

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06668

研究課題名（和文）肺胞上皮細胞におけるPEPT2介在性輸送および自然免疫応答に及ぼす薬物の影響

研究課題名（英文）Effect of drugs on the PEPT2-dependent transport and the innate immune response in alveolar epithelial cells

研究代表者

湯元 良子（Yumoto, Ryoko）

広島大学・医系科学研究科（薬）・研究員

研究者番号：70379915

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）：我々は、肺に侵入してきた細菌による自然免疫応答の惹起に肺胞に発現しているペプチドトランスポーターPEPT2が深く関わっていることを報告してきた。本研究では、吸入ステロイド薬によってPEPT2の駆動力であるプロトンの電気化学的勾配の維持を担っているSodium/Hydrogen Exchanger (NHE)の肺胞上皮細胞膜上での発現が減少し、PEPT2機能ならびにPEPT2介在性自然免疫応答が抑制される可能性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、吸入ステロイド系抗炎症剤としてbudesonide (BUD)が用いられているが、その副作用として免疫力の低下による細菌等への易感染性が問題となっている。本研究ではステロイドによるPEPT2介在性自然免疫応答の低下が易感染性メカニズムの一つである可能性を明らかにしており、学術的・社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We have reported that the innate immune response induced by bacterial peptides could occur in a PEPT2- and NOD1-dependent manner in alveolar epithelial cells. In this research, we indicated that inhaled corticosteroids may inhibit the PEPT2 function and PEPT2-mediated innate immunity by reducing the expression of Sodium/Hydrogen Exchanger (NHE) on the alveolar epithelial cell membrane, which is responsible for maintaining the electrochemical gradient of protons that is the driving force for PEPT2,

研究分野：医療薬理学

キーワード：肺胞上皮細胞 PEPT2 自然免疫応答 吸入ステロイド NHE

## 1. 研究開始当初の背景

(1) ペプチドトランスポーター(PEPT) は  $H^+$  勾配を駆動力とし、ジおよびトリペプチドやペプチド類似薬物を細胞内に共輸送する。我々は、PEPT2 がラット初代培養肺胞上皮II型細胞で発現・機能しており、PEPT1 は肺胞上皮細胞においてほとんど発現していないことを報告している。近年、上気道上皮細胞やマウスの脾臓マクロファージにおいて、細菌壁由来ペプチドである iE-DAP が細胞内パターン認識受容体 NOD1 を介して自然免疫応答を惹起する可能性が示唆されており、我々はヒト肺胞上皮由来細胞 H441 を用いて、iE-DAP が PEPT2 によって取り込まれることによって自然免疫応答が誘発される可能性を見出し、PEPT2 は肺における自然免疫応答において非常に重要であることを明らかにしている(Fig. 1)。

(2) 医薬品の中には副作用として肺障害を誘発するものが多く、特に抗がん剤である bleomycin (BLM) や methotrexate (MTX) による間質性肺炎や肺線維症は極めて重篤であり

発症率も高い。肺線維症の発症には、肺胞上皮II型細胞が筋線維芽細胞などの間葉系細胞へと形質変化する上皮間葉転換 (EMT) が重要であり、我々は BLM や MTX が EMT を誘発することを報告している。しかし、細胞膜上に発現している PEPT2 の発現・機能および PEPT2 介在性自然免疫応答に対する肺障害性薬物の影響と EMT 誘発との関係性についての情報は無い。

(3) 肺は吸入剤に直接暴露される臓器である。現在、吸入剤としてステロイド系抗炎症剤である budesonide (BUD) が用いられているが、ステロイドの副作用として、免疫力の低下による細菌等への易感性 (感染症にかかりやすくなること) が問題となっている。H441 細胞は播種 1 日目以降、RPMI1640 培地にステロイド dexamethasone (DEX) を添加して 13 日間培養することで細胞間接着を高めて実験に用いる。しかし、予試験的に DEX を除いて培養したところ、PEPT2 基質である  $\beta$ -Ala-Lys の細胞内取り込み量が有意に増加したことから、DEX によって PEPT2 機能が抑制されている可能性が示唆された。従って、肺においてステロイドが PEPT2 の発現・機能を抑制することによって、免疫力の低下に関与している可能性が考えられる。

