

令和 4 年 5 月 2 日現在

機関番号：15401
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2021
課題番号：19K16447
研究課題名（和文）薬剤性肺障害の防御を指向した抗がん剤による上皮間葉転換に特異的な制御機構の解明
研究課題名（英文）Investigation on anticancer drugs-induced epithelial-mesenchymal transition for development of preventive approach to drug-induced lung injury
研究代表者
川見 昌史（Kawami, Masashi）
広島大学・医系科学研究科（薬）・助教
研究者番号：20725775
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）： 抗がん剤は副作用として重篤な肺障害を誘発する場合があります。障害を受けた正常な肺胞上皮細胞が上皮間葉転換（EMT）を経て形質転換することが原因として考えられている。しかしながら、抗がん剤によるEMTの誘発機構に関する研究は乏しい。本研究では、抗がん剤誘発性EMTに特異的に関与する分子の特定を目的に研究を行った。

本研究の成果として、Nrf2、ITGA2およびp53といった複数の因子が抗がん剤メトトレキサートによるEMTに深く関与することを見出した。特にp53は、MTXによる抗がん効果には影響を及ぼさなかったことから、MTX誘発性EMTに特異的な因子として今後の展開が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた知見は、これまで不明であった薬物誘発性上皮間葉転換機構の一端を解明したものであり、肺線維症をはじめとした上皮間葉転換に関連する副作用の発症を予防しながら抗がん剤治療の継続が望める画期的な治療法の構築に資する有用な基礎的知見になると考えられる。

研究成果の概要（英文）： Chemotherapeutic drugs often induces serious lung diseases as a adverse drug reaction, which is triggered by epithelial-mesenchymal transition (EMT) in injured alveolar epithelial cells. However, few mechanistic studies focusing on the drug-induced EMT is performed. The present study aimed to clarify the molecules specifically involved in anticancer drug-induced EMT.

In this study, several factors such as Nrf2, ITGA2, and p53 were closely associated with EMT induced by methotrexate (MTX), a popular chemotherapeutic agent. In particular, p53 contributed to MTX-induced EMT, but not antitumor effects, which would provide a perspective that p53 may be a one of specific molecules specifically associated with MTX-induced EMT.

研究分野： 生物薬剤学、細胞生物学

キーワード： 薬剤性肺障害 上皮間葉転換 セルソーティング バイオインフォマティクス 抗がん剤 メトトレキサート p53

1. 研究開始当初の背景

薬剤性肺障害は、多岐にわたる種類の医薬品の副作用によって誘発される。その中でも抗がん剤による肺障害の報告が極めて多く、肺機能の異常による抗がん剤治療を中断せざるを得ない症例がしばしば報告されている。これは薬剤性肺障害を契機として、肺線維症や間質性肺炎などの重篤な転帰を辿る場合が多いためである。しかしながら、現在までに抗がん剤による肺障害に対して、有効な防御方法は確立されていない。

近年、肺線維症の病態は、障害を受けた肺胞上皮細胞が上皮間葉転換 (EMT) を介して筋線維芽細胞へとリクルートされることで、過剰な量の細胞外マトリックスの蓄積を招くことが明らかになってきた。すなわち、肺胞上皮細胞における EMT は肺の病態形成を防御するための標的となりうる可能性がある。さらに我々の研究グループの過去の検討において、メトトレキサート (MTX) やブレオマイシン (BLM) が肺胞上皮細胞 A549 において EMT を誘発することを報告している。これら情報を勘案すると、薬剤性肺障害、特に抗がん剤による肺障害において、EMT が肺の病態形成、ひいては症状の悪性化に寄与する可能性が考えられる。しかしながら、抗がん剤による EMT の誘発機構を分子レベルで解明した事例は乏しい。

