した。現在、凍結胚で保存中である。

引用文献

(1) Nakaya M, Watari K, Tajima M, Nakaya T, Matsuda S, Ohara H, Nishihara H, Yamaguchi H, Hashimoto A, Nishida M, Nagasaka A, Horii Y, Ono H, Iribe G, Inoue R, Tsuda M, Inoue K, Tanaka A, Kuroda M, Nagata S, Kurose H. Cardiac myofibroblast engulfment of dead cells facilitates recovery after myocardial

infarction. *J Clin Invest.* 127(1), 383-401 (2017).

(2) Nagasaka A, Mogi C, Ono H, Nishi T, Horii Y, Ohba Y, Sato K, Nakaya M, Okajima F, Kurose H. The proton-sensing G protein-coupled receptor T-cell death-associated gene 8 (TDAG8) shows cardioprotective effects against myocardial infarction. *Sci Rep.* 7(1), 7812 (2017).

(3) Asanuma D, Takaoka Y, Namiki S, Takikawa K, Kamiya M, Nagano T, Urano Y, Hirose K. Acidic-pH-activatable fluorescence probes for visualizing exocytosis dynamics. *Angew Chem Int Ed Engl* 53(24), 6085-6089 (2014)

(4) Jürgen Wess J. Use of Designer G Protein-Coupled Receptors to Dissect Metabolic Pathways. *Trends Endocrinol Metab* 27(9), 600-603 (2016).

(5) Inoue A, Raimondi F, Kadji FMN, Singh G, Kishi T, Uwamizu A, Ono Y, Shinjo Y, Ishida S, Arang N, Kawakami K, Gutkind JS, Aoki J, Russell RB. Illuminating G-Protein-Coupling Selectivity of GPCRs. *Cell* 177(7), 1933-1947 (2019).

(6) Okajima F. Regulation of inflammation by extracellular acidification and proton-sensing GPCRs. *Cell Signal* 25, 2263-2271 (2013).

(7) Hironaka T, Ueno T, Mae K, Yoshimura C, Morinaga T, Horii Y, Nagasaka A, Kurose H, Nakaya M. Drebrin is induced during myofibroblast differentiation and enhances the production of fibrosis-related genes. *Biochem Biophys Res Commun.* 529(2), 224-230 (2020).

(8) Horii Y, Nakaya M, Ohara H, Nishihara H, Watari K, Nagasaka A, Nakaya T, Sugiura Y, Okuno T, Koga T, Tanaka A, Yokomizo T, Kurose H. Leukotriene B4 receptor 1 exacerbates inflammation following myocardial infarction. *FASEB J.* 34(6), 8749-8763 (2020).

(9) Gurumurthy CB, Sato M, Nakamura A, Inui M, Kawano N, Islam MA, Ogiwara S, Takabayashi S, Matsuyama M, Nakagawa S, Miura H, Ohtsuka M. Creation of CRISPR-based germline-genome-engineered mice without ex vivo handling of zygotes by i-GONAD. *Nat Protoc.* 14(8):2452-2482 (2019).

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 5件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Parichatikanond W, Luangmonkong T, Mangmool S, Kurose H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Therapeutic Targets for the Treatment of Cardiac Fibrosis and Cancer: Focusing on TGF-Signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 34
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcvm.2020.00034	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 Hironaka T, Ohba Y, Kurose H, Nakaya M.	4. 巻 154
2. 論文標題 The roles of inhibitory Smads in cancer progression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nihon Yakurigaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 44
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Mangmool S, Parichatikanond W, Kurose H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Therapeutic Targets for Treatment of Heart Failure: Focus on GRKs and -Arrestins Affecting AR Signaling.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 1336
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphar.2018.01336	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 該当する
1. 著者名 Kim TH, Yang YM, Han CY, Koo JH, Oh H, Kim SS, You BH, Choi YH, Park TS, Lee CH, Kurose H, Nouredin M, Seki E, Wan YY, Choi CS, Kim SG.	4. 巻 128
2. 論文標題 G 12 ablation exacerbates liver steatosis and obesity by suppressing USP22/SIRT1-regulated mitochondrial respiration.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Invest.	6. 最初と最後の頁 5587-5602
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/JCI97831	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 該当する

