

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07309

研究課題名(和文) G蛋白活性調節因子制御による肺高血圧の治療

研究課題名(英文) A role of Activator of G-protein signaling 8 in pulmonary hypertension

研究代表者

佐藤 元彦 (Sato, Motohiko)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：40292122

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)：申請者が狭心症モデルから同定したG蛋白活性調節因子(Activator of G-protein signaling 8、AGS8)は血管内皮細胞増殖因子受容体と複合体を形成し血管新生を制御していた。本研究では、AGS8が他の増殖因子シグナルを制御する可能性について検討を進めた。その結果、AGS8は血小板由来成長因子(PDGF)シグナルを制御することが示唆された。また、発症にPDGFシグナルが関与するラット肺高血圧モデルに、申請者が最近同定したAGS8阻害薬を投与したところ病態が改善する可能性が示された。AGS8による新しいシグナル調節経路と治療標的としての有用性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

いくつかの癌種でAGS8が高発現していることが報告され、また、他の病態においてもAGS8の関与が指摘されている。本研究により、AGS8がPDGF受容体シグナルを制御する可能性、また、AGS8阻害薬が個体内で機能する可能性が示された。AGS8阻害薬は、腹腔内投与および皮下投与で生体投与への一定の許容性を示し、治療効果が期待できる結果が得られた意義は大きいと考える。本研究の結果はAGS8を標的とした治療の可能性を示すものとして意義があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Activator of G-protein signaling 8 (AGS8, also known as fibronectin type III domain containing 1: FNDC1) was isolated from a rat heart subjected to repetitive transient ischemia in screen of signaling molecules, which influenced G-protein mediated signaling pathway. AGS8 regulated vascular endothelial growth factor receptor signaling and was involved in the development of vessels. In this study, we examined a potential of AGS8 on signal formation by other growth factor receptors including platelet-derived growth factor (PDGF) receptor. AGS8 knockdown by siRNA reduced PDGF-mediated signaling in endothelial cells and smooth muscle cells. AGS8 inhibitor showed possible reduction of pulmonary hypertension in which model PDGF played an important role. The observations suggested an involvement of AGS8 in PDGF signal and a potential of AGS8 as a therapeutic target of human diseases.

研究分野：生理学

キーワード：細胞内情報伝達 G蛋白質 AGS8

1. 研究開始当初の背景

三量体 G 蛋白質は生理調節に重要な役割を果たす。従来、三量体 G 蛋白質は受容体により活性化される分子スイッチとされてきたが、受容体以外に三量体 G 蛋白質を直接活性化する蛋白 (G 蛋白質活性調節因子) が存在することが明らかになった。しかし、これまでの研究は、G 蛋白質活性調節因子は生理調節に関与するのか、また、どのような意義があるのかについて十分に明らかにしていない。研究代表者は、この点に関して以下を明らかにしてきた。

研究代表者は病態下で発現する G 蛋白質活性調節因子を見だし、その機能解析から新たな病態制御機構を同定、治療の可能性を検討するという研究アプローチをとってきた。一連の研究の中で、研究代表者はラット狭心症モデルから、G 蛋白質サブユニット (G β) と結合し細胞機能を制御する新規 G 蛋白質活性調節因子 (activator of G-protein signaling 8、AGS8; fibronectin type III domain containing 1, FNDC1) を同定した (Sato M, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:797)。

AGS8 を見出した狭心症モデルでは側副血行路が著しく発達していた。研究代表者らは、AGS8 が血管増生に関与する可能性を検討し、AGS8 が血管内皮細胞で血管内皮増殖因子受容体 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR2) を制御し血管増生に関与することを明らかにした (Hayashi H, et al. J Cell Sci 129: 1210-1222, 2016.)。さらに、AGS8 はリンパ管内皮細胞では VEGFR3 受容体を制御しリンパ管形成に関与していた (Sakima M, et al. Experimental Cell Research 368: 13, 2018.)。また、AGS8 と G β の結合を阻害する合成ペプチド (AGS8 ペプチド) を細胞に導入すると、AGS8 ノックダウンと同様に VEGF シグナルが抑制され、AGS8 の機能に G β との相互作用が重要であることが示唆された (Sato M, et al. PLoS One 9(3):e91980, 2014.)。