EMT は現象論として 30 年以上前に発見されたが、種々の病態に関与すること、あるいはそれら分子メカニズムに着目された始めたのは最近であり、発展途上の学術分野である。薬物誘発性 EMT に関する情報が乏しいことに加えて、抗がん剤など医薬品の主効果と比較しながら EMT 機構の解明を目指すことはこれまでも例がなく、当該分野に新たな学術的価値を見出すべく本研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究では、薬剤性肺障害と関連が深い抗がん剤による EMT の誘発機構の解明を目的としている。具体的に、抗がん剤は多岐に渡る効果を有すると推測されるが、その中で EMT に特異的に関与する因子を見出すことを最終的な目標とする。本目的を達成するために以下の段階的な目標を設定した。

- ① EMT の指標を用いて、EMT 細胞と非 EMT 細胞をそれぞれ評価する手法を確立する
- ② 薬理効果の異なる複数の EMT 誘発性抗がん剤を用いて、それらによる網羅的な遺伝子発現変動を RNA-seq を用いて解析後、共通して変動する因子を抽出し、バイオインフォマティクスを用いた手法により EMT に特異的な因子やシグナル伝達経路の候補を抽出する
- ③ 抽出した候補因子のノックダウンを用いて、当該因子の EMT への寄与および特異性 (抗がん効果など、EMT 以外に影響するか否か) を評価する

3. 研究の方法

すべての検討はヒト由来肺胞上皮細胞株 A549 を用いて行った。

(1) クローン細胞を用いた EMT 細胞と非 EMT 細胞の特性解析—①の目的と関連

限界希釈法により細胞 1 つ 1 つをクローニングし、各クローン細胞に対して抗がん剤であるメトトレキサート (MTX) を処置し、EMT の指標である α -smooth muscle actin (α -SMA) の mRNA 発現と抗がん効果の指標であるアポトーシスの相関関係について検討した。mRNA 発現は real-time PCR 法を用いて評価し、アポトーシスは細胞表面にフリップフロップされるホスファチジルセリンをフローサイトメーターで検出することで評価した。相関分析はウィルコクソンの順位和検定を用いた。

(2) Integrin α 2 (ITGA2) を指標とした EMT 細胞と非 EMT 細胞の分取法の確立—①の目的と関連

過去のマイクロアレイ解析結果から EMT と相関の高い遺伝子として見出していた ITGA2 を指標にした EMT 細胞と非 EMT 細胞の分取法の確立を目的として、PerCP/Cyanine5.5 標識抗 ITGA2 抗体を MTX 処置後の細胞と反応させ、セルソーターを用いて当該抗体の蛍光強度に応じた分取条件の検討を行った。分取後の細胞から total RNA を抽出し、EMT の指標となる α -SMA などの関連遺伝子発現レベルを real-time PCR 法によって解析した。

(3) RNA-seq を用いた網羅的遺伝子発現解析を基盤とした薬物誘発性 EMT に特異的な因子の特定—②の目的と関連

EMT 誘発性抗がん剤である BLM と MTX 処置細胞から total RNA サンプルを抽出し、cDNA ライブラリーを調製し、その後次世代シーケンズによって得られた網羅的なトランスクリプトームの発現レベルを解析した。また、BLM および MTX によって共通して変動した遺伝子セットを抽出し、それら遺伝子セットを用いたバイオインフォマティクス解析を DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) を用いて行った。

(4) MTX 誘発性 EMT に及ぼす Nrf2 の影響解析—③の目的と関連

(2) の手法より MTX 誘発性 EMT に Nrf2 活性の低下を介した抗酸化作用の減弱が関与する可能性が考えられたことから、A549 細胞において siNrf2 を導入し、Nrf2 をノックダウンした後、MTX を処置することで EMT 形質の変動が抑制されるか否かについて検討した。EMT の指標となる α -SMA などの関連遺伝子発現レベルを real-time PCR 法によって解析した。

(5) MTX 誘発性 EMT に及ぼす ITGA2 の影響解析—③の目的と関連

(2) の手法より MTX 誘発性 EMT に ITGA2 が関与する可能性が考えられたことから、A549 細胞において、MTX による EMT の誘発に及ぼす ITGA2 阻害剤の影響について検討した。EMT の指標となる α -SMA などの関連遺伝子発現レベルを real-time PCR 法によって解析した。

