

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：32305

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16010

研究課題名（和文）機械刺激受容によるマクロファージ機能制御とプリン作動性シグナルの役割の検討

研究課題名（英文）Role of purinergic signaling on macrophage function induced by stretch-mediated mechanical stimulation.

研究代表者

伊藤 政明 (ito, masaaki)

高崎健康福祉大学・薬学部・准教授

研究者番号：30438759

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）：マクロファージは免疫担当細胞として、炎症を背景とする様々な疾患に関与している。本研究は、マクロファージ機能における進展刺激の影響を解析した。進展刺激負荷は細胞外にアデノシン三リン酸（ATP）などのヌクレオチドを分泌させ、単球走化性促進因子（MCP-1）などのケモカインの産生を促進した。この応答にはヌクレオチド受容体のP2Y6が関与しており、細胞内ではリン酸化酵素ERKの活性化が寄与していることが示唆された。本研究結果から、マクロファージは心臓や肺あるいは腸などで進展刺激を感知すると活性化されてさらに炎症応答を増強し、炎症病態の形成に関与する可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、我々の健康維持や疾患に物理的な力による調節が深く関わっていることが示唆されている。本研究では免疫担当細胞の一つであるマクロファージに焦点を当て心臓や肺、腸などの組織で受容する機械的な刺激の影響を検討した。マクロファージは、機械的刺激的負荷に応じて炎症性サイトカインや白血球遊走因子の発現を上昇させ炎症応答を促進する可能性が明らかとなった。本研究結果は、マクロファージがダイナミックな機械的刺激を受容する組織における病態、すなわち動脈硬化や肺や腸の炎症、心筋梗塞などのような病態の理解と新たな治療戦略の提示につながると期待される。

研究成果の概要（英文）：Macrophages, immune cells, are involved in a variety of inflammatory diseases. This study analyzed the effects of mechanical stretch stimulus on macrophage function. Mechanical stretch loading on macrophages resulted in the secretion of extracellular nucleotides such as adenosine triphosphate (ATP) and increased gene expression levels of chemokines such as monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in a P2Y6 receptor-dependent manner, which is one of the nucleotide receptors. In addition, the activation of protein kinases such as ERK and p38 was observed in the cells upon mechanical stress load. In particular, the activation of the ERK pathway was involved in the increased gene expression and protein production of MCP-1. These findings suggest that macrophages may be activated when they sense mechanical stress in the heart, lungs, or intestine, and may promote inflammatory responses and contribute to pathogenesis.

研究分野：薬理学

キーワード：マクロファージ 機械的進展刺激 プリン作動性シグナル MCP-1 P2Y6受容体

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 虚血性心疾患や脳血管疾患による死亡率は全体の 30%を占め、この原因は共通して動脈硬化による血管障害であると考えられている。動脈硬化症の発症・進展の基盤病態として近年、全身の軽度の炎症反応が重要であると認識されるようになってきた。炎症反応に関わる免疫細胞のうち、マクロファージはその食作用により殺菌、抗体の産生のための抗原提示を行うなど、重要な恒常性維持機構の一角を担っている。一方、マクロファージ機能の異常は慢性的な炎症の原因となり動脈硬化の進展はもとより、耐糖能異常、腫瘍の形成・転移など多くの病気に関わっている。したがって、マクロファージの機能を制御することは、これらの疾患治療とともにホメオスタシスの維持に非常に重要である。

(2) 炎症巣では、侵害刺激により各種ケミカルメディエーターが遊離するとともに組織より大量のアデノシン三リン酸 (ATP) 分子が放出される。ATP や UTP をはじめとする細胞外ヌクレオチドは多様なプリン受容体を介して様々な生理応答を引き起こすと考えられている。我々は、機械刺激などにより組織から遊離する ATP や UDP などのプリン化合物がマクロファージの応答性を制御するという仮説を立て研究を進めてきた。これまでに、マクロファージに高発現する P2Y<sub>6</sub> 受容体は細胞外 UDP を特異的に認識し活性化して炎症応答を促進すること、細胞内リン脂質構成の変化が P2Y<sub>6</sub> 受容体のシグナル伝達に大きく影響すること、主要な炎症性メディエーターであるプロスタグランジン E<sub>2</sub> と P2Y<sub>6</sub> 受容体が相互作用することでマクロファージ機能を調節していることを明らかにしている。さらに、ヒト P2Y<sub>6</sub> 受容体の機能を選択的に阻害あるいは活性化する低分子化合物を複数見出している。P2Y<sub>6</sub> 受容体は、UDP をリガンドとする単なる Gq 蛋白質共役受容体というだけでなく、細胞のストレッチ (進展刺激) による活性化や他の受容体とのダイマー形成によるシグナル調節を担う興味深い性質を示す。

