

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：10107
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2018～2020
課題番号：18K06946
研究課題名(和文) ムスカリン受容体を介する腸上皮バリア補強修復作用

研究課題名(英文) Reinforcement of colonic epithelial barrier via mAChR

研究代表者

谷口 隆信 (Taniguchi, Takanobu)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：60217130

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：腸上皮細胞においてはムスカリンM3受容体活性化に引き続くstore-operated calcium entry (SOCE)がp38MAPキナーゼを正に制御し、プロテアーゼであるADAM17を活性化してTNFRを切断/可溶化することによりTNF- α 経路を遮断し、炎症の拡散進展を抑制していると考えられた。この研究の過程でp38MAPキナーゼを阻害する物質としてPNU-120596を見出した。この物質は7 nAChRのpositive allosteric modulatorとして広く用いられているが、p38MAPキナーゼに直接結合して7 nAChRを介することなく阻害作用を発揮していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸上皮バリアが破綻すると外来抗原や微生物が侵入し、マクロファージなどの免疫細胞が遊走浸潤して対抗し、TNF- α をはじめとする炎症促進因子を放出して腸上皮バリア機能をさらに低下させるという悪循環が生じ、このことは炎症性腸疾患の病態との関わりが深い。我々の研究成果はムスカリン受容体刺激がTNF- α converting enzyme(TACE)を活性化してTNF- α 受容体(TNFR)の密度を低下させると同時に、その可溶化された断片(sTNFR)がTNF- α 自体を中和してTNF- α 経路を抑制していることを示し、炎症性腸疾患の新しい治療法の可能性を示したものである。

研究成果の概要(英文)：In intestinal epithelial cells, store-operated calcium entry (SOCE) following muscarinic M3 receptor activation positively regulates p38MAP kinase and activates the protease ADAM17 to cleave/solubilize TNF- α . It was thought that it blocked the pathway and suppressed the spread of inflammation. In the course of this study, we found PNU-120596 as a substance that inhibits p38MAP kinase. Although this substance is widely used as a positive allosteric modulator of 7 nAChR, it binds directly to p38MAP kinase and exerts an inhibitory effect without mediating 7 nAChR.

研究分野：病態医化学

キーワード：TNF MAP kinase p38 ADM17 STIM1 SOCE

1. 研究開始当初の背景

潰瘍性大腸炎は慢性炎症性腸疾患の一種であり、消化管の炎症が緩解・再燃を繰り返しながら慢性に経過する。病因については遺伝的素因や環境因子に加え、免疫要因の関与が重要と考えられているが、その詳細については不明である。喫煙習慣の有無とは明らかな相関があり、特に活動性潰瘍性大腸炎に対しては臨床的にもニコチン/アセチルコリン(ACh)の有効性が示されているが¹⁾、その治療的効果発現の詳細は明らかではない²⁾。

我々は腸上皮バリア機能の維持修復における focal adhesion kinase (FAK) の重要性^{3, 4)}とマウス腸上皮細胞における AChR から FAK の活性化に繋がる経路の存在を示し mAChR からのシグナルが炎症による腸上皮バリア機能の障害を緩和している可能性を報告した⁵⁾。また、この mAChR からのシグナルの一部は腫瘍壊死因子 α (TNF α) 経路を負に制御し、バリア機能の補強と同時に炎症の拡散進展も抑制している可能性を示してきた^{5, 6)}。更に、腸上皮において mAChR の下流に 3 つの MAP キナーゼ、ERK、JNK、p38 が存在して FAK の活性化を制御しているほか、JNK は分泌反応を負に制御し⁷⁾、p38 は細胞膜上のプロテアーゼ TACE (TNF α Converting Enzyme) を活性化して細胞膜上の TNF α 受容体 (TNFR) を切断することにより炎症の拡散進展を抑制していることを報告してきた⁸⁾。

