

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09993

研究課題名（和文）PI3Kをターゲットとした難治性喘息における粘液産生制御の検証

研究課題名（英文）The Role of PI3Kgamma in mucus production involving airway epithelial cells

研究代表者

竹田 正秀（Takeda, Masahide）

秋田大学・医学系研究科・講師

研究者番号：30466594

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）： 難治性喘息の病態に関わる粘液産生に着眼し、喘息の病態形成に関与することが報告されている、PI3Kgammaの粘液産生への影響を検討した。気道上皮細胞株であるNCI-H292を用いて、EGFによるMUC5AC発現に対するPI3Kgamma選択的阻害薬の影響をRT-PCR法を用いて検討した。その結果、PI3Kgamma選択的阻害薬の濃度依存性にMUC5AC発現の低下が認められた。また、分泌物の粘稠性に関わる好酸球細胞外トラップに対するPI3Kgamma選択的阻害薬の影響を検討した。その結果、固相化IgG、IgA誘導性の好酸球細胞外トラップをPI3Kgamma選択的阻害薬は抑制することを観察した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究で、好酸球ETosisによる細胞外トラップにPI3Kgammaが関与することが示唆された。また、喘息の病態形成には炎症細胞のほかに、気道上皮細胞などの気道構成細胞の働きが重要と考えられているが、今回の検討により、気道構成細胞からのMUC5AC発現を中心とした粘液産生機構にもPI3Kgammaが重要な役割を果たしていることが考えられた。以上によりPI3Kgammaは炎症細胞のみならず気道構成細胞の機能にも関わり喘息病態に関与することが示唆された。本研究結果により難治性喘息患者に対する新規治療薬の可能性を示すことができ、社会的にも意義の高い研究成果が得られたと考えている。

研究成果の概要（英文）： We focused on mucus production related to the pathophysiology of severe asthma and investigated the effect of PI3K gamma on mucus production, which has been reported to be involved in the pathogenesis of asthma. Using the airway epithelial cell line NCI-H292, we investigated the effect of PI3K gamma selective inhibitors on EGF-stimulated MUC5AC expression by RT-PCR. As a result, a decrease in MUC5AC expression was observed in a dose dependent manner of PI3K gamma selective inhibitor. We also investigated the effect of PI3Kgamma selective inhibitors on eosinophil extracellular traps involved in secretory viscosity. As a result, it was observed that the PI3K gamma selective inhibitor suppresses the immobilized IgG and IgA-induced eosinophil extracellular traps.

研究分野：アレルギー学

キーワード：気道上皮細胞 粘液産生 PI3Kgamma サイトカイン 好酸球 ETosis 細胞外トラップ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 吸入ステロイド薬等の治療薬の開発・普及によって喘息患者の症状コントロールは以前より改善しているが、今なお年間 1000 人を超える喘息死の存在は無視できない。このような背景のなか、治療に抵抗する難治性喘息に対する病態解明と治療方法の究明が喫緊の課題となっている。

難治性喘息のひとつの病型として、気道リモデリング形成の関与が明らかになっている。気道リモデリングのひとつの特徴として、杯細胞過形成に伴う粘液栓の産生が挙げられる。粘液栓の産生には、杯細胞からのムチンの産生が重要であり、重症喘息患者ではムチンの増加が観察される。粘液栓の粘稠度を規定するムチンは、杯細胞では、MUC5AC、粘膜下腺では MUC5B が産生され、喘息患者では、MUC5AC/MUC5B の比が高値となる。この MUC5AC 産生のメカニズムのひとつに、Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR を介した経路が知られている。EGFR は喘息気道では、気道上皮の基底細胞や杯細胞に一致して発現が増加することが報告されている。また、EGFR は副腎皮質ステロイド薬によってもその発現が抑制されないため、EGFR を介したムチン/MUC5AC の産生がステロイド抵抗性の難治性喘息の一病型であることが考えられる。