(6) MTX 誘発性 EMT に及ぼす p53 の影響解析—③の目的と関連

(2) の手法より MTX 誘発性 EMT に p53 が関与する可能性が考えられたことから、A549 細胞において、MTX による EMT の誘発に及ぼす p53 ノックダウンの影響について検討した。EMT の指標となる α -SMA などの関連遺伝子発現レベルを real-time PCR 法によって解析した。また EMT のみならず、抗がん効果の指標である細胞周期の停止やアポトーシスに及ぼす p53 の影響についても検討した。細胞周期の停止は核にインターカレートする propidium iodide (PI) をフローサイトメーターにより検出することで評価した。アポトーシスは細胞表面にフリップフロップされるホスファチジルセリンをフローサイトメーターで検出することで評価した。

4. 研究成果

4. 1. EMT 細胞と非 EMT 細胞の分取法の確立

4. 1. 1. クローン細胞を用いた細胞個々の特性に着目した EMT 細胞と非 EMT 細胞の比較

A549 細胞などの株化細胞は継代を行うたびにその形質が変化するものと考えられ、すなわち様々な個々の特性を持った細胞集団とみなすことができる。そこで、A549 細胞を限界希釈法により単一細胞からクローニングを行い、35 種類のクローン細胞を作出した。これら細胞に EMT 誘発性抗がん剤である MTX を処置して、EMT の指標である α -SMA の mRNA 発現レベルの変動と抗がん効果の指標であるアポトーシスのレベルの相関分析を行った。その結果、図 1 で示すように、 α -SMA の発現レベルとアポトーシスの誘発の程度には相関関係は認められなかった。

また、アポトーシス関連遺伝子 (BBC3, FAS) も α -SMA と相関しなかった (data not shown) ことから、MTX によるアポトーシスと EMT は別々に生じている可能性が示唆された。一方、がん抑制因子である p53 によって転写制御される p21 の mRNA 発現は α -SMA の mRNA 発現と極めて良好に相関した (図 2)。従って、MTX 誘発性 EMT は p53/p21 経路と深く関与する可能性が示唆された。これら成果は、Ojima et al. Toxicol Res, 2021 にて発表することができた。

4. 1. 2. ITGA2 を指標にした細胞分取法の確立と分取した細胞における EMT の評価

当研究室では、以前行ったマイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現変動解析結果から、ITGA2 が薬物誘発性 EMT に関与する可能性を明らかにしていた。ITGA2 は細胞膜上に存在する膜タンパク質であり、構成アミノ酸の細胞外ドメインを認識する抗体を用いることで、細胞膜透過処理が不必要、すなわちインタクトな状態で検出することが可能である。そこで、MTX を処置した細胞を蛍光プローブ標識抗体と反応させ、セルソーターで検出したところ、MTX 処置細胞において ITGA2 の発現量が顕著に増加する可能性が明らかになった (図 3A)。無処置 (Cont.) および MTX 処置細胞群での ITGA2 発現量が高いあるいは低い細胞群をそれぞれ ITGA2-H、ITGA2-L と定義し、セルソーティングによって細胞分取した後、各画分から抽出した total RNA を用いて real-time PCR を行った。その結果、

