

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K08604

研究課題名(和文) 多発性硬化症の脱髄・再髄鞘化におけるプロスタノイドの役割解明

研究課題名(英文) Role of prostanoid in demyelination and remyelination.

研究代表者

小島 史章 (Kojima, Fumiaki)

北里大学・医療衛生学部・准教授

研究者番号：30550545

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：多発性硬化症(MS)の病態モデルのひとつであるクプリゾン(CPZ)誘発脱髄モデルと膜型プロスタグランジンE合成酵素-1(mPGES-1)欠損マウスを用いて、MSの病態形成におけるmPGES-1の役割について検討した。CPZの投与によって野生型マウス的大脑でmPGES-1の発現が増加した。また、CPZで誘発される脱髄および運動機能障害が、野生型マウスに比べてmPGES-1欠損マウスで軽度であった。mPGES-1および本酵素によって産生されるプロスタグランジン(PG)E2が、MSの病態を悪化させる可能性が示唆された。本研究によってMSの病態形成におけるmPGES-1の重要性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって得られた成果は、MSの病態形成機構の解明ならびに効果的な治療法の開発に資することが期待される。最近では、脱髄は、脊髄損傷やアルツハイマー病などの神経変性疾患、統合失調症・鬱病・自閉症といった様々な精神疾患にも関与していることが次々と報告されている。本研究成果は、MS以外の脱髄疾患の病態解明と新たな治療法の開発にも有用な情報を提供できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated the role of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) in demyelination and motor dysfunction induced by cuprizone, one of the well-established models of multiple sclerosis (MS). Demyelination in the brain was induced in mPGES-1 knock-out (KO) and wild-type (WT) mice by feeding ad libitum with a powdered diet containing cuprizone. Cuprizone up-regulated the expression of mPGES-1 in the brain of WT mice. Interestingly, mPGES-1 KO mice exhibited lower degree of demyelination and reduced motor dysfunction compared to WT mice. These data indicate that mPGES-1 and its derived prostaglandin E2 (PGE2) might contribute to the pathophysiology of MS and open possible novel therapeutic approaches for MS.

研究分野：薬理学

キーワード：プロスタノイド

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

プロスタグランジン(PG: prostaglandin) E<sub>2</sub>の産生は連続した酵素反応によって制御されるが、細胞膜リン脂質から切り出されたアラキドン酸がシクロオキシゲナーゼ(COX-1/2)によってPGH<sub>2</sub>に変換されるまでの反応は各種プロスタノイドに共通している。一方、その後のPGE<sub>2</sub>産生の最終段階は、PGE合成酵素(PGES: PGE synthase)によって特異的に触媒を受ける。PGESには少なくとも膜型PGES-1(mPGES-1: microsomal PGES-1)、mPGES-2、細胞質型PGES(cPGES)の3種類が存在する。本研究課題で注目するmPGES-1は、炎症あるいは組織障害性の刺激を受けた様々な細胞において新たにその発現が誘導されてPGE<sub>2</sub>の過剰な産生を引き起こすことが様々なモデルを用いた研究で明らかにされている。