(2) 気道リモデリング形成には好酸球による持続的な気道炎症も関与していることが知られている。近年我々は、好酸球の脱顆粒のメカニズムのひとつとして、脱顆粒を伴う細胞死 (Extracellular trap cell death; ETosis) の存在を明らかにしている。刺激を受け活性化した好酸球は、ETosis を起こし、好酸球の核内からは、フィラメント状の DNA が放出される。我々は、ピーナッツバター状とも表現される粘稠度の高い粘液 (好酸球性ムチン) が病態に関わる好酸球性副鼻腔炎や好酸球性中耳炎における好酸球性ムチンにおいて ETosis をきたした好酸球が大量の DNA traps (別名 Extracellular traps; ETs) を産生していることを確認した (文献)。喘息における粘液産生についても好酸球 ETosis が関与している可能性があり、粘液産生の観点からも重要であると考えている。

(3) 以上の観点から、EGFR を介した MUC5AC の産生を抑制する、また好酸球 ETosis を抑制する agent の同定が難治性喘息に対する新規の治療戦略となる可能性を秘めていると考えられる。EGFR の下流にはイノシトールリン脂質のリン酸化に関わる Kinase である、Phosphoinositide 3-kinase; PI3K が存在し、その刺激・活性化がさらに下流のシグナル経路をリン酸化させることで、細胞の生存や遊走・活性化に関わることが知られている。喘息と PI3K の関わりについては、OVA 誘導性の喘息マウスの特徴を PI3K 阻害薬を投与することで抑制することが示されている (文献 3)。しかしながら、この際用いられた阻害剤は Pan-PI3K 阻害薬であり、複数の isoform を有する PI3K はそのすべてを阻害することで、生体に重要な障害が発生することが考えられている。事実、PI3K の isoform である、PI3K α や PI3K β のノックアウトマウスは胎生致死することが報告されている。一方で PI3K γ はノックアウトマウスでも生存が確認されており、その選択的阻害は生体への影響が少ないと考えられており、選択的阻害薬の病態への関与がこれまで様々な疾患で検討されている。我々も PI3K γ のノックアウトマウスを用いることで、OVA 誘導性の気道リモデリング形成がノックアウトマウスでは形成抑制されたことを報告している (文献 4)。

2. 研究の目的

本研究では、PI3K γ の選択的阻害薬を用いて、

(1) EGFR の ligand である EGF 刺激による気道上皮細胞からの MUC5AC およびサイトカイン産生について、その産生を PI3K γ 選択的阻害薬が抑制するか検討する。

(2) ヒト好酸球の ETosis ならびに好酸球 ETs 産生に対する PI3K γ 選択的阻害薬の影響を検討する。

以上の検討を行うことで将来的な難治性喘息の新規治療薬探求につながる基盤的知見を得ることを研究の目的とする。

3. 研究の方法

(1) 気道上皮細胞株からの粘液産生に対する PI3K γ 選択的阻害薬の影響に関して

ヒト気道上皮細胞株として、NCI-H292 を用いて研究を行った。培養・継代ののち、PI3K γ 選択的阻害薬である、AS605240 の濃度を 10^{-9} 、 10^{-8} 、 10^{-7} M に振り分けて前処理したのち、MUC5AC 産生については、EGF 25ng/ml で 24 時間気道上皮細胞株を刺激した。刺激後培養上清を採取し、培養上清について、RT-PCR 法を用いて MUC5AC 産生について検討した。

気道上皮細胞株からのサイトカイン産生については、AS605240 の濃度を 10^{-9} 、 10^{-8} 、 10^{-7} M に振り分けて前処理したのち、IL-8、GM-CSF 産生について、eotaxin 100nM で 24 時間気道上

皮細胞株を刺激した。刺激後培養上清を採取し、培養上清について、ELISA 法を用いて IL-8、GM-CSF 産生について検討した。

(2) 好酸球 ETs 産生に対する PI3K γ 選択的阻害薬の影響に関して

我々は、ヒト分離好酸球に対して、固相化した IgA 刺激をすることで好酸球からの ETosis を誘導し、好酸球 ETs を放出誘導することを確認している。ヒト分離好酸球は、CD16 negative selection 法を用いて分離した。ヒト分離好酸球に対して、AS605240 前処理ののち、well 中に固相化した IgA で好酸球を刺激し、好酸球 ETs の産生に影響を与えるかを共焦点顕微鏡 (1 次抗体: Anti-citrullinated Histon H3 antibody mouse、2 次抗体: Alexa Fluor488 anti mouse IgG) を用いて検討した。