AGS8 が VEGFR2 および VEGFR3 を制御したことから、他のチロシンキナーゼ受容体、例えば血小板由来成長因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 受容体も制御する可能性が考えられた。G 蛋白質活性調節因子 AGS8 は PDGF 受容体が発現する組織で様々な生理調節に関与している可能性が考えられた。

一方、これら AGS8 の機能を検討する方法として、細胞実験では AGS8 siRNA、AGS8 ペプチド (AGS8 と G β の結合を妨げる競合ペプチド) が用いられてきた。しかし、個体モデルへの適用には siRNA、ペプチドの安定性が問題となる。AGS8 が細胞で機能を発揮するには G β との相互作用が重要であるので、AGS8-G β の結合阻害を有する安定な低分子化合物を得ることができれば、様々な生理モデルの解析に非常に有用と考えられた。そこで、研究代表者は、AGS8 と G β の結合を阻害する化合物を探索し、AGS8 阻害薬 "X" の同定に成功した。新しい研究ツールを用いて、個体モデルで AGS8 の関与について検討できる可能性がでてきた。

AGS8 の機能に関連する研究は、他の受容体制御の可能性を、病態モデルを用いて探索・解析できる段階に至った。

2. 研究の目的

本研究は AGS8 が血小板由来成長因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) シグナル制御を介して病態生理調節に関与することを、新規同定した化合物を用いて明らかにすることを目的とした。

G 蛋白質活性調節因子 AGS8 が PDGF シグナルを制御する可能性を示す：PDGF は動脈硬化などの血管病、腫瘍増殖等、多彩かつ重要な生理調節機構に関与する。AGS8 が PDGF シグナルを制御すれば、G 蛋白質活性調節因子によるチロシンキナーゼ受容体ファミリーの制御という新しい調節機構の報告となる。

同時に AGS8 阻害薬の基礎検討を行い、その有用性を明らかにする：G 蛋白質活性調節因子を標的とした化合物自体、新規性が高い研究である。また、最近、AGS8 が急性中耳炎 (Nat Commun. 2016;7:12792.)、また前立腺癌 (Exp Cell Res. 2016;348:190) に関与する可能性が報告された。AGS8 阻害薬 X の有効性を示すことにより、これらヒト病態を解析する有望なツールを提供できる可能性がある。

PDGF が関与するラット肺高血圧症モデルに AGS8 阻害薬を投与し、AGS8 を抑制することにより肺高血圧が改善することを示す：指定難病の肺動脈性肺高血圧症に対する治療薬が開発されてきたが、十分な効果は得られていない。新たな機序による治療薬が求められており、本研究成果は新しい治療標的の可能性を示すことができる。なお、今回用いるモノクローリン肺高血圧ラットの進展には PDGF による血管平滑筋増殖の影響が強く、VEGF による血管内皮肥厚の影響は少ないとされている。

3. 研究の方法

1) AGS8 阻害薬 X の基礎検討

細胞毒性：ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (Human Umbilical Vein Endothelial Cells: HUVEC) を AGS8 阻害薬 X 存在下で培養し、遊離 LDH 測定を測定した。

AGS8 阻害薬 X の細胞内シグナル形成への効果: 血管内皮細胞の VEGFR2 シグナルは、AGS8siRNA により抑制された。AGS8 阻害薬 X が AGS8siRNA と同様に PDGF 受容体リン酸化、下流シグナル分子のリン酸化を抑制するかウェスタンブロットにより検討した。