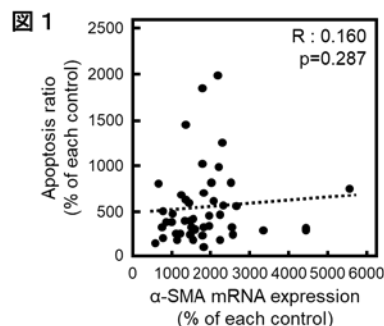


図 1 MTXを処置したクローン細胞における α -SMA の mRNA 発現レベルとアポトーシスの誘発の相関図

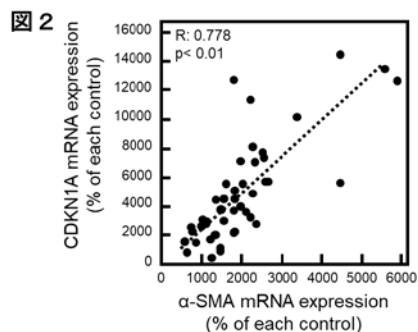
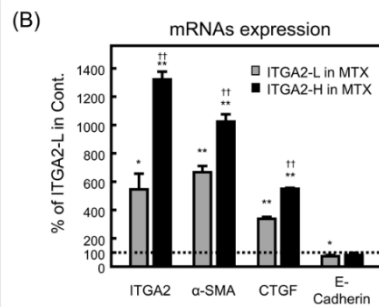
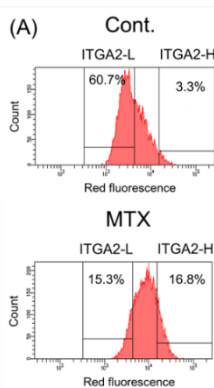


図 2 MTXを処置したクローン細胞における α -SMA と p21 の mRNA 発現レベルの相関図

図 3



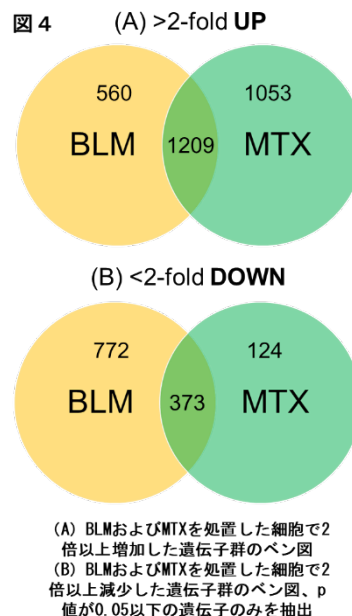
(A) MTXを処置したA549細胞表面上のITGA2の発現レベルのヒストグラムとリージョン設定 (ITGA2-Low (L), ITGA2-High (H)) (B) 未処置群のITGA2-Lに対する各遺伝子発現変動、*p<0.05, **p<0.01, vs ITGA2-L in Cont., ††p<0.01, vs ITGA2-L in MTX

その結果、

MTX 処置群内において、ITGA2 の mRNA 発現は ITGA-2-L と比べて ITGA2-H で高かったことから、ITGA2 の細胞膜発現量に応じて分取できていることを確認した。さらに、EMT マーカーである α -SMA と CTGF の mRNA 発現が ITGA2-H で高かったことから、ITGA2 の細胞膜発現が高い細胞ほど、MTX による EMT が亢進している可能性が明らかになった。このことは、同じ薬物処置内で EMT への感受性が異なる細胞群が存在することを示した初めての知見である。

4. 2. RNA-seq を用いた網羅的遺伝子発現解析を基盤とした薬物誘発性 EMT に特異的な因子の特定

薬物誘発性 EMT に特異的な因子を特定するため、EMT 誘発性薬物である BLM と MTX を処置した細胞から抽出した total RNA を用いて、RNA-seq 解析を行った。得られた網羅的な遺伝子発現変動解析から、BLM と MTX に共通して 2 倍以上増加あるいは減少する遺伝子セットをそれぞれ抽出した (図 4)。それら遺伝子セットを KEGG Pathway データベースを用いて解析したところ、増加した遺伝子セットでは、p53 経路に関連する遺伝子が統計的に有意に含まれていることが明らかになった。一方、両薬物に共通して減少した遺伝子セットでは、細胞周期の停止に関連する遺伝子が統計的に有意に含まれていた。すなわち、両薬物によって減少した遺伝子セットは、両薬物の抗がん効果を示している可能性が示唆された。逆に、上記で p53 はアポトーシスなどの抗がん効果とは別である可能性を明らかにしていることから、p53 経路が両薬物による EMT に共通して関与する可能性が示唆された。本検討は、抗がん効果と EMT と密接に関連するであろう p53 経路が異なる遺伝子セットで定義できることを示した初めての知見である。

