

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07401

研究課題名(和文) HRG遺伝子欠損マウスの妊娠期表現型に基づく妊娠高血圧症候群の病態解析

研究課題名(英文) Roles of histidine-rich glycoprotein in prevention of hypertensive disorders of pregnancy and in physiological placental development.

研究代表者

勅使川原 匡 (Teshigawara, Kiyoshi)

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：40403737

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：近年、臨床研究において妊娠期の血漿高ヒスチジン糖タンパク(histidine-rich glycoprotein, HRG)の過剰な減少が、妊娠高血圧症候群(HDP)の進展と相関することが報告されている。本研究では、健康妊娠マウスにおける血漿HRGタンパクの減少が、子宮組織(胎盤)由来のプロテアーゼによることを明らかとした。さらに、妊娠期のHRG遺伝子欠損(HRG KO)マウスは、高血圧、胎盤の過形成、トロホプラストの血管リモデリング障害などのHDP様病態を呈していた。これらの結果から、血漿HRGは、HDPの発症原因である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血漿HRGは、全身性炎症病態の進行に対する抗炎症因子と考えられている。もし、組織・細胞傷害によって顕在化する病態制御因子のHRGが、健康周産期の生理調節因子として働くならば、本研究は世界的にみても先駆性の高い研究成果となる。また、HDPは、母体や胎児の生命予後に関わる周産期管理上の重要疾患である。重篤化した場合は、緊急の胎児娩出によって妊娠継続を終了させることもある。HDPの発症リスクが高い妊婦を早期に診断し、治療介入する医療を確立するためにも、HDPの発症機序と血漿HRGの関わりを解明することは重要な研究課題である。

研究成果の概要(英文)：Histidine-rich glycoprotein (HRG) is an anti-inflammatory factor that controls the progression of systemic inflammatory pathology. Recently, it was reported that an excess reduction of plasma HRG level in human pregnant was correlated with the hypertensive disorders of pregnancy (HDP) seriousness. In this study, we examined the involvement of plasma HRG on the gestational period using C57BL/6 mice and HRG gene-deficient (HRG KO) mice. In the healthy gestational mice, plasma HRG level was decreased and hysterectomy restored the reduced-plasma HRG up to the pre-gestational level. Moreover, HRG KO mice showed hypertension by the gestation, whereas rise in blood pressure did not observed in the healthy gestational mice. These results suggest that plasma HRG may have a physiological function in gestational period. Gestational HRG KO mice may be a HDP-like pathological model.