2. 研究の目的

腸上皮に存在する MAP キナーゼ、特に ERK と p38 について、mAChR の下流にあつてどの様に機能しているか、相互の依存性や上皮成長因子受容体 (EGFR) 経路との関連の解明を目的とする。

3. 研究の方法

ヒト大腸ガン由来の HT-29/B6 細胞を腸上皮のモデルとして用い、mAChR 刺激による MAP キナーゼの活性化をそれらのリン酸化を指標にウェスタンブロットにて検討した。

mAChR 刺激は 100 μ M ACh で行い、1 μ M atropine (Mec) 添加で刺激反応が消失することを確認した。TACE 阻害剤として TAPI-0、p38 阻害剤として SB、EGFR 阻害剤として AG1478 を使用した。解析データは mean \pm SEM で示した。2 群間の比較には Student's t-検定を行い、 $p < 0.05$ を以て有意差ありと判定した。

4. 研究成果

HT-29/B6 細胞に対し mAChR 刺激を行うと ERK、p38 のリン酸化が亢進し MAP キナーゼの活性化が観察された。ここに TACE の阻害剤である TAPI-0 を添加すると、ERK のみリン酸化の消失が認められた。p38 のリン酸化は TAPI-0 に影響を受けないこと、また前年度の結果で TACE の活性化は p38 によって制御されていることから⁹⁾、ERK のリン酸化は P38/TACE 依存的であることが示唆された(図 1)。TACE をノックダウンしても

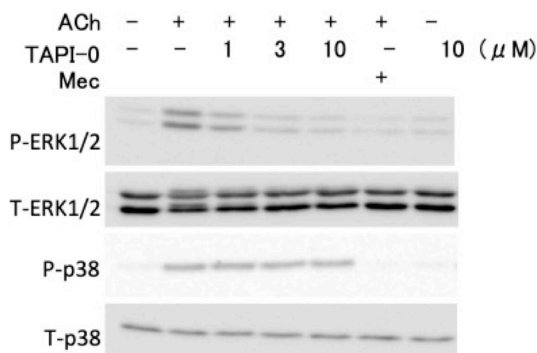


図 1 ERK の活性化は p38/TACE に依存する
mAChR 刺激による MAP キナーゼのリン酸化において、ERK のみが TACE 阻害剤 TAPI-0 で抑制された。

同様の結果で(図2)、mAChR刺激時のERKのリン酸化の一部はTACEに依存していると考えられた。

次いで、mAChR刺激下におけるERKとp38の依存関係を明らかにするため、mAChR刺激とEGFR刺激を行いp38特異的な阻害剤SBのMAPキナーゼリン酸化に対する効果を比較検討した。図3に示すように、mAChR刺激によるERKのリン酸化はSBによって抑制されたがEGFR刺激によるものは影響を受けなかった。また、p38のリン酸化はmAChR、EGFR刺激の何れにおいてもSBによって抑制された。これらの結果からmAChR刺激時のERKのリン酸化の大部分はp38の活性化に依存したものであり、そのp38の制御を受けるTACEの活性化とも密接に関連していると考えられた。

TACEの標的タンパク質はTNF α 以外にTGF α やHB-EGFなどのEGFRの活性化をもたらすいわゆるEGFファミリー増殖因子群が知られている¹⁰⁾。そこで、EGFR阻害剤AG1478を用いてmAChR刺激時のMAPキナーゼリン酸化に対する影響を検討した。図4に示すように、AG1478存在下では、mAChRを介するERKのリン酸化は抑制されたがp38のリン酸化は影響を受けなかった。このことからmAChR刺激時のERKのリン酸化のかなりの部分はp38/TACE/EGFRを介したものであると考えられた。また、EGFR経路の活性化は細胞の増殖促進作用やアポトーシス作用があることから、mAChRはEGFR活性化を通して腸上皮組織の維持再生にも関わっていることが示唆された。