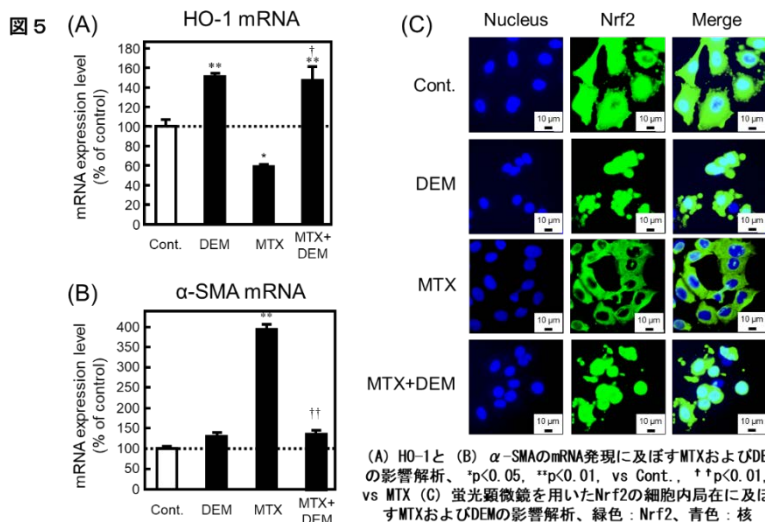


4. 3. RNA-seq を用いた網羅的遺伝子発現解析を基盤とした薬物誘発性 EMT に特異的な因子の特定

4. 2 の網羅的な遺伝子発現変動解析の検討から、薬物誘発性 EMT に共通する複数の候補因子を挙げることができたので、それら因子の直接的な関与について、それぞれの siRNA を作成し検討を行った。

4. 3. 1. 薬物誘発性 EMT に及ぼす Nrf2 の影響解析

4. 2 で行った RNA-seq 解析から、両薬物によって Nrf2 抑制因子である Keap1 の遺伝子発現が上昇し、Nrf2 の転写標的因子である HO-1, GCLC, および NQO1 の遺伝子発現が低下した。従って、薬物誘発性 EMT には、Nrf2 の転写活性の低下が関与する可能性が考えられた。そこで、まず MTX による EMT の誘発に Nrf2 がどのように関与しているかについて明らかにするため、Nrf2 活性化剤である diethyl malate (DEM) を用いて検討を行った。



その結果、DEM は Nrf2 の転写標的である HO-1 の mRNA 発現を有意に増加させ、さらに MTX によって減少した HO-1 の mRNA 発現レベルを回復させた (図 5 A, B) ことから、Nrf2 の活性低下が MTX 誘発性 EMT に重要である可能性が示唆された。また、DEM が MTX による Nrf2 の核内移行の抑制をキャンセルしたことから、MTX による Nrf2 の低下は、Nrf2 の核内移行の抑制に基づくものであることも明らかになった (図 5 C)。

そこで、細胞の形質に及ぼす Nrf2 の siRNA の導入の影響についても検討を行ったところ、Nrf2 のタンパク質発現は当該 siRNA によって顕著に減少した (図 6 A)。また、siRNA 導入群では、MTX あるいは DEM の処置に関わらず、常に HO-1 の活性が低下していたことから、MTX および DEM 処置中は Nrf2 の機能がいずれの処置群でも低下していることが明らかになった (図 6 B)。そこで EMT の指標である α -SMA についても検討を行ったところ、siNrf2 導入群において、siNrf2 単独で α -SMA の mRNA 発現を上昇させたことに加えて、MTX を処置しても、siRNA 単独群と比較してそれ以上 α -SMA の発現レベルの上昇は認められなかった (図 6 C)。従って、MTX 誘発性 EMT において、Nrf2 の活性低下が直接的に関与する可能性を初めて明らかにした。本知見は、2022 年 5 月現在論文投稿の Revise 作業中である。