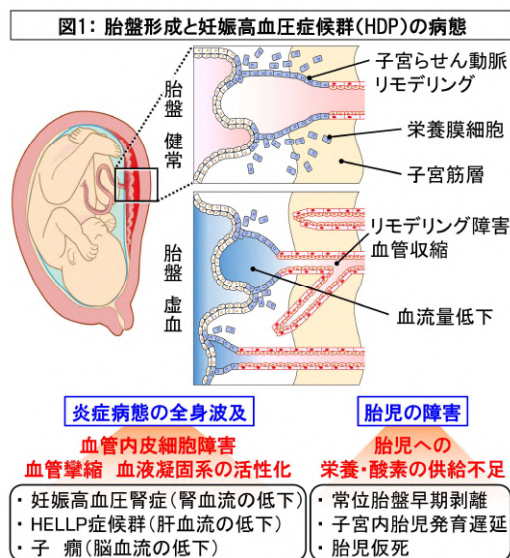
研究分野：薬理学、生理学、分子生物学。

キーワード：HRG 高ヒスチジン糖タンパク HMGB1 妊娠高血圧症候群 トロホプラスト 炎症 血管リモデリング 胎盤

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群 (hypertensive disorders of pregnancy, HDP) は、胎盤の形成異常による高血圧・血管内皮細胞障害 (炎症) を伴った病的状態であり、全妊婦の約5%が罹患する。健全な妊娠母体は、胎児由来の絨毛外栄養膜細胞 (extravillous trophoblast, EVT) が子宮内膜層・筋層に浸潤し、子宮らせん動脈の血管壁細胞が栄養膜細胞と置換される。このリモデリング機構によって血管が拡張することで、胎盤の絨毛間腔に十分な血液が供給される。一方、HDP では、栄養膜細胞の子宮内浸潤・血管リモデリングが障害されることで、交感神経作用による血管収縮がおこり、胎盤循環血流量の低下が生じる。この代償として、母体血圧は上昇するが、胎盤の虚血・低酸素状態は、各種の炎症性サイトカインやフリーラジカルの産生を亢進し、免疫細胞の活性化や血管内皮細胞障害を誘導する。胎盤から全身へ波及する炎症因子は、妊娠高血圧腎症、HELLP 症候群、子癇などを合併させ、HDP 病態を重篤化させる。また、胎児への栄養・酸素の供給不足は、常位胎盤早期剥離、子宮内胎児発育遅延、胎児仮死などの障害を引き起こす。(図1)



臨床的に HDP は、絶対安静・栄養管理・降圧薬などの治療が施される。いくつかの炎症因子・血管新生因子・血圧制御因子が、HDP の発症・重篤化と相関性をもつことが報告されている。しかし、栄養膜細胞の子宮内浸潤・血管リモデリングが障害される分子機序は、未だ十分な解明に至っておらず、HDP の根本的な治療法・予防法は確立していない。

核内タンパクの HMGB1 (high mobility group box protein 1) は、自然免疫を活性化する自己物質 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) の代表的因子であり、敗血症の致死性メディエーターである。ヒト妊婦においても、HMGB1 の血中濃度や胎盤発現量の増加が、妊娠高血圧腎症の進展と相関することが報告されている。

研究代表者の属する研究室は、これまでに HMGB1 に対する結合分子として血漿高ヒスチジン糖タンパク (histidine-rich glycoprotein, HRG) を同定し、HRG が HMGB1 の血管新生作用を抑制することを報告した。さらに、HRG は、微小血栓形成や血管内皮細胞障害などの臓器不全に進展する急性炎症病態を改善する抗炎症因子であることも報告した。また、血漿 HRG は、健全ヒト妊娠時に減少することが知られており、近年、ヒト妊娠高血圧腎症の発症リスクが、血漿 HRG の過剰な減少と相関することが報告された。しかし、病態制御因子である HRG が、周産期の生理機能にどれだけ関与しているかについては、基礎研究に基づく解析がほとんどない。

2. 研究の目的

本研究は、健全周産期における HRG の動態、EVT の血管リモデリングが HRG に制御されている可能性に着目し、胎盤形成における HRG の生理的役割を解明することを目的とした。また、妊娠期の血漿 HRG の著しい欠乏が、HDP 発症の本質的原因であるという新規病態仮説を検証した。

3. 研究の方法

(1) 妊娠期における HRG クリアランスの機能亢進の解析

ヒト妊婦と同様に健全妊娠マウスにおいても血漿 HRG が減少することを確認し、血漿 HRG の妊娠期動態について解析した。血漿 HRG タンパクの代謝回転率を解析するために、精製血漿 HRG タンパクを未妊娠・妊娠期の健全マウスに尾静脈投与した後、尾静脈採血を経時的におこない、ウェスタンブロット法による HRG タンパクの生物学的半減期を評価した。また、未妊娠・妊娠期の健全マウスから血漿 (又は血清) を調整し、37°C 加温しながら経時的 HRG 分解能を評価した。健全妊娠マウスに対するプロテアーゼ阻害剤の投与や子宮除去手術によって、HRG クリアランスが亢進する機序について解析した。