2) AGS8 が PDGF 受容体活性化を制御する可能性を検討

PDGF シグナルの変化: ヒト肺動脈血管平滑筋の AGS8 を siRNA によりノックダウンし PDGFR および PDGFR 受容体のリン酸化、下流シグナル分子(ERK、p38MAPK、AKT)のリン酸化が抑制されるかウェスタンブロットにより検討した。

3) 肺高血圧モデルに対する AGS8 阻害薬 X の効果

ラットのモノクロタリン肺高血圧の進展には PDGF が関与し、非特異的受容体チロシンキナーゼ阻害薬により軽減される。AGS8 阻害薬は、受容体チロシンキナーゼ阻害薬とは作用点が異なる肺高血圧治療薬となる可能性がある。AGS8 阻害薬 X をモノクロタリン肺高血圧ラットに投与し、肺高血圧軽減効果を検討した。

モノクロタリン投与群(60 mg/kg 体重、皮下注射)は、投与約 14 日目から肺高血圧を発症し、21~35 日目に死亡する。AGS8 阻害薬 X(30 mg/kgBW)を投与(腹腔内投与および皮下投与)し、21 日目に Millar カテーテルにより右室収縮期圧を測定し、AGS8 阻害薬 X に肺高血圧の軽減効果があるか検討した。

4. 研究成果

まず、AGS8 阻害薬 X の毒性を、培養ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を用いて検討した。遊離 LDH 測定では 1~100 ug/ml の範囲では変化が無く、毒性は高くないものと考えられた。

研究代表者は、血管内皮細胞の VEGFR2 シグナルは、AGS8siRNA により抑制されることを既に報告しているが、AGS8 阻害薬 X が AGS8siRNA と同様作用を持つか、HUVEC で検討した。すなわち、AGS8 阻害薬 X が VEGF 受容体および下流シグナル分子のリン酸化を抑制するかウェスタンブロットにより検討したところ、AGS8 阻害薬 X は濃度依存性にこれらを抑制した。

さらに、AGS8 が他の受容体、特に血小板由来成長因子(PDGF)受容体を制御する可能性について検討を進めた。ヒト肺動脈平滑筋細胞の AGS8 の RNA 発現を siRNA により約 30%程度まで抑制した。細胞を PDGFBB で刺激し、PDGFR および PDGFR 受容体のリン酸化、下流シグナル分子(ERK、p38MAPK、AKT)のリン酸化が抑制されるかウェスタンブロットにより検討した。PDGF 刺激により PDGFR および PDGFR 受容体と下流シグナル分子のリン酸化が促進され、AGS8siRNA はこれらの一部分子のリン酸化を抑制した。

AGS8 抑制が個体内で意義を持つか、AGS8 阻害薬 X をモノクロタリン肺高血圧ラットに投与し、肺高血圧軽減効果を検討した。AGS8 阻害薬 X (30mg/kg・BW)を約 14 日間腹腔内または皮下に連日投与した。AGS8 阻害薬 X 投与群の体重増加は、投与法に関わらず対照群と比べ差は見られず、個体投与でも一定の許容性が確認できた。ラットへのモノクロタリン投与は著しい肺動脈圧の上昇をもたらしたが、AGS8 阻害薬 X 投与(腹腔内投与、皮下投与)はともに収縮期圧の上昇を軽度抑制する可能性が示された。一方、AGS8 阻害薬 X 単特投与(腹腔内投与、皮下投与)は肺動脈圧に影響を与えなかった。

AGS8 が血管平滑筋シグナルに関与する可能性、また肺高血圧進展に関与する可能性が示された。さらに、AGS8 阻害薬 X の効果と安全性は腹腔内投与のみならず、皮下投与でも確認でき、AGS8 を標的とした治療応用への可能性が示唆された。