腸管においては食餌や微生物等に由来する様々な外来抗原に対し、自然免疫系と獲得免疫系が協働して成熟した免疫能が形成されていくと考えられている。また、腸上皮は体外である腸管腔と体内を隔てる物理的バリアとして機能することにより過剰な免疫応答を抑制すると同時に、上皮細胞は自ら内因性抗菌物質やサイトカインを産生分泌し、積極的に粘膜防御や免疫制御を担っていると考えられている。潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患においてはこのバリア機能を含む免疫防御の破綻が原因となっていると考えられているが、その詳細は不明である¹³⁾。

潰瘍性大腸炎においては、喫煙習慣の有無との相関があり、特に活動性潰瘍性大腸炎に対しては臨床的にもニコチン/AChの有効性が示されている¹⁾。近年、AChRが免疫担当細胞表面に存在し、免疫応答を調節していることが示され¹⁴⁾、ニコチン/AChの有効性との関連が示唆されている。

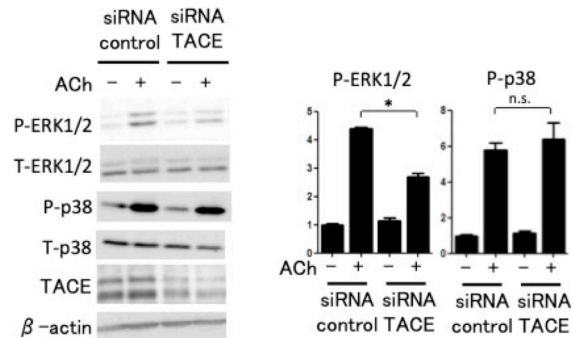


図2 ERKの活性化はTACEに依存する

mAChR刺激によるMAPキナーゼのリン酸化において、ERKのみがTACEノックダウンで抑制された。グラフはウェスタンブロット膜の発色データをスキャンし定量化したもので、コントロールの刺激なしを1としてそれに対する比を表している。* $p < 0.05$ (n = 4)

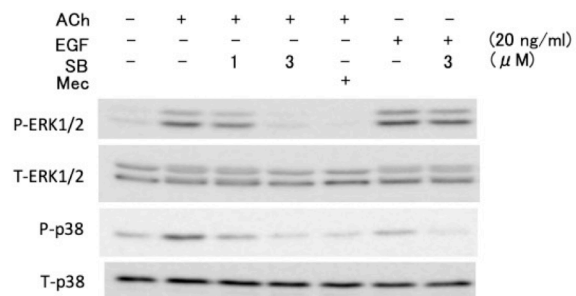


図3 ERKの活性化の大部分はp38に依存する

p38阻害剤SBは、mAChR刺激においてERKとp38のいずれのリン酸化も抑制したが、EGFR刺激においてはp38のみを抑制した。

我々は腸上皮バリア機能の維持修復における FAK の重要性を報告し^{3, 4)}、FAK はその上流にある MAP キナーゼである ERK によって活性調節を受け、タイトジャンクション構成因子の細胞内局在を調節していることを示してきた。さらに、mAChR 刺激によって ERK/FAK が活性化し腸上皮バリア機能を補強している可能性を報告した⁵⁾。また同時に、mAChR の下流に存在するもう一つの MAP キナーゼ、p38、が TACE の活性化を制御し、TNFR の切断/shedding を介して TNF 経路を抑制していることも明らかにしてきた^{8, 9)}。

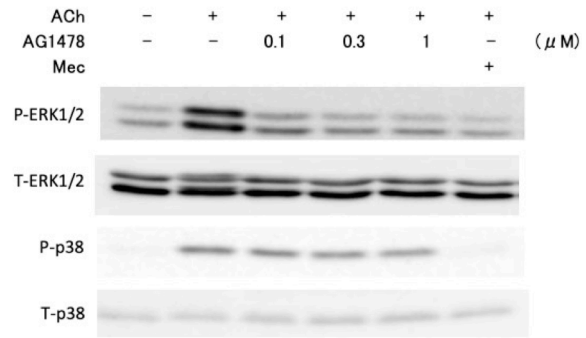


図4 mAChR 刺激は p38/TACE を介して EGFR 経路を活性化する

mAChR 刺激により p38/TACE の活性化を介した EGFR リガンドの shedding/遊離が生じ、EGFR 経路の活性化が誘導されていると考えられた。