(2) 妊娠 HRG 遺伝子欠損マウス (HRG KO) の胎盤形成異常、及び、HDP 様病態の評価

妊娠 18 日目の個体から血漿・子宮・胎盤・臍帯・胎児を採取した。胎盤の微小血管構造 (絨毛外栄養膜細胞・血管内皮細胞・血管平滑筋細胞の局在分布) を解析し、絨毛外栄養膜細胞の子宮内浸潤と血管リモデリングの異所性を評価した。胎盤の局所性炎症病態を評価するために、HMGB1、炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF- α)、血管新生因子 (VEGF, PlGF) の発現量を解析した。

(3) 妊娠 HRG KO マウスの HDP 様病態の改善の解析

HRG KO マウスの妊娠期表現型 (HDP 様病態) が、精製血漿 HRG (20 mg/kg) の投与によって改善するか検討した。当該マウスの血圧、各種の炎症関連因子に対する HRG 投与の影響を評価した。

4. 研究成果

健常マウスの血漿 HRG は、分子量が約 7 kDa 異なる 2 本のバンドとして存在していた。健常マウスの妊娠期において、HRG はヒト妊婦と同様に減少し、特に低分子 HRG よりも高分子 HRG が著しく減少していた。また、妊娠期の HRG タンパクの減少は、出産後に回復した。一方、妊娠期間を通して、肝 HRG 遺伝子の発現量は変化がなかった。妊娠期の高分子 HRG は、タンパクレベルでの代謝回転が亢進していると考えられた。実際、未妊娠マウスに比べて、妊娠マウスの HRG タンパクのクリアランスは非常に早く、生物学的半減期は 1/2 に減少していた。この妊娠期 HRG の減少は、血中プロテアーゼなどの液性因子ではなく、子宮組織 (おそらくは胎盤) に存在するマトリックスメタロプロテアーゼに依存していた (図 2)。これらの結果から、妊娠期の血漿 HRG タンパクの減少メカニズムを明らかとした。さらに、妊娠期は HRG の尿排泄量が亢進している可能性を示した。

HRG KO マウスは、野生型マウスと比べて、血中 HMGB1 量が恒常的に高値であった。妊娠 18 日目の HRG KO マウスの胎盤組織は、炎症関連因子 (IL-1 beta, TNF-alpha, iNOS) の発現量に変化がなかったが、血管新生因子 (VEGF, P1GF) の発現量に増加がみられた。また、胎盤過形成、及び、高血圧がみとめられた (図 3-4)。一般に HDP の発症は、トロホプラストの血管リモデリング障害による胎盤微小血管の収縮 (血流障害) が主要原因と考えられているが、妊娠 HRG KO マウスにおいてもトロホプラストの子宮内膜への浸潤能低下が認められた (図 5)。妊娠 HRG KO マウスへの精製 HRG タンパクの補充療法は、HMGB1 や血管新生因子の血漿濃度を改善させた。これらの結果から、妊娠期の HRG の減少は、生理的な胎盤形成の要因と考えられるが、過剰な HRG の減少は、胎盤微小血管の血流障害を引き起こし、母体の高血圧を発症させる可能性が示された。

HDP の病態は、「2 step theory」によって理解されている (図 6)。第 1 段階は、胎盤形成不全 (血管リモデリング障害) が起こる。虚血・低酸素状態による胎盤の組織障害は、胎盤の血管新生・血管拡張をさらに抑制し、胎盤循環血流量の低下を増悪させる。第 2 段階は、血管内皮細胞障害が起こる。胎盤への免疫細胞の浸潤・活性化も亢進する。胎盤で産生される炎症因子は、血液循環によって母体全身に波及し、他の末梢臓器や中枢組織においても血管内皮細胞障害を惹起する。HDP における母体の全身性炎症反応の亢進は、健常妊娠でもみられる現象である。このことから、「正常または異常」という対立的原因によって HDP が発症するのでなく、健常周産期で起こる生理的免疫活性が過剰亢進した状態が、HDP 病態であると考えられている。実際、糖尿病や高血圧、自己免疫疾患などを合併したヒト妊婦は、HDP の発症率が高い。これは妊娠前からの血管内皮細胞障害が、妊娠期の炎症負荷を増大させるためと思われる。

