

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02605

研究課題名(和文)リンパ管、リンパ組織の可塑性を制御する生理活性脂質の解析と治療応用への基盤研究

研究課題名(英文)Bioactive lipids as regulators of plasticity of lymphatics

研究代表者

馬嶋 正隆(Majima, Masataka)

北里大学・医学部・名誉教授

研究者番号：70181641

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：リンパ管の存在は100年以上前から明らかにされていたにもかかわらず、研究が遅れ、しばしば『未知なる組織』と呼ばれる。炎症時のリンパ管新生が、マクロファージ上のPG受容体シグナルによるリンパ管新生因子(VEGF-CおよびD)の産生亢進により誘導されることを見出した。また、下肢あるいは上肢のリンパ性浮腫をもたらすがんの外科的治療に伴うリンパ節郭清マウスモデルを開発し、PGE2がリンパ管新生とリンパ流の増加を介して浮腫を解消することを報告した。また、トロンボキササンが腹膜炎モデルにおいて炎症性のリンパ管新生を増強することを見いだした。マクロファージ、Tリンパ球が重要な役割を持つことが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一貫して生理活性脂質(アラキドン酸代謝物など)の血管新生、リンパ管新生における役割を解析してきた。これらの物質は、生体内ではそれぞれの受容体に作用して活性を發揮する。遺伝子改変動物を用いて、受容体シグナリングの役割を解析した。血管、リンパ管新生という生命現象は、“炎症”や“がん”など、多彩な病態の進展に関与することを示せたことは意義が大きい。ゴードン会議などで成果を発表し、海外への情報発信を積極的に行ってきた。疾患に悩む患者が恩恵を得なければ意味がないという信念のもと、病態解析に立脚した創薬のシーズを提供することを心掛けてきた。リンパ管新生病態の進展に関する多くの病態解明に貢献できた。

研究成果の概要(英文)：utilizing peritonitis model, a novel function of TX, the facilitation of lymphangiogenesis via TP signaling was reported using tissue-specific TP knockout mice. Compared with wild-type mice, lipopolysaccharide-induced lymphangiogenesis in systemic TP-knockout mouse diaphragm tissues was suppressed with reduced drainage function from the peritoneal cavity. TP-positive macrophages and T cells accumulated in the diaphragm produced VEGF-C and VEGF-D in a TP-dependent manner. Removal of macrophages and T cells resulted in reduced lymphangiogenesis and lowered expressions of VEGF-C and VEGF-D. TP knockout specific to macrophages and T cells also led to reduced lymphangiogenesis and drainage function in mice with lipopolysaccharide injections. This study suggested that TP signaling exerts prolymphangiogenic activity by acting on macrophages and T cells and that TP signaling represents a novel target for controlling lymphangiogenesis.

研究分野：薬理学

キーワード：生理活性物質 プロスタグランジン トロンボキササン 炎症 浮腫 リンパ節転移 リンパ管新生

1. 研究開始当初の背景

リンパ管は、血管とともに生体内の恒常性の維持や免疫応答など生理的に重要な役割を担っているだけでなく、浮腫や悪性腫瘍の転移などの病的状態にも関与している重要な器官である。病態時にはリンパ管およびリンパが流入する所属リンパ節において、ダイナミックな構造および機能変化が見られ、神経系が外界の刺激などによって機能的、構造的な変化を起こすのと同様に、いわゆる『可塑性』が認められる。リンパ管の存在は100年以上前から明らかにされていたにもかかわらず、本格的に発生機構や機能調節因子に関する研究が進みはじめたのはここ20年ほどであり、現在も次々に新しい発見が続くホットな研究領域である。がんのリンパ行性転移、がん治療時のリンパ節廓清に伴うリンパ浮腫は、極めて治療に抵抗性であり、リンパ管新生と密接な関係があることが推定されてきた。しかしながら、現在でもこれらの難治性病態疾患の本質的な治療方策は乏しく、病態時のリンパ管・リンパ組織の可塑性を制御するメカニズムの解析と治療への応用の必要性は極めて大きい。