(3) 近年、免疫細胞の機械的刺激感知が自然免疫応答に重要な役割を果たすことが示された。マクロファージは免疫担当細胞として気管支や肺胞、消化管などにも広く分布し、肺の伸展や腸の蠕動運動および外界の浸透圧変化によって機械的な刺激を常に受容しているが、その機能に対する影響は明らかにされていない。一方、細胞外ヌクレオチドは機械的刺激の他、シェアストレスや炎症を伴う病巣において遊離されることが示唆されているが、その役割は受容体遺伝子ノックアウト動物や薬理的阻害剤を用いて間接的に証明されている事が多く、遊離した細胞外ヌクレオチドを検出して病態生理学的な関連性を直接証明している報告は少ない。ATP はルシフェリンによる発光法で高感度に測定することが可能であるが、ウリジンヌクレオチド系化合物の測定は紫外検出が主であり、感度が低いことが原因として挙げられる。

### 2. 研究の目的

近年、我々の健康維持や疾患に物理的な力による調節が深く関わっていることが示唆されている。本研究では、マクロファージに機械的進展刺激を負荷した際の機能変化をサイトカインやケモカインの産生について検討する。同時に、細胞外ヌクレオチドの挙動変化を検討すると共に、機械刺激が P2Y<sub>6</sub> 受容体を介してマクロファージの機能制御に関与する可能性を検討する。これらの取り組みにより、機械的刺激の観点からマクロファージ機能制御の機構を明らかにし、今後益々増加するであろう虚血性脳・心疾患などの血管病に対して、病因の解明ならびに新しい予防・治療の道を切り開く治療戦略の基盤を提示する。

### 3. 研究の方法

マクロファージ細胞機能に対する機械的進展刺激の影響を検討した。マクロファージ細胞株である J774.2 細胞や RAW264.7 細胞をシリコンチャンバーに播種し機械的進展や浸透圧変化による刺激を負荷した。機械的刺激負荷により培養上清中に遊離する細胞外ヌクレオチドの検出は、ATP はルシフェリン-ルシフェラーゼアッセイにより、ADP や UTP、UDP はバイオアッセイ系を用いて検出した。バイオアッセイは細胞外ヌクレオチドに特異的に応答する各種 P2Y 受容体を発現させたグリア細胞株を構築し、それらを用いて細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度変化をモニターすることで行った。また進展刺激に対するマクロファージ機能の主な変化はサイトカインやケモカインの産生を指標に RT-PCR や ELISA 法により評価した。機械的刺激による機能変化に対する責任受容体やシグナル伝達機構について薬理的に検討するとともに、siRNA を用いた受容体ノックダウン実験や、ウエスタンブロットティングによる細胞内リン酸化酵素の活性変動の検出を含めて解析した。

#### 4. 研究成果

本研究では、マクロファージの伸展刺激に対するサイトカインやケモカインを含む炎症関連因子の遺伝子発現やタンパク質分泌、またそれらに対する細胞外ヌクレオチドシグナルの影響を P2Y<sub>6</sub> 受容体を中心に解析した。

(1) 培養マクロファージである RAW264.7 (RAW 細胞) や J774.2 細胞をシリコンチャンパーに播種して伸展刺激 (10~20%進展を 60 回/分) すると刺激強度依存的に 5~10 分をピークとして ATP が培養上清に検出された (図 1A, B)。同上清中における ADP や UDP の検出するため ADP の P2Y<sub>1</sub> 受容体あるいは UDP の P2Y<sub>6</sub> 受容体を発現する細胞を用いたバイオアッセイ (Ca<sup>2+</sup>アッセイ) を試みた結果、ADP の放出も確認されたが、UDP は検出できなかった (図 1C)。マウスの腹腔より採取したマクロファージにおいても進展刺激により細胞外 ATP の増加が確認された。また、RAW 細胞を低張液に暴露する浸透圧刺激によっても細胞外 ATP の増加が確認された。