HDP における胎盤形成不全は、絨毛外栄養膜細胞 (EVT) の子宮内浸潤と血管リモデリングの障害が主要因と考えられるが、その機能障害が起こる原因は未だ明らかとなっていない。

自然免疫活性に起因する血管内皮細胞障害や血液凝固・線溶系活性において、HRG と HMGB1 は、全身性炎症病態の進行を制御する拮抗的因子である。一方、これらの血液・血管にみられる病態イベントは、周産期の胎盤形成・妊娠の維持においても重要な生理現象である。もし、組織・細胞傷害によって顕在化する病態制御因子の HRG と HMGB1 が、健常周産期の胎盤形成に生理調節因子として作用するならば、周産期生理学領域に新しい知見を提唱できる可能性がある。抗炎症因子ではなく、胎盤形成における生理因子としての血漿 HRG の機能解析は、世界的にみても本研究が先駆性の高い試みとなる。精製 HRG タンパクの補充療法が、HDP の新たな治療戦略となる可能性も期待できる。

本研究は、胎盤の形成・維持における血管新生の制御が、HRG と HMGB1 の生理的拮抗作用にあると考え、妊娠期における HRG と HMGB1 の調節異常が HDP 病態の本態であるという新規病態仮説を提唱している (図 7)。妊娠期の血漿 HRG の減少によって、胎盤では HMGB1 が相対的優位に作用して、胎盤形成 (血管新生) が誘導されると考える。この調節機構の破綻は、HMGB1 の過剰刺激による血管内皮細胞障害 (HDP 発症) を惹起するかもしれない。妊娠期は、母体のあらゆる生理機能が劇的に変化しながら、その恒常性を維持している。HRG と HMGB1 の生理作用の量的過不足が恒常性を破綻させるという発想は、独創的といえる。

HDP は、母体や胎児の生命予後に関わる周産期管理上の重要疾患である。重篤化した場合は、緊急の胎児娩出によって妊娠継続を終了させることもある。HDP の発症リスクが高い妊婦を早期に診断し、治療介入する医療を確立するためにも、HDP の発症機序を解明することは重要な研究課題といえる。

図2: 健常妊娠マウスにおける血漿HRGの減少は子宮(胎盤)MMPsのHRG分解によって起こる。

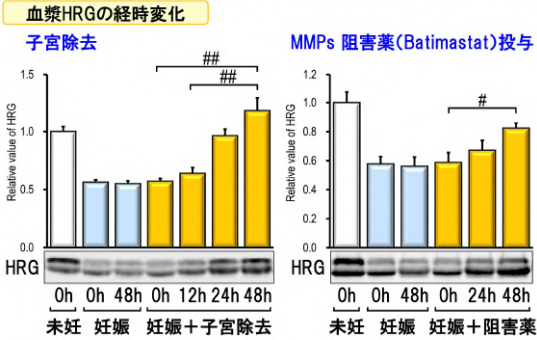


図3: 妊娠HRG KOマウスは高血圧、及び、高HMGB1血症を発症している。

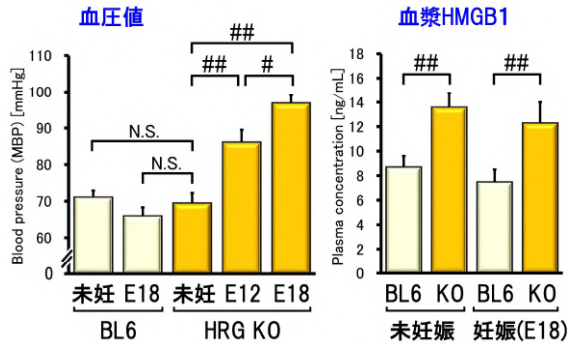


図4: 妊娠HRG KOマウスは胎盤過形成がみられる。

胎盤重量(妊娠18日目)