これまで、申請者は代表的な脂質生理活性物質である prostaglandin (PG) が、がんや慢性増殖性炎症時の血管新生を増強することを報告してきた(JEM、Tips、AJP など報告多数)。がん依存性の血管新生では、マクロファージや fibroblast のような腫瘍間質ストローマ細胞に PG が作用し、細胞内 cAMP の増大を介して、特に脈管新生で中心的役割を發揮している血管内皮細胞増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) を誘導することが重要であることを明らかにしてきた。PG の下流で作用する VEGF は、北里大学客員教授の N. Ferrara が、他の増殖因子と異なり、血管内皮細胞に対して厳密な特異性をもつ増殖因子として発見した因子であり(ラスカー賞受賞)、1型から3型までの3つの受容体サブタイプ(VEGFR-1~3)がある。血管新生を主に VEGFR-2 が R-1 と協力して増強させることを、我々の研究チームの天野は明らかにし Nature Medicine (2006) に報告した。一方、VEGF 受容体サブタイプ VEGFR-3 が主にリンパ管内皮に発現していることが新しいインパクトのある知見として見いだされ、リンパ管新生増強作用を示すことが分かってきた。これまでにこのようなリンパ管の可塑性を特異的に制御するシグナル系の発見は無かっただけに、大きな注目を集めている。我々は、炎症時にマクロファージ上の PG 受容体シグナルが、リンパ管新生増強作用を持つ VEGF アイソフォームである VEGF-C および VEGF-D を誘導し、VEGFR-3 の内因性リガンドとして作用することを発見した(ATVB 2011)。以上の我々の報告は、PG のような生理活性脂質が、リンパ管およびリンパ組織の可塑性を増強する因子として役割を持っていることを強く示唆する。

2. 研究の目的

リンパ管、リンパ組織の可塑性の変調が基盤にある疾患を標的に、同可塑性を制御する生理活性脂質の役割を遺伝子改変マウスを用いて解析する。対象とする疾患の病態モデルを作成し、その成果をもとに、生理活性脂質シグナルを制御することの治療的意義の検討をおこない、病態治療として応用するための基盤研究を展開する。

3. 研究の方法

8種のPG受容体ノックアウト(KO)マウスを系統維持し、一部のKOマウスではfloxマウスを作成済みである。細胞特異的なノックアウトを行うことが出来る。加えて、リンパ管内皮特異的なプロモーターProx-1にGFPをつないだTGマウス(リンパ管を容易にグリーンに可視化、Prox1-GFP TGマウス)を持っており、適宜、前出のKOマウスと交配して実験に用いた。

1) 体液動態の異常に立脚した病態モデルでの検討

① 2次性リンパ浮腫モデルでのリンパ管可塑性の検討:我々のオリジナルモデルであるマウス尻尾基部皮下組織全周搔爬モデルを、リンパ管が可視化できるProx1-GFP TGマウス(野生型)とPG受容体KO(Prox1-GFP TGマウスバックグランド)マウスで作成し、末梢に生じる浮腫を尾部径を計測することで評価する。GFPの蛍光で新生リンパ管の経時的評価を行う。予備的検討では、EP3/4シグナルがリンパ管新生を増強することを見ている。他の受容体の関与を調べ、浮腫治療になるか否か検討する。

② LPS腹膜炎モデルでのリンパ管可塑性の検討:リポポリサッカライド(LPS)をマウス腹腔内に投与すると、持続的な炎症反応が惹起され、腹腔内にマクロファージの浸潤を伴う腹水の貯留が認められる。横隔膜下に新生リンパ管が認められ、腹水の排出を促進する。予備実験では、横隔膜下のリンパ管新生はCOX-2阻害薬で抑制され、さらにTPシグナルがリンパ管新生増強作用を持っていることが、KOマウスを用いた実験から判明した。TP高発現のTリンパ球の関与もこのモデルでは推定される。リンパ管新生増強が腹水治療になるか否か検討する。合わせて、我々が作成したTP floxマウスを用い、細胞、組織特異的な受容体シグナリングの評価を行う。

2) 炎症性腸炎におけるリンパ管新生の解析と治療介入の検討

飲用水中に dextran sodium sulfate (DSS) を添加し、DSS 誘発腸炎モデルを検討してきた。EP3/4 受容体 KO マウスに腸炎を惹起させ、PG の役割を解析する。