HT-29/B6 細胞において、mAChR を介する MAP キナーゼのリン酸化が観察されるのであるが、図 1-3 に示すように ERK のリン酸化の一部あるいは大部分は p38/TACE の活性化に依存するものであった。p38 による TACE の活性化は直接的なリン酸化によることが報告されており¹⁵⁾、我々もこれを想定している。TACE は細胞膜上に存在するプロテアーゼであり、その命名の由来は細胞膜上に固定されている TNF α 前駆体を切断し可溶性の TNF α として遊離させることである^{11, 12)}。しかし TACE の標的タンパク質は TNF α 以外に TGF α や HB-EGF などの EGFR の活性化をもたらすいわゆる EGF ファミリー増殖因子群が知られている¹⁰⁾。そこで、EGFR 阻害剤 AG1478 を用いて mAChR 刺激時の MAP キナーゼリン酸化に対する影響を検討したところ、図 4 に示すように、AG1478 存在下では、mAChR を介する ERK のリン酸化は抑制されたが p38 のリン酸化は影響を受けなかった。これらのことから mAChR 刺激時の ERK のリン酸化のかなりの部分は p38/TACE/EGFR を介したものであると考えられた。また、EGFR 経路の活性化は細胞の増殖促進作用や抗アポトーシ

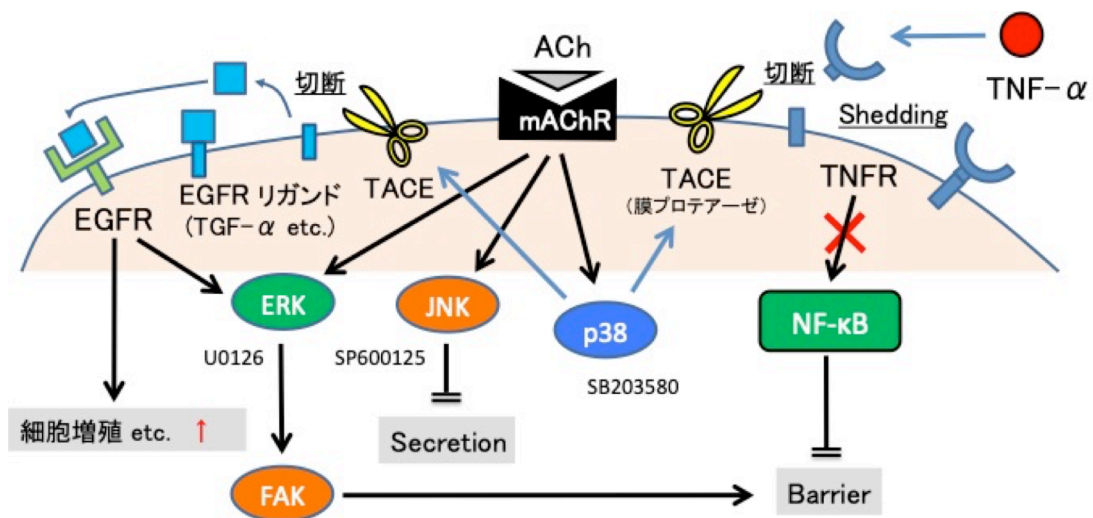


図5 mAChR 刺激は p38/TACE を介して、TNFR 経路を遮断すると同時に、EGFR 経路を活性化する
mAChR 刺激により p38/TACE の活性化を介して、TNFR の切断を生じてこの経路を遮断すると同時に、EGFR リガンドの shedding/遊離が生じ、EGFR 経路の活性化が誘導されると考えられた。これらによって mAChR はバリア機能の保護と同時に、腸上皮の維持再生にも働いていると考えられる。