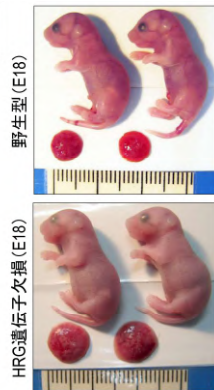
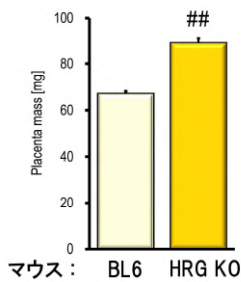


図5: HRG KOマウスの胎盤は血管リモデリング障害がある。

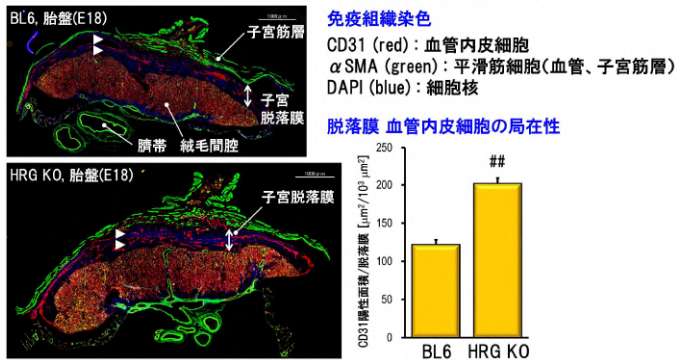


図6: Two step theory によるHDPの病態機序

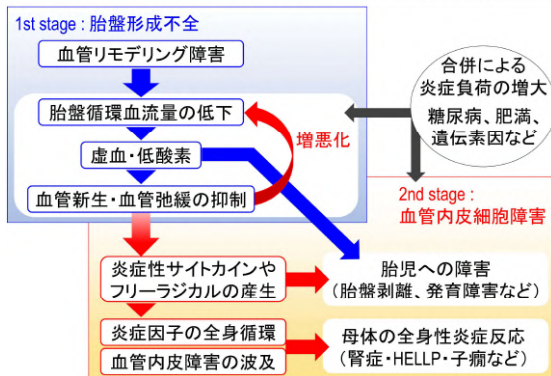
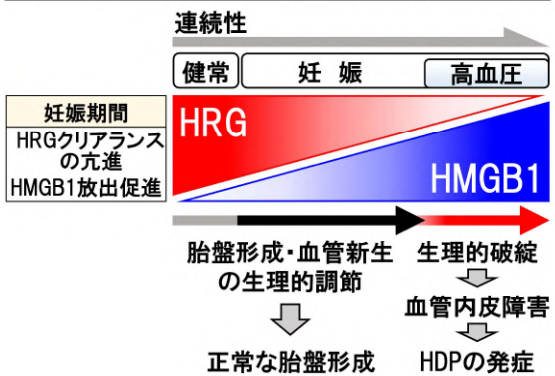


図7: 胎盤形成機序とHDP発症における新規病態仮説



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9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 4件）