多発性硬化症(MS: multiple sclerosis)は原因不明の中樞神経系の難病で、髄鞘の崩壊(脱髄)と再生(再髄鞘化)を繰り返す疾患である。その患者数は全世界で約250万人、我が国でも1万人を超えており、無治療では40歳代で歩行困難となって平均寿命が約10年も短くなることが知られている。現在、人為的な脱髄の抑制や再髄鞘化を促す新規治療法の開発が期待されているが、その効率的な誘導には至っておらず、根治治療法は存在しない。MSの病態形成機構の解明を目指した従来の研究では、1930年代に確立された実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE: experimental autoimmune encephalomyelitis)モデルが汎用されてきた。しかし、このモデルでは動物が致死もしくは永久的な障害に至り重度の神経炎が惹起されてしまう点が、再発・完解を繰り返すヒトMS病態とは明らかに異なる。また、EAEモデルで惹起されるT細胞性免疫に関連した病態形成も、ヒトMSとは大きく異なることが問題視されている(Acta Neurol Scand Suppl.187: 39-45, 2007)。本研究課題で注目するmPGES-1の解析でも、このEAEモデルのT細胞性免疫に対する作用の報告があるのみで、実際のヒトMSの病態に即したmPGES-1の役割は十分に解明されていないのが現状であった。申請者らは、ヒトMS病態で要となる脱髄・再髄鞘化を直接かつ特異的に解析することが可能なクプリゾン誘発脱髄モデルを用いて、mPGES-1を標的とした脱髄の抑制や再髄鞘化を促す新たなMS治療の可能性を模索して臨床応用へとつなげることを最終目標とした研究を開始した。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、mPGES-1がMSの病態形成においてどのようなメカニズムにより増悪因子として働くのかを解明することにある。具体的には、MS病態モデルにおけるmPGES-1欠損マウスと野生型マウスの表現形を比較することで、MS病態の形成過程におけるmPGES-1/PGE<sub>2</sub>系の標的因子を同定し、その作用発現の機構を明らかにする。また、MS病態においてmPGES-1/PGE<sub>2</sub>系の標的となるMS関連因子の動態を解析し、脱髄・再髄鞘化のメカニズムを明らかにする。さらに、mPGES-1をターゲットとするMS治療の可能性を模索し、臨床応用へと発展するための研究基盤を確立することを最終目標とした。

### 3. 研究の方法

mPGES-1欠損マウスおよび野生型マウスを用いて、MSの病態を反映するクプリゾン誘発脱髄・再髄鞘化モデルを対象とした解析を行った。具体的には、C57BL/6J系のmPGES-1欠損マウスおよび対照となる野生型マウスに自由摂食摂水でクプリゾン混餌を4-6週間与えることで脱髄モデルを作製した。脱髄は、髄鞘・ミエリン染色(クリューバーバレラ染色)によるミエリン鞘・有髄神経線維の形態変化・量的変化を経時的に解析することで評価した。脱髄による運動機能の変化は、梁歩行能力試験(Walking Beam試験)と回転棒落下試験(Rota Rod試験)によって評価した。mPGES-1の上流酵素であるCOX-2については、COX-2を薬理的に阻害した条件化で検討を行った。また、摘出脳を標本として、PGE<sub>2</sub>産生酵素群(COXおよびPGE合成酵素)とEP受容体サブタイプの発現動態を解析した。さらに、MS病態に関連するサイトカインなどの炎症関連因子の動態とIba1陽性ミクログリアの関与についても解析を行った。これらの解析により、mPGES-1/PGE<sub>2</sub>系がMSの病態形成にどのように関与しているかを評価した。

### 4. 研究成果

CPZ投与群では野生型マウスとmPGES-1欠損マウスともに、餌摂取量および体重が著しく減少した。これらの変化は、両マウス間で同程度であった。一方、CPZで誘発される脱髄および運動機能障害は、野生型マウスに比べてmPGES-1欠損マウスで軽度であった。このことから、mPGES-1は脱髄および運動機能障害を悪化させることが明らかとなった。また、COX-2阻害薬を用いてmPGES-1の上流酵素であるCOX-2を薬理的に阻害した場合にも、CPZによる運動機能障害は強く抑制された。つまり、COX-2とmPGES-1の連続した酵素反応で産生されるPGE<sub>2</sub>が、運動機能障害を悪化させる可能性が示唆された。さらに、大脳におけるPGE<sub>2</sub>産生酵素の遺伝子発現を調べ