3) 肝障害モデルにおけるリンパ管機能の解析とリンパ管の障害修復への関与の検討

マウス肝障害モデルとして、我々の既報に従い、部分虚血再灌流モデルを作成し、障害の程度を逸脱酵素などで評価する。リンパ管新生を制御する VEGF-R3 に対するキナーゼインヒビターを投与し、障害がどのように変化するか検討を行う。

4) 子宮内膜症モデルにおけるリンパ管機能の解析と治療応用への検討

マウスの子宮片を別個体のマウス腹腔内に移植するマウス子宮内膜症モデルを確立している。同モデルの移植子宮内膜症の維持、増殖におけるリンパ管新生の役割を評価する目的で、VEGF-R3 に対するキナーゼインヒビターを投与し、移植片増殖がどのように変化するか検討を行う。治療介入の基盤研究を行う。

5) がん細胞リンパ節前転移ニッチ形成の抑制によるがん転移治療法の検討

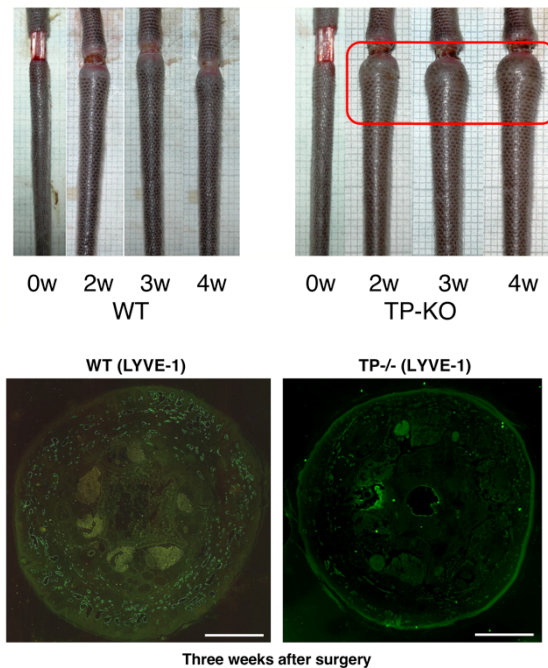
GFP 導入肺がん細胞 (Lewis lung carcinoma; LLC) にマトリゲルを添加、これをマウスの左肺実質に穿刺・移植し縦隔リンパ節への転移を経時的に評価する。①腫瘍周囲におけるリンパ管新生、②リンパ管への移行、③リンパ節への接着、④リンパ節内腫瘍増殖と更なる転移を経時的に調べ、PG 生成系、PG 受容体の転移成立への関与を調べる。あわせて、他の生理活性脂質も検討する。所属リンパ節で腫瘍細胞到達前に COX-2 の subcapsular 領域での誘導が見られた。SDF-1 とその受容体 CXCR4 を介したリンパ節前転移ニッチの形成が PG によって形成される可能性を見ている。予備的検討では、COX-2 依存性にリンパ節への樹状細胞 (DC) および制御性 T 細胞 (Treg) の動員が見られ、腫瘍免疫系の PG による制御も示唆される。さらにごく早期 (腫瘍接種後 1 ~ 2 日) に同 subcapsular 領域に静注した DC が集簇し、EP3 KO マウスでその集簇およびその後の腫瘍転移が抑制されることが確認できた。PG がリンパ節前転移ニッチを形成する可能性が極めて高く、その抑制が革新的なリンパ節転移治療法となる。TP などの受容体シグナルを欠く遺伝子改変 DC の治療効果をテストする。