1. 著者名 Hatayama K, Chen RH, Hanson J, Teshigawara K, Qiu J, Santoso A, Disdier C, Nakada S, Chen X, Nishibori M, Lim YP, Stonestreet BS.	4. 巻 35(3)
2. 論文標題 High-mobility group box-1 and inter-alpha inhibitor proteins: In vitro binding and co-localization in cerebral cortex after hypoxic-ischemic injury.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 e21399
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.202002109RR.	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 Takahashi Y, Wake H, Sakaguchi M, Yoshii Y, Teshigawara K, Wang D, Nishibori M.	4. 巻 206(4)
2. 論文標題 Histidine-Rich Glycoprotein Stimulates Human Neutrophil Phagocytosis and Prolongs Survival through CLEC1A.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Immunol.	6. 最初と最後の頁 737-750
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4049/jimmunol.2000817.	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 Yoshii Y, Wake H, Nishimura Y, Teshigawara K, Wang D, Nishibori M.	4. 巻 375(3)
2. 論文標題 An Evaluation of the Activity of Histidine-Rich Glycoprotein on Differentiated Neutrophil-Like Cells from Human Cell Lines.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Pharmacol Exp Ther.	6. 最初と最後の頁 406-413
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1124/jpet.120.000182.	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 Wake H, Takahashi Y, Yoshii Y, Gao S, Mori S, Wang D, Teshigawara K, Nishibori M.	4. 巻 54(8-9)
2. 論文標題 Histidine-rich glycoprotein possesses antioxidant activity through self-oxidation and inhibition of hydroxyl radical production via chelating divalent metal ions in Fenton's reaction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radic Res.	6. 最初と最後の頁 649-661
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/10715762.2020.1825703.	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 Watanabe M, Toyomura T, Tomiyama M, Wake H, Liu K, Teshigawara K, Takahashi H, Nishibori M, Mori S.	4. 巻 47(9)
2. 論文標題 Advanced glycation end products (AGEs) synergistically potentiated the proinflammatory action of lipopolysaccharide (LPS) and high mobility group box-1 (HMGB1) through their direct interactions.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Biol Rep.	6. 最初と最後の頁 7153-7159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-020-05783-y.	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 Wang Dengli, Liu Keyue, Fukuyasu Yusuke, Teshigawara Kiyoshi, Fu Li, Wake Hidenori, Ohtsuka Aiji, Nishibori Masahiro	4. 巻 9
2. 論文標題 HMGB1 Translocation in Neurons after Ischemic Insult: Subcellular Localization in Mitochondria and Peroxisomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 643-643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9030643.	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 Watanabe Masahiro, Toyomura Takao, Wake Hidenori, Liu Keyue, Teshigawara Kiyoshi, Takahashi Hideo, Nishibori Masahiro, Mori Shuji	4. 巻 67(2)