たところ、CPZ の投与によって大脳で mPGES-1 の発現が増加することが明らかとなった。一方、COX-2 の発現は、野生型マウスと mPGES-1 欠損マウスともに、CPZ の投与による大きな変化は認められなかった。なお、4 種類の PGE<sub>2</sub> 受容体サブタイプ (EP1-EP4) の遺伝子発現についても検討したところ、EP1 から EP4 までの全ての受容体において、野生型マウスと mPGES-1 欠損マウスの間での差は認められなかった。

mPGES-1/PGE<sub>2</sub> 系の標的となる脱髄関連分子を同定し、それらの動態を解析することを目指した。そこで MS の病態形成において増悪因子となりうるインターロイキン (IL)-1 や腫瘍壊死因子 (TNF) などの主要な炎症性サイトカインに注目して、CPZ 誘発脱髄モデルマウスの脳内におけるそれらの発現動態を mPGES-1 欠損マウスとその対照となる野生型マウスで比較検討した。その結果、脱髄が誘導されたマウスの脳において IL-1 や TNF を含む一部の炎症性サイトカインの顕著な発現の増加を認めた。しかしながら、mPGES-1 欠損マウスと野生型マウスとの間に差は認められなかった。

MS 病態の形成におけるその役割が注目されているグリア細胞に焦点を絞って解析を行ったところ、特にミクログリアに関連するいくつかの重要な所見を得た。具体的には、ミクログリアマーカー分子である Iba1 に対する抗体を用いた免疫組織化学染色法によって解析を行った結果、mPGES-1 欠損マウスでは野生型マウスに比べて CPZ 投与後の脱髄病変部位周辺への Iba1 陽性ミクログリアの集積および活性化が軽度である傾向にあった。また、ミクログリアが主に生産することが知られている炎症関連サイトカインの発現を解析したところ、CPZ 投与後の mPGES-1 欠損マウスでは野生型マウスに比べて、炎症性サイトカインの IFN $\gamma$  の発現が低く、逆に抗炎症性サイトカインの IL-10 発現が高かった。さらに脳における mPGES-1 の局在についても検討したところ、mPGES-1 は脳梁周辺に発現する可能性が推察された。本研究によって mPGES-1/PGE<sub>2</sub> 系の標的としてミクログリアならびに一部の脳内サイトカインの関与が示唆された。mPGES-1/PGE<sub>2</sub> 系は、ミクログリアに関連した因子の発現・役割を制御することで、MS の病態を増悪させる可能性が考えられた。本研究成果は MS の新たな治療法の開発に資することが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Kojima Fumiaki, Sekiya Hiroki, Hioki Yuka, Kashiwagi Hitoshi, Kubo Makoto, Nakamura Masaki, Maehana Shotaro, Imamichi Yoshitaka, Yuhki Koh-ichi, Ushikubi Fumitaka, Kitasato Hidero, Ichikawa Takafumi	4. 巻 42
2. 論文標題 Facilitation of colonic T cell immune responses is associated with an exacerbation of dextran sodium sulfate-induced colitis in mice lacking microsomal prostaglandin E synthase-1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	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) 10.1186/s41232-021-00188-1	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 Harada Shinya, Kawada Hayato, Maehana Shotaro, Matsui Hidehito, Kubo Makoto, Kojima Fumiaki, Kitasato Hidero, Katagiri Masato	4. 巻 74
2. 論文標題 Panton-Valentine Leukocidin Induces Cytokine Release and Cytotoxicity Mediated by the C5a Receptor on Rabbit Alveolar Macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 352 ~ 358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2020.657	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 Eda Ryotaro, Maehana Shotaro, Hirabayashi Aki, Nakamura Masaki, Furukawa Takashi, Ikeda Shinsuke, Sakai Kouji, Kojima Fumiaki, Sei Kazunari, Suzuki Masato, Kitasato Hidero	4. 巻 24
2. 論文標題 Complete genome sequencing and comparative plasmid analysis of KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae isolated from hospital sewage water in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Global Antimicrobial Resistance	6. 最初と最後の頁 180 ~ 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jgar.2020.12.007	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 Maehana Shotaro, Eda Ryotaro, Hirabayashi Aki, Niida Nagi, Nakamura Masaki, Furukawa Takashi, Ikeda Shinsuke, Kojima Fumiaki, Sakai Kouji, Sei Kazunari, Kitasato Hidero, Suzuki Masato	4. 巻 57
2. 論文標題 Natural factories that manufacture antimicrobial resistance genes: quadruple blaGES?carrying plasmids in Aeromonas and Pseudomonas species	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Antimicrobial Agents	6. 最初と最後の頁 106327 ~ 106327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijantimicag.2021.106327	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 Imai Motoki, Kawakami Fumitaka, Kubo Makoto, Kanzaki Makoto, Maruyama Hiroko, Kawashima Rei, Maekawa Tatsunori, Kurosaki Yoshifumi, Kojima Fumiaki, Ichikawa Takafumi	4. 巻 43
2. 論文標題 LRRK2 Inhibition Ameliorates Dexamethasone-Induced Glucose Intolerance via Prevents Impairment in GLUT4 Membrane Translocation in Adipocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1660 ~ 1668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00377	査読の有無 無