4. 研究成果

1) 2 次性リンパ浮腫モデルでのリンパ管可塑性を制御する TP シグナルの役割

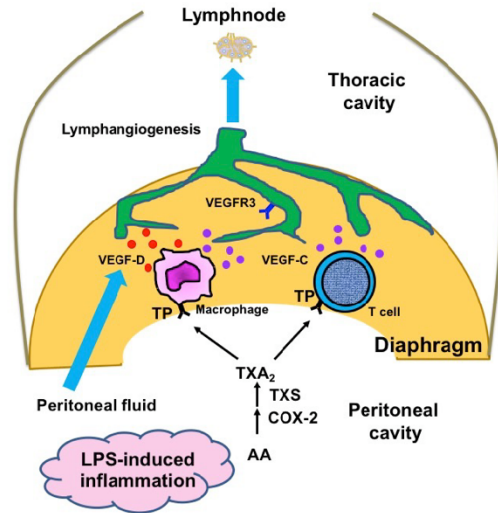
マウス尻尾基部皮下組織全周搔爬モデルを、リンパ管が可視化できる Prox1-GFP TG マウス (野生型) と TP 受容体 KO (Prox1-GFP TG マウスバックグランド) マウスで作成し、末梢に生じる浮腫を尾部径を計測することで評価した。経時的に TP KO マウスで浮腫が増強すること (右図上)、搔爬部分の肉芽組織にはグリーンに染まるリンパ管新生が抑制されていることから (右図下)、TP リガンドがリンパ管新生増強作用を持つこと、浮腫治療になることが推定された。

同リンパ管新生は COX-2 阻害薬で抑制されることを既に報告しているが、COX-2 を発現するのがマクロファージであることから、TP Flox マウスと CD11b Cre マウスの交配により、マクロファージ特異的に KO する実験を現在進めている。成果を加えて、近々に投稿予定である。



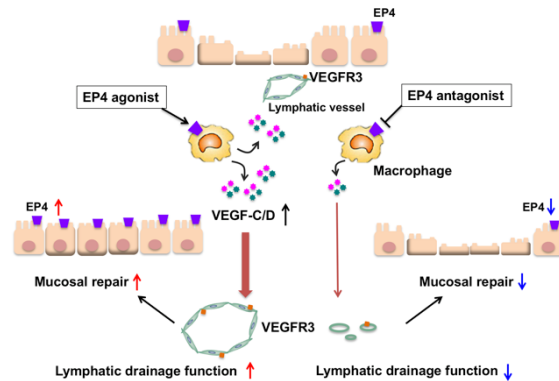
2) LPS 腹膜炎モデルでのリンパ管可塑性を制御する TP シグナルの役割

TP 受容体 KO マウスでは、LPS 腹腔内投与後の横隔膜での炎症性リンパ管新生が野生型マウスに比べ強く抑制されることを見いだした。このモデルでは、CD11b 陽性のマクロファージに加え、CD3/4 陽性の T リンパ球が横隔膜に集集した。マクロファージに TP 受容体の発現は認められるが、T リンパ球での TP 受容体の発現はマクロファージに比べ極めて高発現であった。T リンパ球での TP 受容体が樹状細胞とのインタラクションを増強し獲得性免疫を制御することは報告があるが、炎症性リンパ管新生への関与は報告が無い。マクロファージおよび T リンパ球での TP 受容体シグナルが VEGF-C の発現誘導を介して炎症性リンパ管新生が増強させていた (右図)。重要なことに、TXA₂ は不安定なため安定化させたアナログ (アゴニスト) を培養リンパ管内皮に投与しても全く増殖活性を示さなかった。炎症微細環境を構成するマクロファージおよび T リンパ球での TP 受容体介した VEGF-C の誘導が、主たるリンパ管新生の増強因子になっていることが明らかに出来た。TP 高発現の T リンパ球の関与もこのモデルでは推定されている。リンパ管新生増強が腹水治療になることが推定される。我々が作成した TP flox マウスを用い、細胞、組織特異的な受容体シグナリングの評価を行ったところ、マクロファージおよび T リンパ球の両者の TP シグナルが同程度にリンパ管新生に関与していることが判明した。



3) 炎症性腸炎におけるリンパ管新生の解析と治療介入の検討

飲用水中に dextran sodium sulfate (DSS) を添加し DSS 誘発腸炎モデルを作成すると、EP4 受容体 KO マウスおよび EP4 antagonist を投与した野生型マウスでは腸炎惹起後の修復が遅れ、多くのマウスが死亡した。EP4 agonist の投与により、DSS による体重減少、大腸長の減少抑制、粘膜障害スコアの減少、リンパ管新生の増強が認められた。VEGFR-3 のキナーゼインヒビター投与により、障害腸管でのリンパ管新生を抑制すると、体重減少が増強し、大腸長の短縮、粘膜障害スコアの増大が見られ、腸管からのリンパのドレナージの抑制が見られた。以上より、リンパ管新生が予後を良好なものにしていること、EP4 シグナルはリンパ管新生を増強して DSS 誘発腸炎の修復を促進することが判明した (右図)。