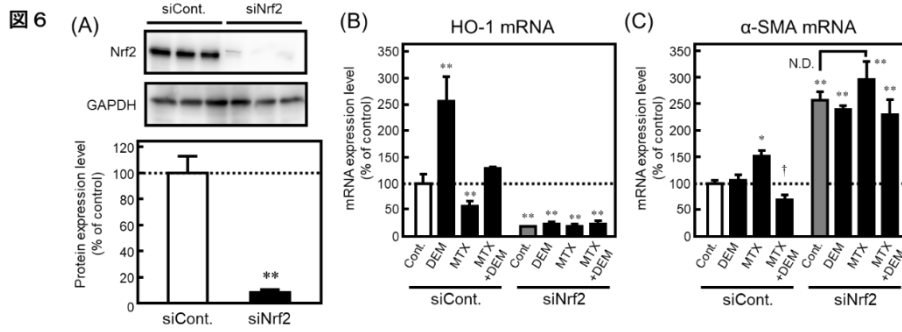


図6 (A) Nrf2のタンパク質発現に及ぼすsiRNA導入の影響解析、** $p < 0.01$, vs siCont. (B) HO-1および (C) α -SMAのmRNA発現に及ぼすsiNrf2, MTXおよびDEMの影響解析、* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, vs Cont., † $p < 0.05$, †† $p < 0.01$, vs MTX.

4. 3. 2. 薬物誘発性 EMT に及ぼす ITGA2 の影響解析

4. 1. 2 で既述の通り、ITGA2の細胞膜上の発現はMTXによるEMTと強く連関する。そこで、ITGA2の合成を阻害する低分子化合物であるE78を用いて、MTX誘発性EMTに及ぼすE78の影響について解析を行った。その結果、E78によってMTXによるEMTマーカーの変動(α -SMAの増加およびE-cadherinの減少)が抑制された(図7)。従って、ITGA2はMTX誘発性EMTに関与する可能性が示された。本知見は、Kawami et al., Toxicolo Res, 2022においても報告した。

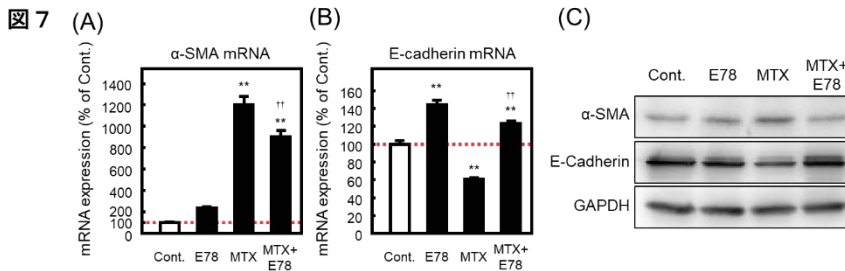


図7 (A) α -SMA (B) E-cadherinのmRNA発現に及ぼすMTXおよびE78の影響解析、** $p < 0.01$, vs Cont., †† $p < 0.01$, vs MTX. (C) α -SMAおよびE-cadherinのタンパク質発現に及ぼすMTXおよびE78の影響解析

4. 3. 3. 薬物誘発性 EMT に及ぼす p53 経路の影響解析

MTX誘発性EMTに及ぼすsip53の影響について検討を行った。sip53の配列は3種類用意し、これは先端モデル動物支援プラットフォームの分子プロファイリング支援班より設計・提供いただいたものであり、ここに深謝申し上げる。これら3種類のsip53をA549細胞に導入したところ、いずれの配列のsiRNAも顕著にp53のタンパク質発現を抑制し(図8A)、さらにp53の転写標的であるp21のmRNA発現も抑制した(図8B)。また、これらsip53を導入した細胞群において、MTXによる α -SMAの発現上昇の程度が抑制された(図8C)ことから、p53はMTX誘発性EMTに極めて重要な役割を担っている可能性が明らかになった。

さらに、MTXによる抗がん効果に対するsip53の影響についても検討を行ったところ、興味深いことにsip53はMTXによる細胞周期の停止あるいはアポトーシスの誘発に対して、影響を示さなかった(data not shown)。従って、4. 2で考察したように、p53は抗がん剤の抗がん効果ではなく、EMTの誘発に特異的に関与する可能性が示され、薬物誘発性EMTに特異的に関与する因子としてp53が考えられる可能性が示唆された。