2. 論文標題 Differential contribution of possible pattern recognition receptors to advanced glycation end product-induced cellular responses in macrophage like RAW264.7 cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biotechnology and Applied Biochemistry	6. 最初と最後の頁 265-272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bab.1843	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 Nishimura Yoshito, Wake Hidenori, Teshigawara Kiyoshi, Wang Dengli, Sakaguchi Masakiyo, Otsuka Fumio, Nishibori Masahiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Histidine rich glycoprotein augments natural killer cell function by modulating PD 1 expression via CLEC 1B	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacology Research & Perspectives	6. 最初と最後の頁 e00481-e00481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prp2.481	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 Gao Shangze, Wake Hidenori, Gao Yuan, Wang Dengli, Mori Shuji, Liu Keyue, Teshigawara Kiyoshi, Takahashi Hideo, Nishibori Masahiro	4. 巻 176
2. 論文標題 Histidine rich glycoprotein ameliorates endothelial barrier dysfunction through regulation of NF- κ B and MAPK signal pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 2808-2824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.14711	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24件(うち招待講演 0件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Kiyoshi Teshigawara, Keyue Liu, Dengli Wang, Hidenori Wake, Shuji Mori, Hideo Kohka Takahashi, Masahiro Nishibori
2. 発表標題 Roles of histidine-rich glycoprotein in prevention of hypertensive disorders of pregnancy and in physiological placental development.
3. 学会等名 The 22nd World Congress of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 勅使川原匡、劉克約、王登莉、和氣秀徳、森秀治、高橋英夫、西堀正洋
2. 発表標題 マウス周産期における血漿高ヒスチジン糖タンパクの生理的動態解析
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 吉井 将哲、和氣 秀徳、勅使川原 匡、王 登莉、劉 克約、高橋 陽平、西堀 正洋
2. 発表標題 好中球様細胞におけるHistidine-Rich Glycoprotein(HRG)の効果
3. 学会等名 日本薬理学会(横浜、新型コロナのため誌上開催、2020年3月16日-18日)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 王 登莉、劉 克約、和氣 秀徳、勅使川原 匡、森 秀治、西堀 正洋
2. 発表標題 ラットの脳内出血および硬膜下出血に対する抗HMGB1抗体の治療効果
3. 学会等名 日本薬理学会（横浜、新型コロナのため誌上開催、2020年3月16日-18日）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高 寒棟、高 尚澤、和氣 秀徳、劉 克約、勅使川原 匡、森 秀治、西堀 正洋
2. 発表標題 LPS エンドトキシン血症マウスに対する抗酸化ストレス抗体の保護効果
3. 学会等名 日本薬理学会（横浜、新型コロナのため誌上開催、2020年3月16日-18日）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 陽平、和氣 秀徳、勅使川原 匡、Wang Dengli、吉井 将哲、西堀 正洋
2. 発表標題 HRGの作用により球状化した好中球の機能評価
3. 学会等名 日本薬理学会（横浜、新型コロナのため誌上開催、2020年3月16日-18日）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 勅使川原 匡、劉 克約、和氣 秀徳、王 登莉、森 秀治、高橋 英夫、西堀 正洋
2. 発表標題 胎盤形成と妊娠期高血圧における血漿高ヒスチジン糖タンパクの生理的役割の解析
3. 学会等名 日本薬理学会（横浜、新型コロナのため誌上開催、2020年3月16日-18日）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 和氣 秀徳、森 秀治、高橋 英夫、王 登莉、勅使川原 匡、西堀 正洋
2. 発表標題 高ヒスチジン糖タンパク質は敗血症病態下における好中球の状態を制御する
3. 学会等名 日本薬理学会（横浜、新型コロナのため誌上開催、2020年3月16日-18日）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊 政博、豊村 隆男、和氣 秀徳、劉 克約、勅使川原 匡、高橋 英夫、西堀 正洋、森 秀治
2. 発表標題 AGEs と炎症関連分子の共存が炎症反応に与える変化の検討
3. 学会等名 日本薬理学会近畿部会（大阪、2019年11月23日）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勅使川原 匡
2. 発表標題 マウス胎盤形成における血漿高ヒスチジン糖タンパクの生理的役割
3. 学会等名 第2回 中・四国薬理学懇話会（高知、2019年8月24日）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勅使川原 匡、劉 克約、和氣 秀徳、王 登莉、高橋 英夫、森 秀治、西堀 正洋
2. 発表標題 周産期における高ヒスチジン糖タンパク（HRG）の生理的役割の解析
3. 学会等名 日本薬理学会近畿部会（岐阜、2019年6月21日）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉井 将哲、和氣 秀徳、高橋 陽平、王 登莉、勅使川原 匡、西堀 正洋
2. 発表標題 好中球様細胞におけるHistidine-Rich Glycoprotein(HRG)の影響
3. 学会等名 日本薬理学会近畿部会（岐阜、2019年6月21日）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋陽平、和氣秀徳、吉井將哲、阪口政清、劉克約、勅使川原 匡、高橋英夫、森秀治、西堀正洋
2. 発表標題 HRGの作用により球状化したヒト好中球の貪食機能解析
3. 学会等名 日本薬理学会近畿部会（岐阜、2019年6月21日）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊 政博、豊村 隆男、和氣 秀徳、劉 克約、勅使川原 匡、高橋 英夫、西堀 正洋、森 秀治