4. 研究成果

(1) 気道上皮細胞株からの粘液産生に対する PI3K γ 選択的阻害薬の影響に関して

気道上皮細胞株として NCI-H292 細胞を用いて、EGF 刺激による MUC5AC 産生に対する PI3K γ 選択的阻害薬、AS605240 の影響を RT-PCR を用いて検討した。EGF 無刺激群を 1 として、EGF 刺激群ならびに AS605240 前処理後、EGF 刺激群の MUC5AC 発現を検討した。その結果、positive control である、EGF 25ng/ml 刺激群では、有意に MUC5AC 発現が亢進していた。一方で、PI3K γ 選択的阻害薬である AS605240 の効果については、AS605240 の濃度依存性に、MUC5AC 発現の低下がみられ、AS605240 10⁻⁷M 前処理群において positive control との比較で有意差を認められた (図 1)。

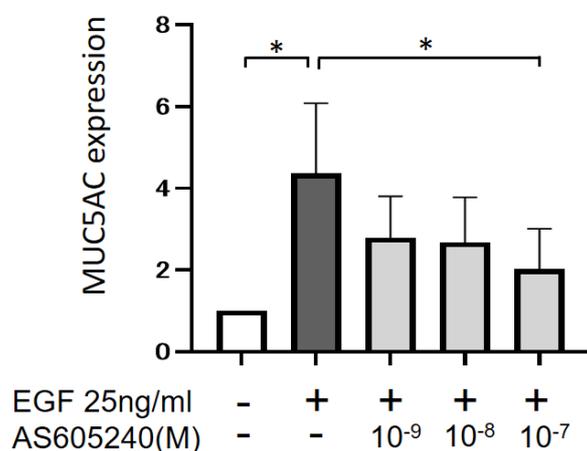


図 1. 気道上皮細胞株からの MUC5AC 産生に対する PI3K γ 選択的阻害薬の影響

PI3K γ 選択的阻害薬の濃度依存性に MUC5AC 発現の低下が認められた。
*p < 0.05 (one way ANOVA analysis)

次に、気道上皮細胞株からのサイトカイン産生について、eotaxin 100nM 刺激により産生される、IL-8 ならびに GM-CSF 産生に対する AS605240 の影響について ELISA 法を用いて検討した。negative control である eotaxin 無刺激群と比較して、eotaxin 100nM 刺激では有意な IL-8 ならびに GM-CSF の産生亢進を認められた。これに対して、PI3K γ 選択的阻害薬である AS605240 10⁻⁷M で前処理すると、気道上皮細胞株からの IL-8、GM-CSF 産生を有意に抑制することが認められた。この反応は、Pan-PI3K 阻害薬である、LY294002 (10⁻⁵M)、wortmannin (10⁻⁷M) での前処理と同程度であり、Pan-PI3K 阻害薬と同程度のサイトカイン産生抑制効果が確認された。

IL-8 や GM-CSF は好中球や好酸球の局所への遊走にも関わるサイトカインであることが報告されている。以上の検討から、PI3K γ 選択的阻害薬は、MUC5AC を介した粘液産生機構に対して抑制的に作用すること、また気道上皮細胞からのサイトカイン産生抑制を介して、気道炎症を制御する可能性があることが示唆された。

(2) 好酸球 ETs 産生に対する PI3K γ 選択的阻害薬の影響に関して

ヒト分離好酸球を固相化した IgG や IgA で刺激することで、共焦点顕微鏡では、シトルリン化ヒストン H3 の存在が確認できる。観察されたシトルリン化ヒストン H3 が好酸球 ETs を示すと考えられている (文献 5)。好酸球 ETs 産生に対する PI3K γ 選択的阻害薬の影響を検討するため、ヒト分離好酸球を AS605240 で前処理後、固相化 IgG、IgA で刺激し、その影響を検討した。

その結果、AS605240 で前処理を行わない群 (vehicle 群) では緑色に染まる、シトルリン化ヒストン H3 の存在を確認できるが、AS605240 で前処理した好酸球では、緑色に染まるシトルリン化ヒストン H3 はほとんど観察されなかった。Pan-PI3K 阻害薬である、LY294002 での前処理群でも同様にシトルリン化ヒストン H3 産生が抑制されていた (図 2)。