本研究により、AGS8 が PDGF 受容体を制御する可能性、また AGS8 阻害薬が個体内で機能する可能性が示された。AGS8 阻害薬は、腹腔内投与と皮下投与で生体投与への一定の許容性を示し、治療効果が期待できる結果を得られた意義は大きいと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Yamamura A, Nayeem J, Muramatsu H, Nakamura K, Sato M. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 MAZ51 blocks the tumor growth of prostate cancer by inhibiting vascular endothelial growth factor receptor 3. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology | 6. 最初と最後の頁 667474 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphar.2021.667474 | 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 Nayeem MJ, Yamamura A, Hayashi H, Muramatsu H, Nakamura K, Sassa N, Sato M. | 4. 巻 288 |
| 2. 論文標題 Imatinib mesylate inhibits androgen-independent PC-3 cell viability, proliferation, migration, and tumor growth by targeting platelet-derived growth factor receptor- . | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Life Science | 6. 最初と最後の頁 120171 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lfs.2021.120171 | 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 山村 彩, Md Junayed Nayeem, 佐藤 元彦 | 4. 巻 156 |
| 2. 論文標題 肺高血圧症の血管リモデリングにおける増殖因子の役割 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 日本薬理学雑誌 | 6. 最初と最後の頁 161-165 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1254/fpj.21006 | 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 Yamamura Aya, Nayeem Md Junayed, Sato Motohiko | 4. 巻 534 |
| 2. 論文標題 The Rho kinase 2 (ROCK2)-specific inhibitor KD025 ameliorates the development of pulmonary arterial hypertension | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 795 ~ 801 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.10.106 | 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 Mamun Abdullah Al, Hayashi Hisaki, Yamamura Aya, Nayeem Md Junayed, Sato Motohiko | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 Hypoxia induces the translocation of glucose transporter 1 to the plasma membrane in vascular endothelial cells | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences | 6. 最初と最後の頁 1~15 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-020-00773-y | 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 Yamamura Aya, Nayeem Md Junayed, Mamun Abdullah Al, Takahashi Rie, Hayashi Hisaki, Sato Motohiko | 4. 巻 33 |
| 2. 論文標題 Platelet derived growth factor up regulates Ca ²⁺ sensing receptors in idiopathic pulmonary arterial hypertension | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 The FASEB Journal | 6. 最初と最後の頁 7363~7374 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201802620R | 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 Hayashi Hisaki, Mamun Abdullah Al, Takeyama Masayuki, Yamamura Aya, Zako Masahiro, Yagasaki Rina, Nakahara Tsutomu, Kamei Motohiro, Sato Motohiko | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Activator of G-protein signaling 8 is involved in VEGF-induced choroidal neovascularization | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 1-11 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-38067-4 | 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 Yamamura Aya, Nayeem Md Junayed, Sato Motohiko | 4. 巻 139 |