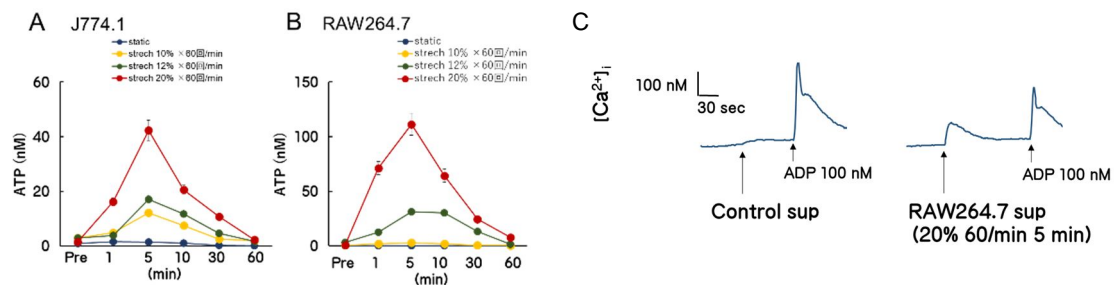


図 1. 進展刺激負荷による細胞外ヌクレオチドの放出

(2) 伸展刺激を負荷した RAW 細胞では、IL-1 や TNF- $\alpha$ 、単球走化性因子 (MCP-1)、COX-2 などの遺伝子発現レベルおよび MCP-1 の分泌が上昇した。そこで、伸展刺激によって細胞外に分泌されたヌクレオチドが作用しているのではないかと考え、MCP-1 に着目してその遺伝子発現およびタンパク質産生亢進における細胞外ヌクレオチド受容体の関与を検討した。RAW 細胞には細胞外ヌクレオチドを認識する受容体として、イオンチャンネル型の P2X<sub>4</sub> および P2X<sub>7</sub>、G タンパク質共役型の P2Y<sub>2</sub>、P2Y<sub>6</sub>、P2Y<sub>13</sub> が発現している。RAW 細胞を ATP、ADP、UTP および UDP で直接刺激したところ、MCP-1 の遺伝子発現は UTP と UDP 刺激により亢進したが、ATP や ADP 刺激では変化が認められなかった。また、P2 受容体非選択的阻害薬である RB2 あるいは本研究室で見出した新規 P2Y<sub>6</sub> 受容体阻害薬である TIM-38 は、UDP 直接刺激による RAW 細胞の MCP-1 の遺伝子発現上昇を抑制した。したがって UDP 刺激による MCP-1 の遺伝子発現には P2Y<sub>6</sub> 受容体が関与していると考えられた。さらに、これらの阻害剤は進展刺激による MCP-1 遺伝子発現や分泌も抑制した。P2 受容体阻害薬は競合阻害であり、細胞外ヌクレオチドが受容体に結合するのを阻害する。したがって、RAW 細胞の進展刺激による MCP-1 産生増加には、伸展刺激によって細胞外に分泌されたヌクレオチドがオートクライン的に P2Y<sub>6</sub> 受容体に作用する機構が関与する可能性が示唆された。

(3) 伸展刺激により増加した細胞外ヌクレオチドがオートクラインにより作用している可能性をヌクレオチド分解酵素である Apyrase を用いて検証した。Apyrase 存在下で RAW 細胞を UDP で刺激すると UDP 刺激による MCP-1 の発現は有意に抑制された。一方、興味深いことに Apyrase 存在下で RAW 細胞を伸展刺激した場合、細胞外ヌクレオチドが分解されているにも関わらず、MCP-1 の遺伝子発現の上昇は抑制されなかった (図 2)。これについては 2 つの可能性が考えられた。一つは、Apyrase は伸展刺激によって分泌された細胞膜表面の UDP を分解しきれずリガンド依存的な P2Y<sub>6</sub> 受容体の活性化が起こった可能性である。もう一つは、P2Y<sub>6</sub> 受容体は分泌された UDP に依存せず、伸展刺激を直接感知して活性化された可能性である。