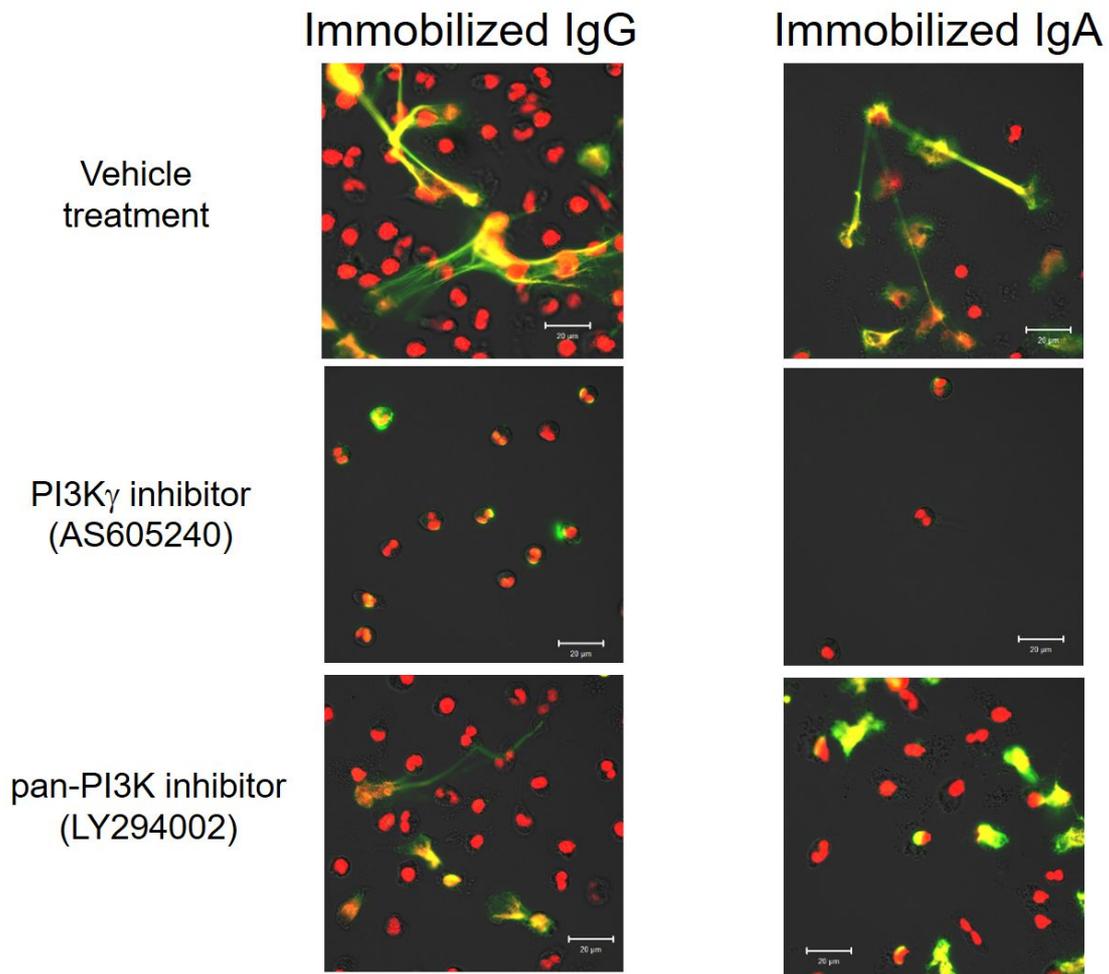


図 2. ヒト分離好酸球 ETs 産生における PI3K γ 選択的阻害薬の影響
 PI3K γ 選択的阻害薬で前処理した好酸球は、固相化 IgG や IgA で誘導される好酸球 ETs の産生が抑制されていた。
 (図の緑色に染色されているのは、シトルリン化ヒストン H3 であり、好酸球 ETs を反映していると考えている)

以上により PI3K γ 選択的阻害薬である AS605240 は、ヒト好酸球 ETs 産生に抑制的に働き喘息など好酸球が関わる疾患の粘液産生にも関わることが示唆された。

以上、本研究結果をまとめると、PI3K γ 選択的阻害薬を用いた本研究により PI3K γ は、気道上皮細胞からの MUC5AC 産生を介した粘液産生機構や、ヒト好酸球 ETs 産生を介した粘液の粘稠性を制御することで、難治性喘息の病態形成に関わることが示唆された。以上の結果により PI3K γ 選択的阻害薬が PI3K γ をターゲットとした難治性喘息の新規の治療薬となり得ることが示唆された。