| 2. 論文標題 Calcilytics inhibit the proliferation and migration of human prostate cancer PC-3 cells | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences | 6. 最初と最後の頁 254~257 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.01.008 | 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 Rumiko Nishimura, Naoki Nishimura, Satoshi Iwase, Masao Takeshita, Mitsuhiro Katashima, Yoshihisa Katsuragi, Motohiko Sato | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Effects of catechin-enriched ion beverage intake on thermoregulatory function in a hot environment | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences | 6. 最初と最後の頁 39-45 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-018-0615-7 | 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25件(うち招待講演 4件/うち国際学会 1件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 山村彩, Md Junayed Nayeem, 高橋理恵, 佐藤元彦 |
| 2. 発表標題 Rhoキナーゼ2阻害薬による肺動脈肺高血圧症の病態改善効果. |
| 3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Md Junayed Nayeem, Yamamura A, Takahashi R, Hayashi H, Muramatsu H, Nakamura K, Sassa N, Sato M. |
| 2. 発表標題 PDGFR signaling is involved in the tumorigenicity of human androgen-independent prostate cancer cell PC-3. |
| 3. 学会等名 第68回中部日本生理学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 犬飼洋子, 岩瀬敏, 佐藤元彦 |
| 2. 発表標題 半側性/分節性無汗は頸椎椎間板ヘルニア/頸椎症によって引き起こされうる: 無汗の分布は脊髄の圧迫部位に依存する. |
| 3. 学会等名 第74回日本自律神経学会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山村彩, Md Junayed Nayeem, 高橋理恵, 佐藤元彦 |
| 2. 発表標題 KD025の肺動脈平滑筋細胞増殖抑制作用と病態改善効果. |
| 3. 学会等名 生理研心血管研究会「比較統合生理学的観点からの循環生理の解析」 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Sato M. |
| 2. 発表標題 JPS企画シンポジウム「よい生理学論文を作成するには」: Current status of the Journal of physiological sciences (JPS). |
| 3. 学会等名 第99回日本生理学会大会(招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山村彩, Md Junayed Nayeem, 高橋理恵, 村松洋行, 中村小源太, 佐藤元彦. |
| 2. 発表標題 前立腺癌に発現する血管内皮増殖因子受容体3 (VEGFR3) 阻害薬の抗腫瘍効果. |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142回年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Md Junayed Nayeem, Yamamura A, Takahashi R, Hayashi H, Muramatsu H, Nakamura K, Sassa N, Sato M. |
| 2. 発表標題 PDGFR signaling is important for the growth of androgen-independent prostate cancer cells. |
| 3. 学会等名 第67回中部日本生理学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hayashi H, Sato M. |
| 2. 発表標題 Roles of mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles on outer blood-retina barrier. |
| 3. 学会等名 第67回中部日本生理学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山村彩, Md Junayed Nayeem, 村松洋行, 渡邊將人, 高橋理恵, 林寿来, 中村小源太, 佐藤元彦. |
| 2. 発表標題 前立腺癌に発現する血管内皮増殖因子受容体3(VEGFR3)阻害薬の抗腫瘍効果. |
| 3. 学会等名 第67回中部日本生理学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 犬飼洋子, 岩瀬敏, 菅屋潤壹, 小川徳雄, 佐藤元彦. |
| 2. 発表標題 半側性 / 分節性多汗は代償性なのか? : 生理的皮膚圧 発汗反射における類似した出力相の機序に基づいた病態解析. |
| 3. 学会等名 第67回中部日本生理学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山村彩, Md Junayed Nayeem, 高橋理恵, 佐藤元彦. |
| 2. 発表標題 ROCK2阻害薬による肺高血圧症由来肺動脈平滑筋細胞の増殖抑制. |
| 3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Sato M. |
| 2. 発表標題 Regulation of cardiovascular signaling by regulatory proteins for heterotrimeric G proteins. シンポジウム[SS01] Sympathetic nervous system and the cardiovascular disease. |
| 3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山村彩, Md Junayed Nayeem, 高橋理恵, 佐藤元彦. |
| 2. 発表標題 Rhoキナーゼ2阻害薬の肺動脈平滑筋細胞増殖抑制と病態改善効果. |