2. 発表標題 炎症誘発活性を有する新規AGEs結合分子の同定
3. 学会等名 日本薬理学会近畿部会（岐阜、2019年6月21日）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北岡志保、友廣彩夏、請島慎也、劉克約、和氣秀徳、勅使川原 匡、西堀正洋、古屋敷智之
2. 発表標題 マウス反復社会挫折ストレスによる社会忌避行動の誘導におけるHMGB1の役割
3. 学会等名 日本薬理学会近畿部会（岐阜、2019年6月21日）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勅使川原 匡、劉 克約、和氣 秀徳、王 登莉、高橋 英夫、森 秀治、西堀 正洋
2. 発表標題 高ヒスチジン糖タンパク遺伝子欠損マウスにおける妊娠高血圧、及び、胎盤形成異常の解析
3. 学会等名 日本内分泌学会（仙台、2019年5月9日-11日）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森 秀治、渡邊 政博、和氣 秀徳、劉 克約、勅使川原 匡、高橋 英夫、西堀 正洋、豊村 隆男
2. 発表標題 終末糖化産物結合因子の探索研究とAGEs-RAGE結合遮断領域の同定
3. 学会等名 日本薬理学会（横浜、新型コロナのため誌上開催、2020年3月16日-18日）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森 秀治、渡邊 政博、和氣 秀徳、勅使川原 匡、劉 克約、高橋 英夫、西堀 正洋、豊村 隆男
2. 発表標題 AGEs結合因子の分子同定と炎症性サイトカイン発現応答への影響
3. 学会等名 日本分子生物学会年会（福岡、2019年12月3-6日）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 豊村 隆男、渡邊 政博、和氣 秀徳、勅使川原 匡、劉 克約、高橋 英夫、西堀 正洋、森 秀治
2. 発表標題 終末糖化産物による炎症応答と細胞増殖応答
3. 学会等名 日本分子生物学会年会（福岡、2019年12月3-6日）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuji Mori, Masahiro Watanabe, Hidenori Wake, Kiyoshi Teshigawara, Keyue Liu, Hideo Takahashi, Masahiro Nishibori, Takao Toyomura.
2. 発表標題 Advanced glycation end products interact with lactoferrin, and change the lactoferrin-stimulated proinflammatory cytokine response.
3. 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins Symposium (Okayama, JAPAN, Nov 06-08/2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Dengli Wang, Keyue Liu, Hidenori Wake, Kiyoshi Teshigawara, Shuji Mori, Masahiro Nishibori.
2. 発表標題 Anti-HMGB1 mAb therapy for intracerebral and subdural hemorrhage in rats.
3. 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins Symposium (Okayama, JAPAN, Nov 06-08/2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shangze Gao, Hidenori Wake, Sakaguchi Masakiyo, Dengli Wang, Shuji Mori, Keyue Liu, Kiyoshi Teshigawara, Yuan Gao, Hideo Takahashi, Masahiro Nishibori.
2. 発表標題 Histidine-rich glycoprotein inhibits high mobility group box 1-mediated pathway in vascular endothelial cells.
3. 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins Symposium (Okayama, JAPAN, Nov 06-08/2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiho Kitaoka, Ayaka Tomohiro, Shinya Ukeshima, Keyue Liu, Hidenori Wake, Kiyoshi Teshigawara, Masahiro Nishibori, Tomoyuki Furuyashiki.
2. 発表標題 Roles of innate immune molecules in repeated stress-induced neuronal and behavioral changes.
3. 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins Symposium (Okayama, JAPAN, Nov 06-08/2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yow-Pin Lim, Ray Chen, Barbara Stonestreet, Joseph Qiu, Andre Santoso, Kiyoshi Teshigawara, Masahiro Nishibori.
2. 発表標題 Circulating Inter-alpha Inhibitor proteins and DAMPs: interaction to 'DAMPening' systemic and neuro-inflammation.
3. 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins Symposium (Okayama, JAPAN, Nov 06-08/2019) (国際学会)
4. 発表年 2019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	西堀 正洋 (Nishibori Masahiro) (50135943)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・特命教授 (15301)	
研究分担者	和氣 秀徳 (Wake Hidenori) (60570520)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	
研究分担者	王 登莉 (Wang Dengli) (40815693)	岡山大学・医歯薬学域・助教 (15301)	
研究分担者	劉 克約 (Liu Keyue) (40432637)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・非常勤研究員 (15301)	削除：2020年3月30日

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