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 Hada Yoshiko, Uchida Haruhito A., Mukai Tomoyuki, Kojima Fumiaki, Yoshida Masashi, Takeuchi Hidemi, Kakio Yuki, Otaka Nozomu, Morita Yoshitaka, Wada Jun	4. 巻 134
2. 論文標題 Inhibition of interleukin-6 signaling attenuates aortitis, left ventricular hypertrophy and arthritis in interleukin-1 receptor antagonist deficient mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Science	6. 最初と最後の頁 2771 ~ 2787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/CS20201036	査読の有無 無
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 Kashiwagi Hitoshi, Yuhki Koh-ichi, Imamichi Yoshitaka, Kojima Fumiaki, Kumei Shima, Tasaki Yoshikazu, Narumiya Shuh, Ushikubi Fumitaka	4. 巻 119
2. 論文標題 Prostaglandin F2 Facilitates Platelet Activation by Acting on Prostaglandin E2 Receptor Subtype EP3 and Thromboxane A2 Receptor TP in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 1311 ~ 1320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1688906	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 MAEHANA SHOTARO, MATSUMOTO YUTA, KOJIMA FUMIAKI, KITASATO HIDERO	4. 巻 39
2. 論文標題 Interleukin-24 Transduction Modulates Human Prostate Cancer Malignancy Mediated by Regulation of Anchorage Dependence	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3719 ~ 3725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13520	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 Kashiwagi Hitoshi, Yuhki Koh-ichi, Imamichi Yoshitaka, Kojima Fumiaki, Kumei Shima, Tasaki Yoshikazu, Narumiya Shuh, Ushikubi Fumitaka	4. 巻 119
2. 論文標題 Prostaglandin F2 Facilitates Platelet Activation by Acting on Prostaglandin E2 Receptor Subtype EP3 and Thromboxane A2 Receptor TP in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 1311 ~ 1320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1688906	査読の有無 無
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 Hitoshi Kashiwagi, Koh-ichi Yuhki, Yoshitaka Imamichi, Fumiaki Kojima, Shima Kumei, Shuh Narumiya, Fumitaka Ushikubi.	4. 巻 2
2. 論文標題 Roles of prostanoids in the regulation of platelet function.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Thromb Haemost Res.	6. 最初と最後の頁 id1014
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kumei Shima, Yuhki Koh Ichi, Kojima Fumiaki, Kashiwagi Hitoshi, Imamichi Yoshitaka, Okumura Toshikatsu, Narumiya Shuh, Ushikubi Fumitaka	4. 巻 32
2. 論文標題 Prostaglandin I2 suppresses the development of diet induced nonalcoholic steatohepatitis in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 2354 ~ 2365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201700590R	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 Kashiwagi Hitoshi, Yuhki Koh-ichi, Imamichi Yoshitaka, Kojima Fumiaki, Kumei Shima, Higashi Tsunehito, Horinouchi Takahiro, Miwa Soichi, Narumiya Shuh, Ushikubi Fumitaka	4. 巻 1
2. 論文標題 Cigarette Smoke Extract Inhibits Platelet Aggregation by Suppressing Cyclooxygenase Activity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 TH Open	6. 最初と最後の頁 e122 ~ e129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1607979	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 Maseda Damian, Johnson Elizabeth M., Nyhoff Lindsay E., Baron Bridgette, Kojima Fumiaki, Wilhelm Ashley J., Ward Martin R., Woodward Jerold G., Brand David D., Crofford Leslie J.	4. 巻 200
2. 論文標題 mPGE1-Dependent Prostaglandin E2 (PGE2) Controls Antigen-Specific Th17 and Th1 Responses by Regulating T Autocrine and Paracrine PGE2 Production	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 725 ~ 736
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1601808	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