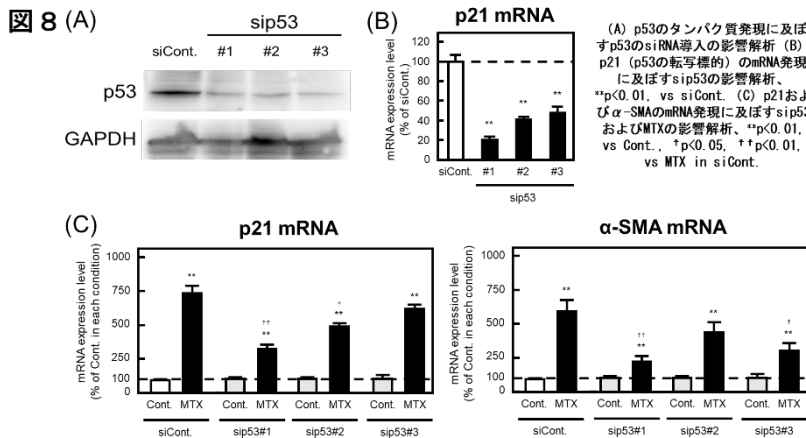


図8 (A) p53のタンパク質発現に及ぼすsip53のsiRNA導入の影響解析 (B) p21 (p53の転写標的)のmRNA発現に及ぼすsip53の影響解析、** $p < 0.01$, vs siCont. (C) p21および α -SMAのmRNA発現に及ぼすsip53およびMTXの影響解析、** $p < 0.01$, vs Cont., * $p < 0.05$, †† $p < 0.01$, vs MTX in siCont.

以上の結果から、薬物誘発性EMTにおいて特異的に関与するであろう複数の因子を見出すことができた。特に、p53がMTXの抗がん効果に影響を及ぼさず、一方でEMTの誘発には干渉することを実証したこれら知見は、これまで不明であった薬物誘発性EMT機構の一端を解明したものであり、肺線維症をはじめとしたEMTに関連する副作用の発症を予防しながら抗がん剤治療の継続が望める画期的な治療法の構築に資する有用な基礎的知見になると考えられる。