4) 肝障害モデルにおけるリンパ管機能の解析とリンパ管の障害修復への関与の検討

マウス肝障害モデルとして、我々の既報に従い、部分虚血再灌流モデルを作成し、障害の程度を逸脱酵素などで評価すると、PGE 合成酵素の mPGES-1 KO マウスおよび EP4 KO マウスで障害の修復が遅延した。内因性の PGE₂ が修復を増強していることが判明した。リンパ管新生を制御する VEGF-R3 に対するキナーゼインヒビターを投与し、障害がどのように変化するか検討を行うと、障害の修復が有意に遅れ、虚血部位でのリンパ管新生が抑制された。これらは、肝からのリンパ流の抑制、組織修復性のマクロファージの集集抑制を伴っていた。以上より、EP4 シグナルはリンパ管新生を増強して虚血再灌流後の肝障害修復を促進することが判明した。

5) 子宮内膜症モデルにおけるリンパ管機能の解析と治療応用への検討

マウス子宮内膜症モデルでは、移植片の維持、増大に COX-2、mPGES-1 が役割を持つことが判明した。同モデルの移植片の維持、増大におけるリンパ管新生の役割を評価する目的で、VEGF-R3 に対するキナーゼインヒビターを投与し、障害がどのように変化するか検討を行ったところ、移植片の増大が抑制された。これは、移植片中の新生リンパ管の数、密度の低下を伴っていた。リンパ管新生を抑制すると、内膜症の進展が抑制される可能性がある。治療標的としてのリンパ管新生の重要性が明らかにされた。

6) がん細胞リンパ節前転移ニッチ形成の抑制によるがん転移治療法の検討

GFP 導入 LLC 細胞をマウスの肺実質に穿刺・移植し縦隔リンパ節への転移を経時的に評価すると、約2週間後にリンパ節に到達することが判明した。リンパ節への腫瘍細胞到達前に COX-2 陽性の DC が subcapsular 領域に集簇した。DC は TP の発現量が多いことが判明した。予備的な検討から、TP KO に LLC 細胞を接種して、リンパ節への転移を調べると、転移の減少傾向が見られた。TP Flox および CD11c Cre マウスを用いて、DC 特異的に TP を不活化する実験を進行中である。これにより、TXA₂ が autocrine 的に DC に作用してリンパ節前転移ニッチの形成に役割を持つか明らかにできる。さらに実験を進めて、成果を発表する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10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 10件）