[学会発表] 計19件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 原田真也、川田逸人、前花祥太郎、松井秀仁、久保 誠、小島史章、北里英郎、片桐真人、横場正典
2. 発表標題 Action of Panton-Valentine leukocidin on rabbit alveolar macrophages.
3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日置優花、関谷広樹、三島絵梨香、北浦咲耶子、久保誠、北里英郎、市川尊文、小島史章
2. 発表標題 T細胞免疫系の制御を介した膜型プロスタグランジンE合成酵素-1のデキストラン硫酸ナトリウム誘発腸炎に対する保護的役割
3. 学会等名 145回 薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青柳美希、小川良平、畑下昌範、兵藤文紀、久保誠、小島史章、川上文貴、鍵谷豪
2. 発表標題 放射線による腫瘍内低酸素細胞アポトーシスの可視化とその経時変化
3. 学会等名 北里大学バイオサイエンスフォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田真也, 川田逸人, 前花祥太郎, 松井秀仁, 久保 誠, 小島史章, 北里英郎, 片桐真人
2. 発表標題 ウサギ肺胞マクロファージ (AM) を用いたPanton-Valentine leukocidin (PVL) の作用
3. 学会等名 第61回 日本呼吸器学会学術講演会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小島史章
2. 発表標題 腸管炎症・免疫系におけるプロスタグランジンE合成酵素の役割
3. 学会等名 第13回 北里大学医療衛生学部附属再生医療細胞デザイン研究施設シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiko Hada, Haruhito A. Uchida, Tomoyuki Mukai, Fumiaki Kojima, Nozomu Otaka, Hidemi Takeuchi, Masashi Yoshida, Yoshitaka Morita, Yoichiro Iwakura, Jun Wada.
2. 発表標題 Inhibition of Interleukin-6 Signaling Attenuates Aortitis and Cardiomyocyte Hypertrophy in Interleukin-1 Receptor Antagonist Deficient Mice.
3. 学会等名 Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology / Peripheral Vascular Disease (ATVB PVD) 2020 Scientific Sessions (ATVB/PVD 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fumiaki Kojima, Hiroki Sekiya, Hayato Kawada, Hitoshi Kashiwagi, Yoshitaka Imamichi, Koh-ichi Yuhki, Fumitaka Ushikubi, Hidero Kitasato, Takafumi Ichikawa.
2. 発表標題 Role of the microsomal prostaglandin E synthase-1 in cuprizone-induced demyelination and motor dysfunction.
3. 学会等名 第93回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshitaka Imamichi, Koh-ichi Yuhki, Hitoshi Kashiwagi, Shima Kumei, Katsura Nakanishi, Fumiaki Kojima, Shuh Narumiya, Fumitaka Ushikubi.
2. 発表標題 The prostaglandin E2-EP4 system protects the liver in Concanavalin A-induced hepatitis.
3. 学会等名 第93回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshiko Hada, Haruhito A. Uchida, Tomoyuki Mukai, Fumiaki Kojima, Nozomu Otaka, Yasuhiro Onishi, Yoshitaka Morita, Yoichiro Iwakura, Jun Wada.
2. 発表標題 Inhibition of Interleukin-6 Signaling on Aortitis in Interleukin-1 Receptor Antagonist Deficient Mice.