ス作用があることから、mAChRはEGFR活性化を通して腸上皮組織の維持再生にも関わっていることが示唆された。今回の3年間の研究で得られた結果を図5のようにまとめている。

これまでニコチン/AChの抗炎症作用は免疫系を介すると考えられて来たが、我々の実験結果から更に多様なメカニズム、即ち腸上皮バリア機能の補強や炎症進展/拡散の抑制、さらにはEGFR経路を介する細胞増殖促進や抗アポトーシス作用など、多彩な作用が存在して、潰瘍性大腸炎に対し治癒的効果をもたらしていることが示唆される。

- 1) Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, et al. *Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* **Ann Intern Med** 1997; 126: 364-371.
- 2) Mandavilli A. *Nicotine fix.* **Nat Med** 2004; 10: 660-661.
- 3) Ma Y, Semba S, [Taniguchi T](#), et al. *Focal Adhesion Kinase Regulates Intestinal Epithelial Barrier Function via Redistribution of Tight Junction.* **Biochim Biophys Acta** 2012; 1832: 151-159.
- 4) ○ Khan MRI, Yazawa T, [Taniguchi T](#), et al. *Activation of focal adhesion kinase via M1 muscarinic acetylcholine receptor is required in restitution of intestinal barrier function after epithelial injury.* **Biochim Biophys Acta** 2014; 1842: 635-645.
- 5) ○ 谷口、矢澤 腸上皮におけるニコチン受容体の同定とその慢性炎症性腸疾患への関与 **喫煙科学研究財団研究年報** 2014; 平成 26 年度: 275-279.
- 6) ○ Khan MRI, Uwada J, Yazawa T, [Taniguchi T](#), et al. *Activation of muscarinic cholinergic receptor ameliorates tumor necrosis factor- α -induced barrier dysfunction in intestinal epithelial cells.* **FEBS Lett** 2015; 589: 3640-3647.
- 7) ○ Khan MRI, Yazawa T, Uwada J, [Taniguchi T](#), et al. *Muscarinic cholinergic receptor-mediated activation of JNK negatively regulates intestinal secretion in mice.* **J Pharmacol Sci** 2015; 127: 150-153.
- 8) ○ Uwada J, Yazawa T, [Taniguchi T](#), et al. *Activation of muscarinic receptors prevents TNF- α -mediated intestinal epithelial barrier disruption through p38 MAPK.* **Cell Signal** 2017; 35: 188-196.
- 9) ○ 谷口、矢澤、宇和田 腸上皮バリア機能におけるニコチン受容体の役割 **喫煙科学研究財団研究年報** 2018; 平成 29 年度: 190-194.
- 10) [Lee DC](#), [Sunnarborg SW](#), [Jackson LF](#), et al. *TACE/ADAM17 processing of EGFR ligands indicates a role as a physiological convertase.* **Ann N Y Acad Sci** 2003; 995: 22-38.
- 11) Black RA, Rauch CT, Cerretti DP, et al. *A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor- α from cells.* **Nature** 1997; 385: 729-733.
- 12) Moss ML, Jin SL, Becherer JD, et al. *Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumour-necrosis factor- α .* **Nature** 1997; 385: 733-736.
- 13) Podolsky DK. *Inflammatory bowel disease.* **N Engl J Med** 2002; 347: 417-429
- 14) Wang H, Yu M, Ochani M, et al. *Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation.* **Nature** 2003; 421: 384-388.
- 15) [Xu P](#), [Derynck R](#). *Direct activation of TACE-mediated ectodomain shedding by p38 MAP kinase regulates EGF receptor-dependent cell proliferation.* **Mol Cell** 2010; 37: 551-566.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13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 Uwada J, Yazawa T, Nakazawa H, Mikami D, Krug SM, Fromm M, Sada K, Muramatsu I, Taniguchi T	4. 巻 63
2. 論文標題 Store-operated calcium entry (SOCE) contributes to phosphorylation of p38 MAPK and suppression of TNF- signalling in the intestinal epithelial cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cellular Signalling	6. 最初と最後の頁 109358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellsig.2019.109358	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 Takashi Yazawa, Junsuke Uwada, Yoshitaka Imamichi, Daisuke Mikami, Takahiro Sato, Rafiqul Islam Khan, Mohammad Sayful Islam and Takanobu Taniguchi	4. 巻 6