1. 著者名 Takahashi Ryo, Amano Hideki, Ito Yoshiya, Eshima Koji, Satoh Takefumi, Iwamura Masatsugu, Nakamura Masaki, Kitasato Hidero, Uematsu Satoshi, Raouf Joan, Jakobsson Per-Johan, Akira Shizuo, Majima Masataka	4. 巻 121
2. 論文標題 Microsomal prostaglandin E synthase-1 promotes lung metastasis via SDF-1/CXCR4-mediated recruitment of CD11b+Gr1+MDSCs from bone marrow	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 109581 ~ 109581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2019.109581	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 Nakamoto S, Ito Y, Nishizawa N, Goto T, Kojo K, Kumamoto Y, Watanabe M, Majima M.	4. 巻 23
2. 論文標題 Lymphangiogenesis and accumulation of reparative macrophages contribute to liver repair after hepatic ischemia-reperfusion injury.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angiogenesis	6. 最初と最後の頁 270-280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10456-020-09718-w	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 Otaka Fumisato, Ito Yoshiya, Inoue Tomoyoshi, Ohkubo Hiroto, Nishizawa Nobuyuki, Kojo Ken, Betto Tomohiro, Yamane Sakiko, Narumiya Shuh, Koizumi Wasaburo, Majima Masataka	4. 巻 381
2. 論文標題 Thromboxane A2 receptor signaling in endothelial cells attenuates monocrotaline-induced liver injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxicology and Applied Pharmacology	6. 最初と最後の頁 114733 ~ 114733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.taap.2019.114733	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 Amano Hideki, Mastui Yoshio, Ito Yoshiya, Shibata Yusaku, Betto Tomohiro, Eshima Koji, Ogawa Fumihiro, Satoh Yukitoshi, Shibuya Masabumi, Majima Masataka	4. 巻 117
2. 論文標題 The role of vascular endothelial growth factor receptor 1 tyrosine kinase signaling in bleomycin-induced pulmonary fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 109067 ~ 109067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2019.109067	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 Sekiguchi Kazuki, Ito Yoshiya, Hattori Kyoko, Inoue Tomoyoshi, Hosono Kanako, Honda Masako, Numao Akiko, Amano Hideki, Shibuya Masabumi, Unno Nobuya, Majima Masataka	4. 巻 9
2. 論文標題 VEGF Receptor 1-Expressing Macrophages Recruited from Bone Marrow Enhances Angiogenesis in Endometrial Tissues	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7037-7051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43185-8	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 Nishizawa Nobuyuki, Ito Yoshiya, Eshima Koji, Ohkubo Hiroto, Kojo Ken, Inoue Tomoyoshi, Raouf Joan, Jakobsson Per-Johan, Uematsu Satoshi, Akira Shizuo, Narumiya Shuh, Watanabe Masahiko, Majima Masataka	4. 巻 69
2. 論文標題 Inhibition of microsomal prostaglandin E synthase-1 facilitates liver repair after hepatic injury in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 110 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2018.02.009	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 Inoue Tomoyoshi, Ito Yoshiya, Nishizawa Nobuyuki, Eshima Koji, Kojo Ken, Otaka Fumisato, Betto Tomohiro, Yamane Sakiko, Tsujikawa Kazutake, Koizumi Wasaburo, Majima Masataka	4. 巻 13
2. 論文標題 RAMP1 in Kupffer cells is a critical regulator in immune-mediated hepatitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0200432 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0200432	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 Majima Masataka, Ito Yoshiya, Hosono Kanako, Amano Hideki	4. 巻 40
2. 論文標題 CGRP/CGRP Receptor Antibodies: Potential Adverse Effects Due to Blockade of Neovascularization?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trends in Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 11 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tips.2018.11.003	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 Betto Tomohiro, Amano Hideki, Ito Yoshiya, Eshima Koji, Yoshida Tsutomu, Matsui Yoshio, Yamane Sakiko, Inoue Tomoyoshi, Otaka Fumisato, Kobayashi Kiyonori, Koizumi Wasaburo, Shibuya Masabumi, Majima Masataka	4. 巻 111
2. 論文標題 Vascular endothelial growth factor receptor 1 tyrosine kinase signaling facilitates healing of DSS-induced colitis by accumulation of Tregs in ulcer area	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 131 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2018.12.021	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 Kamata Mariko, Amano Hideki, Ito Yoshiya, Fujita Tomoe, Otaka Fumisato, Hosono Kanako, Kamata Kouju, Takeuchi Yasuo, Yokomizo Takehiko, Shimizu Takao, Majima Masataka	4. 巻 14
2. 論文標題 Role of the high-affinity leukotriene B4 receptor signaling in fibrosis after unilateral ureteral obstruction in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0202842 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0202842	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3件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 細野加奈子、伊藤義也、馬嶋正隆
2. 発表標題 CGRP/RAMP1によるリンパ管新生増強作用
3. 学会等名 日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masataka Majima
2. 発表標題 Role of Prostanoids in Regulation of Pathological Lymphangiogenesis
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Lymphatics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masataka Majima
2. 発表標題 Roles of BLT1 signaling in pathological angiogenesis
3. 学会等名 IVBM2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 馬嶋正隆	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 49
3. 書名 標準薬理学 第8版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究成果発信ホームページ</p> <p>神奈川工科大学健康医療科学部病態治療研究室 https://department-of-medical-therapeutics6.webnode.jp</p> <p>北里大学医学部薬理学 https://www.kitasato-u.ac.jp/med/research/departments/medicine/#anchor6 北里大学医学部薬理学 大学院医療系研究科分子薬理学 http://www.med.kitasato-u.ac.jp/pharm/index.html</p>
--

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	伊藤 義也 (Ito Yoshiya) (40203187)	北里大学・医学部・准教授 (32607)	

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	天野 英樹 (Amano Hideki) (60296481)	北里大学・医学部・教授 (32607)	
研究分担者	細野 加奈子 (Hosono Kanao) (80532556)	北里大学・医学部・講師 (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