1. 著者名 Koshimizu TA, Honda K, Nagaoka-Uozumi S, Ichimura A, Kimura I, Nakaya M, Sakai N, Shibata K, Ushijima K, Fujimura A, Hirasawa A, Kurose H, Tsujimoto G, Tanoue A, Takano Y.	4. 巻 21
2. 論文標題 Complex formation between the vasopressin 1b receptor, -arrestin-2, and the μ -opioid receptor underlies morphine tolerance.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Neurosci.	6. 最初と最後の頁 820-833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41593-018-0144-y	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 Takeda T, Komiya Y, Koga T, Ishida T, Ishii Y, Kikuta Y, Nakaya M, Kurose H, Yokomizo T, Shimizu T, Uchi H, Furue M, Yamada H.	4. 巻 292巻
2. 論文標題 Dioxin-induced increase in leukotriene B4 biosynthesis through the aryl hydrocarbon receptor and its relevance to hepatotoxicity owing to neutrophil infiltration.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 10586-10599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.764332	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 Nagasaka A, Mogi C, Ono H, Nishi T, Horii Y, Ohba Y, Sato K, Nakaya M, Okajima F, Kurose H.	4. 巻 7巻
2. 論文標題 The proton-sensing G protein-coupled receptor T-cell death-associated gene 8 (TDAG8) shows cardioprotective effects against myocardial infarction.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7812-7823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-07573-2	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 Mangmool S, Denkaew T, Parichatikanond W, Kurose H.	4. 巻 25巻
2. 論文標題 -Adrenergic receptor and insulin resistance in the heart.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomolecules & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 44-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4062/biomolther.2016.128	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 Yang YM, Kuen DS, Chung Y, Kurose H, Kim SG.	4. 巻 52巻
2. 論文標題 G 12/13 signaling in metabolic diseases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental & Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 896-910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s12276-020-0454-5.	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 該当する