2. 論文標題 Nicotinic Acetylcholine Receptor-Mediated Signaling Pathways in Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Biomedical Science & Research	6. 最初と最後の頁 361-363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34297/AJBSR.2019.06.001061	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 Takashi Yazawa, Yoshitaka Imamichi, Koh ichi Yuhki, Junsuke Uwada, Daisuke Mikami, Masayuki Shimada, Kaoru Miyamoto, Takeshi Kitano, Satoru Takahashi, Toshio Sekiguchi, Nobuo Suzuki, Md. Rafiqul Islam Khan, Fumitaka Ushikubi, Akihiro Umezawa, Takanobu Taniguchi	4. 巻 86
2. 論文標題 Cyclooxygenase 2 is acutely induced by CCAAT/enhancer binding protein to produce prostaglandin E2 and F2 following gonadotropin stimulation in Leydig cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 786-779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mrd.23163	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 Takayoshi Masuoka, Junsuke Uwada, Makiko Kudo, Hatsumi Yoshiki, Yuka Yamashita, Takanobu Taniguchi, Matomo Nishio, Takaharu Ishibashi, Ikunobu Muramatsu	4. 巻 404
2. 論文標題 Augmentation of Endogenous Acetylcholine Uptake and Cholinergic Facilitation of Hippocampal Long-Term Potentiation by Acetylcholinesterase Inhibition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 39-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2019.01.042	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 Daisuke Mikami, Mamiko Kobayashi, Junsuke Uwada Takashi Yazawa, Kazuko Kamiyama, Kazuhisa Nishimori, Yudai Nishikawa, Yukie Morikawa, Seiji Yokoi, Naoki Takahashi, Kenji Kasuno, Takanobu Taniguchi, Masayuki Iwano	4. 巻 222
2. 論文標題 -Hydroxybutyrate, a ketone body, reduces the cytotoxic effect of cisplatin via activation of HDAC5 in human renal cortical epithelial cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 125-132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2019.03.008	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 Takashi Yazawa, Yoshitaka Imamichi, Toshio Sekiguchi, Kaoru Miyamoto, Junsuke Uwada, Md. Rafiqul Islam Khan, Nobuo Suzuki, Akihiro Umezawa, Takanobu Taniguchi	4. 巻 2019
2. 論文標題 Transcriptional Regulation of Ovarian Steroidogenic Genes: Recent Findings Obtained from Stem Cell-Derived Steroidogenic Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BioMed Research International	6. 最初と最後の頁 8973076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/8973076	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 Ikunobu Muramatsu, Junsuke Uwada, Hatsumi Yoshiki, Kiyonao Sada, Kung Shing Lee, Takashi Yazawa, Takanobu Taniguchi, Matomo Nishio, Takaharu Ishibashi, Takayoshi Masuoka	4. 巻 149
2. 論文標題 Novel regulatory systems for acetylcholine release in rat striatum and anti Alzheimer's disease drugs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 605-623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.14701	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 Daisuke Mikami, Mamiko Kobayashi, Junsuke Uwada, Takashi Yazawa, Kazuko Kamiyama, Kazuhisa Nishimori, Yudai Nishikawa, Sho Nishikawa, Seiji Yokoi, Takanobu Taniguchi, and Masayuki Iwano	4. 巻 142
2. 論文標題 -Hydroxybutyrate enhances the cytotoxic effect of cisplatin via the inhibition of HDAC/survivin axis in human hepatocellular carcinoma cell	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.10.007	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 Mikami Daisuke, Kobayashi Mamiko, Uwada Junsuke, Yazawa Takashi, Kamiyama Kazuko, Nishimori Kazuhisa, Nishikawa Yudai, Nishikawa Sho, Yokoi Seiji, Kimura Hideki, Kimura Ikuo, Taniguchi Takanobu, Iwano Masayuki	4. 巻 1865