3. 学会等名 Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology / Peripheral Vascular Disease (ATVB PVD) 2019 Scientific Sessions (ATVB/PVD 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小島史章
2. 発表標題 プロスタノイド生合成系に着目した炎症性腸疾患の病態形成機序の解明
3. 学会等名 第32回北里大学大学院医療系研究科研究フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshitaka Imamichi, Ko-ichi Yuhki, Hitoshi Kashiwagi, Shima Kumei, Fumiaki Kojima, Katsura Nakanishi, Shuh Narumiya, Fumitaka Ushikubi
2. 発表標題 Role of the prostaglandin E2-EP4 system in Concanavalin A-induced hepatitis
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 Hiroki Sekiya, Masaki Nakamura, Shotaro Maehana, Hitoshi Kashiwagi, Yoshitaka Imamichi, Koh-ichi Yuhki, Fumitaka Ushikubi, Takafumi Ichikawa, Hidero Kitasato, Fumiaki Kojima.
2. 発表標題 Up-regulation of colonic Th1/Th17 cytokines is associated with increased severity of experimental colitis in mice lacking microsomal prostaglandin E synthase-1.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hitoshi Kashiwagi, Koh-ichi Yuhki, Yoshitaka Imamichi, Fumiaki Kojima, Shima Kumei, Shuh Narumiya, Fumitaka Ushikubi.
2. 発表標題 Potentiating effect of prostaglandin F2a on platelet aggregation in mice.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関谷広樹、守田なつみ、中村仁美、青木 結、久保 誠、市川尊文、北里英郎、小島史章
2. 発表標題 炎症性腸疾患における膜型プロスタグランジンE合成酵素-1の役割
3. 学会等名 第31回 北里大学バイオサイエンスフォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関谷広樹、河喜多智美、鈴木沙織、京極美帆、倉本大輔、市川尊文、北里英郎、小島史章
2. 発表標題 炎症性腸疾患における膜型プロスタグランジンE合成酵素 - 1の役割
3. 学会等名 第136回 薬理学会関東部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 関谷広樹、河喜多智美、中村正樹、前花祥太郎、市川尊文、北里英郎、小島史章
2. 発表標題 トリニトロベンゼンスルホン酸誘発腸炎モデルにおける膜型プロスタグランジンE合成酵素-1の保護的役割
3. 学会等名 第38回 炎症再生医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 関谷広樹、市川尊文、北里英郎、小島史章
2. 発表標題 デキストラン硫酸ナトリウム誘発腸炎モデルにおけるTh1/Th17系の制御を介したmPGES-1/PGE2系の保護的役割
3. 学会等名 第38回 炎症再生医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 関谷広樹、鈴木沙織、京極美帆、倉本大輔、市川尊文、北里英郎、小島史章
2. 発表標題 炎症性腸疾患におけるTh17/Th1系の制御を介した膜型プロスタグランジンE合成酵素-1の保護的役割
3. 学会等名 第30回 北里大学バイオサイエンスフォーラム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 関谷広樹、鈴木沙織、京極美帆、倉本大輔、市川尊文、北里英郎、小島史章
2. 発表標題 炎症性腸疾患様マウスモデルを用いた膜型プロスタグランジンE合成酵素-1の役割
3. 学会等名 第8回 日本炎症性腸疾患学会
4. 発表年 2017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	市川 尊文  (Ichikawa Takafumi)  (30245378)	北里大学・医療衛生学部・教授   (32607)	

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