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 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ojima Takamichi, Kawami Masashi, Yumoto Ryoko, Takano Mikiyohisa	4. 巻 -
2. 論文標題 Differential mechanisms underlying methotrexate-induced cell death and epithelial-mesenchymal transition in A549 cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxicological Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s43188-020-00067-w	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 Konaka Takashi, Kawami Masashi, Yamamoto Ayano, Yumoto Ryoko, Takano Mikiyohisa	4. 巻 23
2. 論文標題 miR-484: A Possible Indicator of Drug-Induced Pulmonary Fibrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 486 ~ 495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18433/jpps31448	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 Takano Mikiyohisa, Deguchi Junya, Senoo Shunsuke, Izumi Miho, Kawami Masashi, Yumoto Ryoko	4. 巻 35
2. 論文標題 Suppressive effect of quercetin against bleomycin-induced epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 522 ~ 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2020.08.001	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 Yamamoto A, Kawami M, Konaka T, Takenaka S, Yumoto R, Takano M	4. 巻 22
2. 論文標題 Anticancer Drug-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition via p53/miR-34a Axis in A549/ABCA3 Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pharm Pharm Sci	6. 最初と最後の頁 516-524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18433/jpps30660	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 Kawami M	4. 巻 140
2. 論文標題 Investigation of Drug-induced Lung Injury for the Development of a Novel Therapeutic Approach	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Yakugaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 15-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.19-00133	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 Yamagami Y, Kawami M, Ojima T, Futatsugi S, Yumoto R, Takano M	4. 巻 525
2. 論文標題 Role of Plasminogen Activator inhibitor-1 in Methotrexate-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Alveolar Epithelial A549 Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 543-548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.131	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 Kawami Masashi, Takenaka Shinnosuke, Akai Mizuki, Yumoto Ryoko, Takano Mikiyusa	4. 巻 11
2. 論文標題 Characterization of miR-34a-Induced Epithelial?Mesenchymal Transition in Non-Small Lung Cancer Cells Focusing on p53	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1853 ~ 1853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11121853	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 Kawami Masashi, Ojima Takamichi, Yumoto Ryoko, Takano Mikiyusa	4. 巻 46
2. 論文標題 Role of integrin 2 in methotrexate-induced epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial A549 cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Toxicological Research	6. 最初と最後の頁 1861 ~ 1865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s43188-022-00127-3	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 KAWAMI MASASHI、YUMOTO RYOKO、TAKANO MIKIHISA	4. 巻 46
2. 論文標題 Preventive approach against drug-induced pulmonary fibrosis through the suppression of epithelial-mesenchymal transition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BIOCELL	6. 最初と最後の頁 1861 ~ 1865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32604/BIOCELL.2022.019667	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16件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 普久原梨紗、湯元良子、川見昌史、高野幹久
2. 発表標題 メトトレキサート誘発性上皮間葉転換におけるITGA2の関与
3. 学会等名 第59回日本薬学会・日本薬剤師学会・日本病院薬剤師学会 中国四国学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sorahito Futatsugi, Ryoko Yumoto, Masashi Kawami, Mikihiisa Takano
2. 発表標題 RELATIONSHIP BETWEEN ABEMACICLIB-INDUCED CYTOTOXICITY AND EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION IN A549 CELLS
3. 学会等名 日本薬物動態学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miho izumi, Shunsuke Senoh, Masashi Kawami, Ryoko Yumoto, Mikihiisa Takano
2. 発表標題 ROLE OF HIGH GLUCOSE AND ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS IN INDUCING EPITHELIAL-MESENCHYMAL-TRANSITION IN ALVEOLAR EPITHELIAL CELLS
3. 学会等名 日本薬物動態学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本多未来一、川見昌史、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 肺胞上皮におけるメトトレキサート誘発性上皮間葉転換とNrf2の関連解析
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川見昌史、妹尾俊祐、山上洋平、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 肺胞上皮細胞における薬物誘発性上皮間葉転換を抑制する化合物の探索とその特性解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川見昌史、山上洋平、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 メトトレキサート誘発性上皮間葉転換に及ぼすPAI-1の影響解析
3. 学会等名 第11回日本RNAi研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masashi Kawami, Ryoko Yumoto, Mikihisa Takano
2. 発表標題 Potent inhibitory effect of vandetanib on methotrexate-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in alveolar epithelial A549 cells
3. 学会等名 2019AAPS PharmSci360 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masashi Kawami, Ryoko Yumoto, Mikihiisa Takano
2. 発表標題 Suppressive effect of vandetanib on drug-induced epithelial-mesenchymal transition via inhibition of p53 pathway
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小島崇路、湯元良子、川見昌史、高野幹久
2. 発表標題 A549細胞におけるメトトレキサート誘発性上皮間葉転換とアポトーシスの関連解析
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本多未来一、原拓也、湯元良子、川見昌史、高野幹久
2. 発表標題 肺胞上皮細胞の上皮系および間葉系形質に及ぼすNrf2の影響解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 嘉手苅佑史、小中崇史、竹中慎之介、赤井美月、川見昌史、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 薬剤性肺障害に対するバイオマーカーの探索を指向した肺障害モデルラットにおけるmiRNAの変動解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉盛智世、二木空人、湯元良子、川見昌史、高野幹久
2. 発表標題 肺胞上皮細胞A549におけるアベマシクリブ誘発性上皮間葉転換機構の解明
3. 学会等名 第60回日本薬学会・日本薬剤師学会・日本病院薬剤師学会 中国四国学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤井美月、竹中慎之介、川見昌史、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 ヒト肺胞上皮A549/ABCA3細胞におけるmiR-34aによる上皮間葉転換機構の解明
3. 学会等名 第60回日本薬学会・日本薬剤師学会・日本病院薬剤師学会 中国四国学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuri Kadekaru, Takashi Konaka, Shinnosule Takenaka, Mizuki Akai, Masashi Kawami, Ryoko Yumoto, Mikihisa Takano
2. 発表標題 In vitro and in vivo studies on involvement of miR-222 in epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells
3. 学会等名 日本薬物動態学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川見昌史、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 抗がん剤による抗がん効果および上皮間葉転換におけるp53の役割解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤井美月、竹中慎之介、川見昌史、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 p53に着目した非小細胞肺癌細胞株におけるmiR-34a誘発性上皮間葉転換
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022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

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