| 3. 学会等名 日本薬学会第141回年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Md Junayed Nayeem, Yamamura A, Takahashi R, Hayashi H, Muramatsu H, Nakamura K, Sassa N, Sato M. |
| 2. 発表標題 Inhibition of PDGFR signal decreased aggressiveness of androgen-independent prostate cancer cell. |
| 3. 学会等名 第98回日本生理学会大会（第126回日本解剖学会総会・全国学術大会との合同大会） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 犬飼洋子, 岩瀬敏, 佐藤元彦. |
| 2. 発表標題 頸椎椎間板ヘルニアは半側性または分節性無汗を発症しうる－発汗障害分布パターンからの頸髄内発汗性交感神経路の推定. |
| 3. 学会等名 第98回日本生理学会大会（第126回日本解剖学会総会・全国学術大会との合同大会） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 佐藤元彦, 林寿来, 山村彩. |
| 2. 発表標題 G蛋白活性調節因子による血管シグナル制御機構. シンポジウム[MS10] 心血管系の形態と機能を制御するメカニズム (オーガナイザー: 千田隆夫, 佐藤元彦). |
| 3. 学会等名 第98回日本生理学会大会 (第126回日本解剖学会総会・全国学術大会との合同大会) (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山村彩, Md Junayed Nayeem, 高橋理恵, 林寿来, 佐藤元彦. |
| 2. 発表標題 肺高血圧症に關与するカルシウム感受性受容体の発現制御機構の解明. |
| 3. 学会等名 第29回日本病態生理学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山村彩, 佐藤元彦. |
| 2. 発表標題 肺血管リモデリングにおける増殖因子の役割. 企画シンポジウム「平滑筋組織・臓器の再生」 |
| 3. 学会等名 第61回日本平滑筋学会総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Md Junayed Nayeem, Yamamura A, Muramatsu H, Nakamura K, Sato M. |
| 2. 発表標題 Inhibition of VEGFR3 decreases the tumorigenicity of human prostate cancer cells. |
| 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 Md Junayed Nayeem, Yamamura A, Muramatsu H, Nakamura K, Sato M. |
| 2. 発表標題 Involvement of VEGFR3 signaling in castration-resistant prostate cancer cells. |
| 3. 学会等名 第66回中部日本生理学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山村彩, 高橋理恵, Md Junayed Nayeem, 林寿来, 佐藤元彦. |
| 2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症におけるCa ²⁺ 感受性受容体の発現増加を制御するSTATシグナル. |
| 3. 学会等名 第66回中部日本生理学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yamamura A, Nayeem MJ, Takahashi R, Mamun AA, Hayashi H, Sato M. |
| 2. 発表標題 PDGF upregulate Ca ²⁺ -sensing receptors via PDGF-STAT signals in pulmonary arterial smooth muscle cells. |
| 3. 学会等名 50th NIPS International Symposium 2019: 'MIRACLES' in Cardiovascular Physiology. (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 犬飼洋子, 岩瀬敏, 佐藤元彦. |
| 2. 発表標題 無汗部位を伴う分節性/半側性多汗症は代償性である: 生理的皮膚圧 発汗反射の類似した出力相の機序からの推論. |
| 3. 学会等名 第97回日本生理学会大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山村彩, モハメド・ジュナイド・ナイーム, 村松洋行, 鈴木進, 渡邊將人, 中村小源太, 吉川和宏, 佐藤元彦. |
| 2. 発表標題 前立腺ガンの腫瘍形成におけるVEGF受容体3の病態生理学的意義の解明. |
| 3. 学会等名 第97回日本生理学会大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 林寿来, 松井卓哉, Nayeem M. Junayed, 高橋理恵, 山村彩, 池本光志, 佐藤元彦. |
| 2. 発表標題 酸化ストレスが誘導する間葉系幹細胞由来細胞外小胞の機能解明. |
| 3. 学会等名 第97回日本生理学会大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

| | | |
|-------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| 産業財産権の名称 癌治療薬 | 発明者 佐藤元彦, 梅澤一夫, 山村彩 | 権利者 学校法人愛知医 科大学 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-8336 | 出願年 2022年 | 国内・外国の別 国内 |

〔取得〕 計0件

〔その他〕

| |
|---|
| <p>愛知医科大学医学部生理学講座 http://www.aichi-med-u.ac.jp/physio2/ 愛知医科大学医学部生理学講座 http://www.aichi-med-u.ac.jp/physio2/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 | 山村 彩 (Yamamura Aya) (40633219) | 愛知医科大学・医学部・講師 (33920) | |
| 研究分担者 | 林 寿来 (Hayashi Hisaki) (30533715) | 愛知医科大学・医学部・講師 (33920) | |

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 |
|---------|---------|
| | |