1. 著者名 Yoshimura C, Nagasaka A, Kurose H, Nakaya M.	4. 巻 168巻
2. 論文標題 Efferocytosis during myocardial infarction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa051.	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 Horie Y, Nakaya M, Ohara H, Nishihara H, Watari K, Nagasaka A, Nakaya T, Sugiura Y, Okuno T, Koga T, Tanaka A, Yokomizo T, Kurose H.	4. 巻 34巻
2. 論文標題 Leukotriene B4 receptor 1 exacerbates inflammation following myocardial infarction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 8749-8763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202000041R.	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 Hironaka T, Ueno T, Mae K, Yoshimura C, Morinaga T, Horie Y, Nagasaka A, Kurose H, Nakaya M.	4. 巻 529
2. 論文標題 Drebrin is induced during myofibroblast differentiation and enhances the production of fibrosis-related genes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 224-230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.110.	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24件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 荻野瑠星、伊藤峻太、渡健治、長坂明臣、仲矢道雄、黒瀬等
2. 発表標題 プロトン感知性GPCR（GPR4）に着目した心筋梗塞時におけるpH低下の生理的影響の解析
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣中貴則、大場悠生、長坂明臣、仲矢道雄、黒瀬等
2. 発表標題 Smad6を安定化させ、BMPシグナルを抑制するユビキチンリガーゼの同定
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 廣中貴則、大場悠生、長坂明臣、仲矢道雄、黒瀬等
2. 発表標題 Smad6を安定化し、BMPシグナルを抑制するユビキチンリガーゼの同定
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 黒瀬 等
2. 発表標題 心筋梗塞後の応答におけるGタンパク質共役型受容体の役割
3. 学会等名 第48回 日本心脈管作動物質学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒瀬 等
2. 発表標題 心筋梗塞時の死細胞除去のメカニズム
3. 学会等名 第5回 iHFフォーラム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤峻太、萩原 紘、渡健治、長坂明臣、仲矢道雄、黒瀬等
2. 発表標題 心筋梗塞時におけるプロトン感知性GPCR (GPR4) の役割解析
3. 学会等名 第71回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤峻太、萩原 紘、渡健治、長坂明臣、仲矢道雄、黒瀬等
2. 発表標題 心筋梗塞時におけるプロトン感知性GPCR (GPR4) の役割解析
3. 学会等名 第92回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀井雄真、仲矢道雄、西原弘朗、大原広貴、渡健治、長坂明臣、黒瀬等
2. 発表標題 BLT1は心筋梗塞時における炎症を悪化させる
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaki Hagiwara, Akioni Nagasaka, Michio Nakaya, Hitoshi Kurose
2. 発表標題 Construction of G 13-selective designer GPCR
3. 学会等名 Translational Research Metabolic and Inflammatory Diseases and Cancer, Seoul (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shunta Ito, Masaki Hagiwara, Kenji Watari, Toshihide Nishi, Akioni Nagasaka, Michio Nakaya, Hitoshi Kurose
2. 発表標題 Role of proton-sensing GPCR (GPR4) in myocardial infarction
3. 学会等名 Translational Research Metabolic and Inflammatory Diseases and Cancer, Seoul (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大場悠生、仲矢道雄、廣中貴則、小迫英尊、長坂明臣、黒瀬等
2. 発表標題 Smad6の安定化を介してBMPシグナルを抑制するubiquitin ligaseの同定
3. 学会等名 第17回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフォーラム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤竣太、萩原柁、渡健治、長坂明臣、仲矢道雄、黒瀬等
2. 発表標題 心筋梗塞時におけるプロトン感知性GPCR (GPR4) の役割解析
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuma Horii, Michio Nakaya, Hiroaki Nishihara, Hiroki Ohara, Kenji Watari, Akiomi Nagasaka, Hitoshi Kurose
2. 発表標題 BLT1 deteriorates inflammation following myocardial infarction
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒瀬等、仲矢道雄、渡健治
2. 発表標題 心筋梗塞後に出現する筋線維芽細胞の起源
3. 学会等名 第16回生命科学研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀井雄真、仲矢道雄、西原弘朗、大原広貴、渡健治、長坂明臣、黒瀬等
2. 発表標題 BLT1は心筋梗塞時における炎症を悪化させる
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 萩原 証、長坂明臣、伊藤峻太、仲矢道雄、浅沼大祐、廣瀬謙造、黒瀬等
2. 発表標題 心筋梗塞におけるpH低下のin vivoイメージング
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大場悠生、仲矢道雄、小迫英尊、長坂明臣、黒瀬等
2. 発表標題 GRK2は、Smad6を介してBMPによる骨芽細胞の分化を促進する
3. 学会等名 第16回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 萩原 柁、長坂明臣、伊藤峻太、仲矢道雄、浅沼大祐、廣瀬謙造、黒瀬等
2. 発表標題 pH imaging at infarct area in myocardial infarction
3. 学会等名 69th Korean Society of Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 黒瀬等
2. 発表標題 Cardiac Fibrosis
3. 学会等名 69th Korean Society of Pharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤峻太、萩原柁、渡健治、長坂明臣、仲矢道雄、黒瀬等
2. 発表標題 The role of GPR4 in myocardial infarction
3. 学会等名 69th Korean Society of Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀井 雄真、仲矢 道雄、西原 弘朗、大原 広貴、渡 健治、長坂 明臣、黒瀬 等
2. 発表標題 BLT1は心筋梗塞時における炎症を悪化させる
3. 学会等名 第70回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤峻太、萩原 柁、渡健治、長坂明臣、仲矢道雄、黒瀬等
2. 発表標題 心筋梗塞時におけるプロトン感知性受容体（GPR4）の役割解析
3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 黒瀬等
2. 発表標題 心疾患のシグナリング解析
3. 学会等名 第30回 蔵王カンファランス（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀井雄真、仲矢道雄、西原弘朗、大原広貴、渡健治、長坂明臣、黒瀬等
2. 発表標題 BLT1は心筋梗塞時における炎症を悪化させる
3. 学会等名 酸素生物学・ダイイングコード合同若手会議
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://chudoku.phar.kyushu-u.ac.jp/
九州大学薬学部薬効安全性学分野ホームページ
http://chudoku.phar.kyushu-u.ac.jp/

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	長坂 明臣 (Nagasaka Akiomi) (10723877)	九州大学・薬学研究院・助教 (17102)	
研究 分担者	仲矢 道雄 (Nakaya Michio) (80464387)	九州大学・薬学研究院・准教授 (17102)	

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