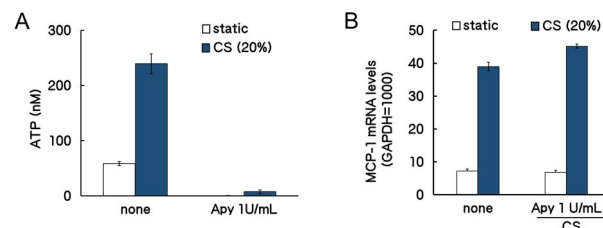


図 2. 進展刺激負荷 (CS) による細胞外 ATP の増加 (A) と MCP-1 遺伝子発現上昇 (B) に対する Apyrase (Apy) の影響

さらに、stretch-activated channels を阻害することが知られているガドリニウム Ga<sup>3+</sup> 処理により、進展刺激による ATP 放出は抑制され、IL-1 や COX-2 などの遺伝子発現上昇は抑制されたが、MCP-1 の遺伝子発現上昇は抑制されなかった。なお、ギャップ結合/ヘミチャンネル阻害剤の Carbenoxolone では、伸展刺激による細胞外への ATP 放出は抑制されず、MCP-1 をはじめとする遺伝子発現上昇に対しても抑制は認められなかった。

次にマクロファージに高発現する P2Y<sub>6</sub> 受容体を siRNA でノックダウンし、進展刺激あるいは UDP 直接刺激による MCP-1 の遺伝子発現変化に対する影響を検討した。P2Y<sub>6</sub> 受容体のノックダウンにより進展刺激および UDP 直接刺激による MCP-1 の発現レベルの上昇は有意に低下し、MCP-1 の分泌も有意に低下した(図 3A)。なお、P2Y<sub>6</sub> 受容体をノックダウンしても ATP の分泌量に影響がないことを確認している。したがって、進展刺激による MCP-1 の発現上昇には P2Y<sub>6</sub> 受容体が関与することが示された。これらのことから、伸展刺激による IL-1 や COX-2 などの遺伝子発現上昇には、増加した細胞外ヌクレオチドがオートクライン的に影響するが、MCP-1 の遺伝子発現は、他の炎症性サイトカインなどと異なり、細胞外ヌクレオチドの刺激に依存せずに P2Y<sub>6</sub> 受容体が活性化することで上昇する可能性が考えられた。P2Y<sub>6</sub> 受容体が進展刺激によってリガンド非依存的に活性化される現象は心筋細胞でも確認されており、大変興味深い性質である。また、伸展刺激を直接感知するメカニカルセンサーとして報告されている PIEZO1 受容体についても解析した。RAW 細胞を伸展刺激すると 5~10 分がピークに ATP が分泌され、IL-1 や MCP-1 などの遺伝子発現が上昇したが、その応答は PIEZO1 受容体のノックダウンにより有意に抑制された(図 3B)。なお、PIEZO1 受容体ノックダウンによる ATP 放出への影響はなかった。マクロファージの機械的進展刺激の受容には、P2Y<sub>6</sub> 受容体や PIEZO1 受容体が関与することが示された。

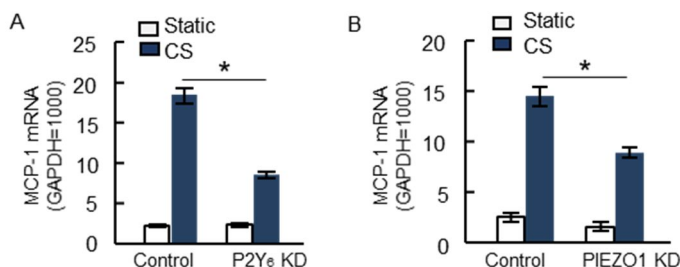


図 3. 進展刺激負荷 (CS) による MCP-1 遺伝子発現上昇に対する P2Y<sub>6</sub> 受容体 (A) あるいは PIEZO1 受容体 (B) ノックダウンの影響