2. 論文標題 Short-chain fatty acid mitigates adenine-induced chronic kidney disease via FFA2 and FFA3 pathways	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 158666 ~ 158666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2020.158666	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 Yazawa Takashi, Imamichi Yoshitaka, Uwada Junsuke, Sekiguchi Toshio, Mikami Daisuke, Kitano Takeshi, Ida Takanori, Sato Takahiro, Nemoto Takahiro, Nagata Sayaka, Islam Khan Md. Rafiqul, Takahashi Satoru, Ushikubi Fumitaka, Suzuki Nobuo, Umezawa Akihiro, Taniguchi Takanobu	4. 巻 196
2. 論文標題 Evaluation of 17 α -hydroxysteroid dehydrogenase activity using androgen receptor-mediated transactivation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 105493 ~ 105493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2019.105493	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 Mikami Daisuke, Kobayashi Mamiko, Uwada Junsuke, Yazawa Takashi, Kamiyama Kazuko, Nishimori Kazuhisa, Nishikawa Yudai, Nishikawa Sho, Yokoi Seiji, Taniguchi Takanobu, Iwano Masayuki	4. 巻 12
2. 論文標題 AR420626, a selective agonist of GPR41/FFA3, suppresses growth of hepatocellular carcinoma cells by inducing apoptosis via HDAC inhibition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Advances in Medical Oncology	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1758835920913432	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 Uwada Junsuke, Nakazawa Hitomi, Mikami Daisuke, Islam Mohammad Sayful, Muramatsu Ikunobu, Taniguchi Takanobu, Yazawa Takashi	4. 巻 182
2. 論文標題 PNU-120596, a positive allosteric modulator of α 7 nicotinic acetylcholine receptor, directly inhibits p38 MAPK	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 114297 ~ 114297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2020.114297	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 Uwada Junsuke, Mukai Shoichiro, Terada Naoki, Nakazawa Hitomi, Islam Mohammad Sayful, Nagai Takahiro, Fujii Masato, Yamasaki Koji, Taniguchi Takanobu, Kamoto Toshiyuki, Yazawa Takashi	4. 巻 278
2. 論文標題 Pleiotropic effects of probenecid on three-dimensional cultures of prostate cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 119554 ~ 119554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2021.119554	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3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 矢澤隆志, 今道力敬, 宇和田淳介, 谷口隆信
2. 発表標題 Analysis of testicular prostaglandin production and transcriptional regulation of COX-2
3. 学会等名 日本生化学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇和田淳介, 矢澤隆志, 谷口隆信
2. 発表標題 Muscarinic acetylcholine receptor regulates p38 MAPK through store-operated calcium entry in intestinal epithelial cells.
3. 学会等名 日本生化学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宇和田淳介, 矢澤隆志, 谷口隆信
2. 発表標題 Analysis of steroidogenic pathway using stem cell-derived steroidogenic cells.
3. 学会等名 日本生化学大会
4. 発表年 2018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	矢澤 隆志 (Yazawa Takasi) (00334813)	旭川医科大学・医学部・講師 (10107)	
研究分担者	加藤 剛志 (KatoH Tsuyoshi) (60194833)	旭川医科大学・医学部・准教授 (10107)	
研究分担者	宇和田 淳介 (Uwada Junsuke) (70580314)	旭川医科大学・医学部・助教 (10107)	

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