< 引用文献 >

- Ueki S et al. Blood. 2013, 2074-83.
- Ueki S, Takeda M et al. J Allergy Clin Immunol. 2016, 258-67.
- Duan W et al. Int Immunopharmacol. 2005, 495-502.
- Takeda M, Ueki S et al. J Allergy Clin Immunol. 2009, 805-12.
- Muniz VS, Ueki S, Takeda M et al. J Allergy Clin Immunol. 2018, 571-85.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10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 8件）

1. 著者名 Takeda M, Ueki S, Yamamoto Y, Nara M, Fukuchi M, Nakayama K, Omori Y, Takahashi N, Hirokawa M.	4. 巻 10(3)
2. 論文標題 Hypereosinophilic syndrome with abundant Charcot-Leyden crystals in spleen and lymph nodes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asia Pac Allergy.	6. 最初と最後の頁 e24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5415/apallergy.2020.10.e24. eCollection 2020 Jul.	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 Izumiya Y, Okuda Y, Ueki S, Takeda M, Sato K, Nakayama K.	4. 巻 114(1)
2. 論文標題 Unusual morphologies of blood eosinophils in GM-CSF-producing lung cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 QJM.	6. 最初と最後の頁 42-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/qjmed/hcaa144.	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 Yokota H, Sato K, Sakamoto S, Okuda Y, Asano M, Takeda M, Nakayama K, Miura M.	4. 巻 45(4)
2. 論文標題 Effects of STAT3 polymorphisms and pharmacokinetics on the clinical outcomes of gefitinib treatment in patients with EGFR-mutation positive non-small cell lung cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Pharm Ther.	6. 最初と最後の頁 652-659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpt.13173. Epub 2020 May 13.	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 Sakamoto S, Sato K, Takita Y, Izumiya Y, Kumagai N, Sudo K, Hasegawa Y, Yokota H, Akamine Y, Okuda Y, Asano M, Takeda M, Sano M, Miura M, Nakayama K.	4. 巻 38(6)
2. 論文標題 ABCG2 C421A polymorphisms affect exposure of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Invest New Drugs.	6. 最初と最後の頁 1687-1695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10637-020-00946-x. Epub 2020 May 20.	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 Ueki S, Takeda M.	4. 巻 68
2. 論文標題 ALLERGIC INFLAMMATORY DISEASES WITH LUMINAL EOSINOPHILIA AND EXTRACELLULAR TRAP CELL DEATH (ETOSIS)]	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arerugi.	6. 最初と最後の頁 1126-1131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15036/arerugi.68.1126	査読の有無 無
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 M, Sato K, Sakamoto S, Suzuki M, Izumiya Y, Kumagai N, Sudo K, Okuda Y, Asano M, Sano M, Omori Y, Nakayama K.	4. 巻 13
2. 論文標題 An autopsy case of anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer exacerbated in a short period of time: a case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Med Case Rep	6. 最初と最後の頁 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13256-019-2054-3.	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 M, Sato K, Sano M, Sakamoto S, Izumiya Y, Kumagai N, Sudo K, Asano M, Okuda Y, Nakayama K.	4. 巻 200
2. 論文標題 Blepharoptosis due to Sarcoidosis-induced Horner Syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Respir Crit Care Med	6. 最初と最後の頁 101-102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.201807-12851M.	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 Takeda M, Sakamoto S, Ueki S, Miyabe Y, Fukuchi M, Okuda Y, Asano M, Sato K, Nakayama K.	4. 巻 11(3)
2. 論文標題 Eosinophil extracellular traps in a patient with chronic eosinophilic pneumonia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asia Pac Allergy	6. 最初と最後の頁 e24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5415/apallergy.2021.11.e24. eCollection 2021 Jul.	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 Muniz VS, Silva JC, Braga YAV, Melo RCN, Ueki S, Takeda M, Hebisawa A, Asano K, Figueiredo RT, Neves JS.	4. 巻 141(2)
2. 論文標題 Eosinophils release extracellular DNA traps in response to Aspergillus fumigatus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 571-585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2017.07.048. Epub 2017 Sep 21	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 Fukuchi M, Ueki S, Saito H, Miyabe Y, Konno Y, Omokawa A, Saga T, Moritoki Y, Takeda M, Yamada T, Hirokawa M.	4. 巻 68S
2. 論文標題 Comparison of CD16-negative selection vs. MACSxpress system for isolation of blood eosinophils	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 S11-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.04.005. Epub 2019 May 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 -