(4) 進展刺激による細胞内シグナルの変化について検討した。RAW 細胞を伸展すると 5~10 分をピークに細胞内リン酸化酵素である MAP キナーゼファミリーの ERK、p38 が活性化されることが明らかとなった。また、ERK の上流因子である MEK に対する阻害薬の U0126 は、UDP 刺激による RAW 細胞の TNF- $\alpha$ 、MCP-1、COX-2 の発現上昇を有意に抑制し、MCP-1 の分泌も低下させた。さらに、U0126 は RAW 細胞の伸展刺激によって上昇する MCP-1 の遺伝子発現および分泌を有意に低下させた(図 4)。これらのことから RAW 細胞の UDP 刺激あるいは伸展刺激によって上昇する MCP-1 の遺伝子発現および分泌には ERK 経路が関与していると考えられた。

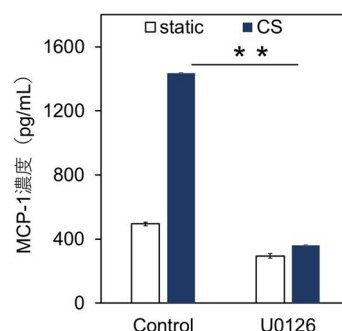


図 4. 進展刺激負荷 (CS) による MCP-1 産生上昇に対する MEK 阻害剤の影響

本研究では、マクロファージが伸展刺激により細胞外にヌクレオチドを放出し、オートクライン的に細胞外ヌクレオチド受容体、特に P2Y<sub>6</sub> 受容体を介して MCP-1 などのケモカインを産生し、さらに単球の組織への遊走を促進させる可能性が示唆された。また、P2Y<sub>6</sub> 受容体はリガンド非依存的に機械的伸展刺激を感知し活性化される可能性が示唆された。MCP-1 などのケモカイン産生には、細胞内シグナルとして MAP キナーゼの ERK 経路が関与していることも示唆された。以上により、免疫細胞であるマクロファージが機械的刺激を感知して自然免疫応答に重要な役割を果たすことが示された。このような制御機構は、マクロファージが肺や心臓、消化管などで伸展による機械的な刺激を受容することでその機能を調節していることを意味している。実際に、リポ多糖 (LPS) を経気道投与した肺炎モデルマウスでは、気管支肺胞洗浄液中で UDP 濃度が上昇し、肺組織では MCP-1 や炎症性サイトカインの発現上昇が認められた。このモデルに対して P2Y<sub>6</sub> 受容体阻害薬の投与は、MCP-1 や炎症性サイトカインの発現上昇を抑制することを確認している。今後、この制御機構を in vivo でさらに詳細に検討することで、ダイナミックな物理刺激を生じる組織、臓器において、病態形成の解明ならびに新しい予防・治療の道を切り開く治療戦略につながることを期待される。

## 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 5件）

1. 著者名 Nakamura Yoshinobu, Ito Masa-aki, Hoshino Yukino, Matsuoka Isao, Okada Toshiaki, Okada Yasunobu, Nakanishi Takeo	4. 巻 326
2. 論文標題 Modulation of prostaglandin transport activity of SLC02A1 by annexin A2 and S100A10	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C1042 ~ C1053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00701.2023	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 Okuma Norikazu, Ito Masa-aki, Shimizu Tomoyoshi, Hasegawa Atsuya, Ohmori Shin'ya, Yoshida Kazuki, Matsuoka Isao	4. 巻 13
2. 論文標題 Amplification of poly(I:C)-induced interleukin-6 production in human bronchial epithelial cells by priming with interferon-	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-023-48422-9	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 Yoshida Kazuki, Ito Masa-aki, Matsuoka Isao	4. 巻 159
2. 論文標題 P2X4受容体を介したATPによるマスト細胞の活性化の増強	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 39 ~ 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.23083	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 Ito Masa-aki, Kojima Erika, Yanagihara Yu, Yoshida Kazuki, Matsuoka Isao	4. 巻 45
2. 論文標題 Differential Effects of Gq Protein-Coupled Uridine Receptor Stimulation on IL-8 Production in 1321N1 Human Astrocytoma Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 691 ~ 697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-01020	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 Yamagiwa Noriyuki, Komine Mika, Hanaoka Fumi, Nobuta Tomoya, Yoshida Kazuki, Ito Masaaki, Matsuoka Isao	4. 巻 77
2. 論文標題 Exploratory study of oxatomide derivatives with high P2X7 receptor inhibitory activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 129035 ~ 129035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2022.129035	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 Yoshida Kazuki, Tanihara Shota, Miyashita Yuki, Obayashi Kosuke, Ito Masa-aki, Yamamoto Kimiko, Imai Toshiyashu, Matsuoka Isao	4. 巻 12
2. 論文標題 P2X4 receptor stimulation enhances MrgprB2-mediated mast cell activation and pseudoallergic reactions in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-022-21667-6	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 Kosuke Obayashi, Kazuki Yoshida, Masa-aki Ito, Tetsuya Mori, Kimiko Yamamoto, Toshiyashu Imai, Isao Matsuoka.	4. 巻 11
2. 論文標題 Synergistic cytokine production by ATP and PGE2 via P2X4 and EP3 receptors in mouse bone-marrow-derived mast cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	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) 10.3390/cells11040616	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 伊藤政明, 松岡功	4. 巻 94
2. 論文標題 G蛋白質共役型受容体を介するホスホリパーゼCシグナル伝達系の調節機構	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 507-514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yoshida Kazuki, Ito Masa-aki, Sato Naoko, Obayashi Kosuke, Yamamoto Kimiko, Koizumi Schuichi, Tanaka Satoshi, Furuta Kazuyuki, Matsuoka Isao	4. 巻 204
2. 論文標題 Extracellular ATP Augments Antigen-Induced Murine Mast Cell Degranulation and Allergic Responses via P2X4 Receptor Activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 3077 ~ 3085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1900954	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 松岡功, 吉田一貴, 伊藤政明	4. 巻 41
2. 論文標題 マスト細胞のP2X4受容体活性化を介したアレルギー反応の増強.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 171 ~ 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 松岡功, 吉田一貴, 伊藤政明	4. 巻 75
2. 論文標題 ATP/P2X4受容体軸によるIgE依存性マスト細胞脱顆粒の増強反応	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 369 ~ 376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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27件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 伊藤 政明、大熊 範和、清水 千義、長谷川 敦也、大森 慎也、吉田 一貴、松岡 功
2. 発表標題 ヒト培養気管支上皮細胞のpoly(I:C)誘発IL-6産生におけるIFN- のプライミング効果
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 吉田 一貴、青木 亮、萩原 武蔵、伊藤 政明、松岡 功
2. 発表標題 マウスの大腸上皮細胞の遺伝子発現に対するP2X4受容体欠損の影響
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 中村 吉伸、伊藤 政明、星野 雪乃、松岡 功、岡田 俊昭、岡田 泰伸、中西 猛夫
2. 発表標題 Annexin A2およびS100A10がSLC02A1のプロスタグランジンE2輸送活性に及ぼす影響
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masa-aki Ito , Tomoyoshi Shimizu, Atsuya Hasegawa, Norikazu Okuma, Kazuki Yoshida, Tomoko Mineno, Isao Matsuoka
2. 発表標題 Effects of novel P2Y6 receptor inhibitor on LPS-induced acute lung injury model in mice
3. 学会等名 日本薬理学会97年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazuki Yoshida , Ryo Aoki , Natsuki Asahina , Yoshiki Morihashi , Masa-aki Ito , Isao Matsuoka
2. 発表標題 Altered gene expression in colon in P2X4 receptor deficient mice
3. 学会等名 日本薬理学会97年会
4. 発表年 2023年