[学会発表] 計13件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 竹田正秀、坂本祥、佐藤一洋、植木重治、宮部結、佐野正明、奥田佑道、浅野真理子、長谷川幸保、熊谷奈保、廣川誠、中山勝敏
2. 発表標題 慢性好酸球性肺炎(CEP)患者のBALFに観察された好酸球ETosis
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 植木重治、福地峰世、上出庸介、宮部結、竹田正秀、嵯峨知生、小代田宗一、守時由起、谷口正実、廣川誠
2. 発表標題 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における好酸球の細胞死とヒストンのシトルリン化
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹田正秀、佐藤一洋、植木重治、丹典子、泉谷有可、熊谷奈保、坂本祥、須藤和久、長谷川幸保、浅野真理子、奥田佑道、佐野正明、中山勝敏
2. 発表標題 粘液産生機構から見た難治性喘息とPhosphoinositide 3-kinase の関与
3. 学会等名 第93回閉塞性肺疾患研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田正秀、佐藤一洋、植木重治、丹典子、泉谷有可、熊谷奈保、坂本祥、須藤和久、長谷川幸保、浅野真理子、奥田佑道、佐野正明、中山勝敏
2. 発表標題 喘息における粘液産生機構とPhosphoinositide 3-kinase の関与
3. 学会等名 第53回東北アレルギー懇話会 in 宮城
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田正秀、佐藤一洋、植木重治、丹典子、泉谷有可、熊谷奈保、坂本祥、須藤和久、長谷川幸保、浅野真理子、奥田佑道、佐野正明、中山勝敏
2. 発表標題 気道上皮細胞からのサイトカイン産生、粘液産生におけるPhosphoinositide 3-kinase の関わり
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田正秀、植木重治、福地峰世、宮部結、面川歩、嵯峨知生、守時由起、佐藤一洋、佐野正明、中山勝敏、廣川誠
2. 発表標題 in vitroにおけるシャルコー・ライデン結晶の形成機構
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田正秀、佐藤一洋、植木重治、丹典子、泉谷有可、熊谷奈保、坂本祥、須藤和久、長谷川幸保、浅野真理子、奥田佑道、佐野正明、中山勝敏
2. 発表標題 気道上皮細胞株からのサイトカイン産生および粘液産生機構におけるPhosphoinositide 3-kinase の関与
3. 学会等名 第1回日本アレルギー学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田正秀、佐藤一洋、植木重治、丹典子、泉谷有可、熊谷奈保、坂本祥、須藤和久、長谷川幸保、浅野真理子、奥田佑道、佐野正明、中山勝敏
2. 発表標題 気道上皮細胞株からのサイトカイン産生および粘液産生機構におけるPhosphoinositide 3-kinase の関与
3. 学会等名 第1回日本アレルギー学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田正秀、佐藤一洋、植木重治、丹典子、泉谷有可、熊谷奈保、坂本祥、須藤和久、長谷川幸保、浅野真理子、奥田佑道、佐野正明、中山勝敏
2. 発表標題 気道上皮細胞からのサイトカイン産生、粘液産生におけるPhosphoinositide 3-kinase の関わり
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹田 正秀、植木重治、福地峰世、今野 泰典、面川歩、嵯峨知生、嵯峨亜希子、守時由起、廣川誠、蛇澤晶、浅野浩一郎
2. 発表標題 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の粘液栓における好酸球Extracellular traps
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹田正秀、植木重治ほか
2. 発表標題 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の粘液栓における好酸球Extracellular traps(ETs)
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹田正秀、植木重治ほか
2. 発表標題 ABPA患者の粘液栓におけるextracellular traps(ETs)の証明
3. 学会等名 アレルギー・好酸球研究会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹田正秀、植木重治、橋本哲平、上出庸介、福地峰世、宮部結、菅野恭子、竹内啓喜、岡伸行、中山勝敏、谷口正実、松井聖
2. 発表標題 EGPAの微小血栓におけるEETs / EETosisの証明
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021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	植木 重治 (Ueki Shigeharu) (60361234)	秋田大学・医学系研究科・教授 (11401)	

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