1. 発表者名 Norikazu Okuma, Masa-aki Ito, Tomoyoshi Shimizu, Atsuya Hasegawa, Shin'ya Omori, Kazuki Yoshida, Isao Matsuoka
2. 発表標題 Priming effects of IFN- on poly(I:C)induced IL 6 production in human bronchial epithelial cells.
3. 学会等名 日本薬理学会97年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshinobu Nakamura, Masa-aki Ito, Yukino Hoshino, Isao Matsuoka, Takeo Nakanishi,
2. 発表標題 Do hypotonicity and accessory proteins required for Maxi-Cl channel affect SLC02A1-mediated prostaglandin E2 transport activity?
3. 学会等名 日本薬物動態学会第38年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤 政明、長谷川 敦也、大熊 範和、吉田 一貴、松岡 功
2. 発表標題 機械的進展刺激によるマクロファージ活性化における細胞外ヌクレオチドの影響
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大林昂右、朝比奈愛理、伊藤政明、吉田一貴、松岡 功
2. 発表標題 マウス骨髄由来マスト細胞におけるインターロイキン 6 産生に及ぼす G i 共役型受容体であるプロスタノイドEP3とアデノシンA3受容体の作用の違い
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大熊範和, 伊藤 政明, 吉田 一貴, 松岡 功
2. 発表標題 ヒト気道上皮NCI-H292細胞におけるインターフェロン- とPoly(I:C)共刺激で誘導される相乗的なIL-6産生機序の解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水千義, 伊藤政明、峯野知子、吉田一貴、松岡功
2. 発表標題 LPS誘発急性肺障害モデルマウスにおける新規P2Y6受容体阻害剤の薬効解析
3. 学会等名 147回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷川 敦也, 伊藤 政明, 吉田 一貴, 松岡 功
2. 発表標題 マクロファージの機能に対する機械的伸展刺激の影響
3. 学会等名 147回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masa-aki Ito, Atsuya Hasegawa, Norikazu Okuma, Kazuki Yoshida, Isao Matsuoka
2. 発表標題 Effects of extracellular nucleotides on macrophage activation induced by stretch-mediated mechanical stimulation.
3. 学会等名 日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masa-aki Ito, Kazuki Yoshida, Isao Matsuoka
2. 発表標題 Effects of stretch-induced mechanical stimulation on macrophage function.
3. 学会等名 日本薬理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuki Yoshida, Kousuke Obayashi, Syouta Tanihara, Yuuki Miyashita, Masa-aki Ito, Isao Matsuoka,
2. 発表標題 P2X4 receptor signaling potentiate Mas-relate G protein-coupled receptor B2-induced mast cell degranulation
3. 学会等名 日本薬理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田一貴, 谷原祥太, 宮下友希, 大林晃右, 伊藤政明, 松岡功
2. 発表標題 P2X4受容体は偽アレルギー反応を増強する
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大熊範和, 伊藤政明, 吉田一貴, 松岡功
2. 発表標題 ヒト気道上皮NCI-H292細胞のサイトカイン産生における IFN- とPoly(I:C)の相乗効果
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大林昂右, 吉田一貴, 伊藤政明, 松岡功
2. 発表標題 マスト細胞におけるATPとPGE2の共刺激による相乗的サイトカイン産生
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋吉玲未乃, 伊藤政明, 吉田一貴, 松岡功
2. 発表標題 炎症病態モデルマウスにおける腸間膜動脈の血管機能解
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木楓佳, 伊藤政明, 吉田一貴, 松岡功
2. 発表標題 ヒト神経膠芽腫A172細胞におけるATPによるインターロイキン6産生亢進作用の解析
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村吉伸, 伊藤政明, 岡田俊昭, 岡田泰伸, 松岡功, 中西猛夫
2. 発表標題 低張性刺激がSLC02A1のプロスタグランジンE2輸送能に及ぼす影響
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshinobu Nakamura, Masa-aki Ito, Toshiaki Okada, Yasunobu Okada, Isao Matsuoka, Takeo Nakanishi
2. 発表標題 Effects of hypotonic stress on prostaglandin E2 transport and Maxi-Cl channel activities of SLC02A1
3. 学会等名 日本生理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masa-aki Ito, Chinatsu Machida, Kazuki Yoshida, Isao Matsuoka
2. 発表標題 Regulation by purinergic signal of glucose-induced insulin secretion from iGL insulinoma cells.
3. 学会等名 日本薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuki Yoshida, Yuu Ishida, Masaaki Ito, Isao Matsuoka
2. 発表標題 IL-33 affects the expression of purinergic receptors in bone marrow-derived mast cells.
3. 学会等名 日本薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤政明, 中山睦子, 吉田一貴, 松岡功
2. 発表標題 マウス胸部大動脈器官培養による生理活性物質の血管機能に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田一貴, 伊藤政明, 松岡功
2. 発表標題 P2X4受容体が結合組織型マスト細胞の脱顆粒反応に及ぼす影響
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大林昂右, 吉田一貴, 伊藤政明, 松岡功
2. 発表標題 マスト細胞のサイトカイン産出に及ぼす細胞外ATPの作用
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 アレルギー反応に伴う症状の予防もしくは抑制または治療用の医薬品組成物	発明者 吉田一貴, 伊藤政明, 松岡功	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-131412	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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