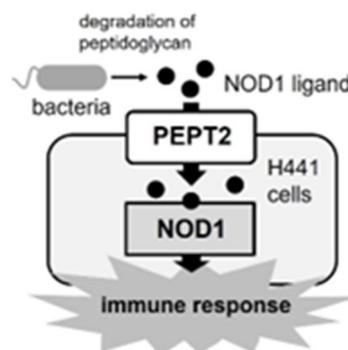


Fig. 1 The mechanism of NOD1-dependent innate immune response

## 2. 研究の目的

本研究では、肺障害性薬物によって肺における PEPT2 の発現・機能や PEPT2 介在性自然免疫応答が影響を受けるのかどうかを明らかにし、PEPT2 介在性自然免疫応答と EMT 誘発の関係性について解析することを第一の目的とする。また、PEPT2 の発現・機能や PEPT2 介在性自然免疫応答に及ぼす経肺投与薬物 (ステロイド) の影響について解析することを第二の目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) H441 細胞における PEPT2 発現: Real time-PCR 法あるいは western blot 法を用いて評価した。  
 (2) PEPT2 機能: H441 細胞を用いて PEPT2 基質である  $\beta$ -Ala-Lys-AMCA の細胞内取り込み実験によって評価した。

(3) PEPT2 介在性自然免疫応答: H441 細胞を用いて炎症性サイトカインである IL-8 の細胞内 mRNA 発現量および培養液中への IL-8 タンパク質の分泌量測定によって評価した。

(4) PEPT2 の発現・機能に対する肺障害性薬物の影響: H441 細胞を播種 1 日目以降、11 日目まで通常の 5% FBS、DEX (200 nM) および ITS supplement 含有 RPMI1640 培地 (medium B) で培養した後、48 時間 MTX (10-3000 nM) あるいは 9 日目まで通常の medium B で培養した後、9 日目から 4 日間、BLM (20-100  $\mu$ M) を処置し、PEPT2 の発現・機能に対する MTX および BLM の影響を検討した。

(5) PEPT2 介在性自然免疫応答に対するステロイド系吸入薬物の影響: H441 細胞を播種 1 日目以降、9 日目まで通常の medium B で培養した後、9 日目から 4 日間、種々の濃度の DEX および BUD で処置し、13 日目に PEPT2 の機能・発現および PEPT2 介在性自然免疫応答に及ぼす影響を検討した。

(6) NHE 活性: アンモニウムプレパルス法を用い、細胞内酸性化からの pH<sub>i</sub> 回復速度を測定することで評価した。H441 細胞を BCECF-AM 溶液で 60 分間インキュベートしたのち、pH 7.4 に調整した 30 mM 塩化アンモニウム溶液に交換して 20 分間インキュベートした。その後、塩化アンモニウム溶液を pH 7.4 HEPES buffer に交換して 20 分間 pH<sub>i</sub> 測定を行い、細胞内酸性化からの pH<sub>i</sub> 回復速度を評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1) H441 細胞における PEPT2 機能・発現に対する肺障害性薬物の影響

H441 細胞に対して細胞毒性を示さない条件として 48 時間 MTX 処置 (10-3000 nM) を行った後、 $\beta$ -Ala-Lys-AMCA の取り込み実験を行ったところ、取り込み量に有意な変化は認められなかった。一方、H441 細胞播種後 9 日目から 13 日目までの 96 時間 BLM (20-100  $\mu$ M) を処置することによって、BLM 前処置濃度依存的に PEPT2 機能が有意に抑制された (Fig. 2)。

PEPT2 mRNA 発現に対する BLM の影響について検討した結果、H441 細胞に対して 96 時間 BLM (100  $\mu$ M) を処置した後、PEPT2 mRNA 発現を検討したところ、BLM 処置による影響は認められなかった (Fig. 3A)。同様に BLM を処置した H441 細胞の粗膜画分における PEPT2 のタンパク質発現についても検討したが、PEPT2 のタンパク質発現も BLM 処置によって有意な影響は認められなかった (Fig. 3B)。

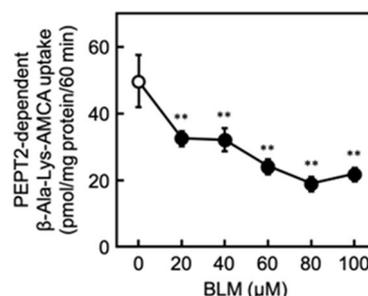


Fig. 2 Effect of BLM pretreatment for 96 hr on the PEPT2-dependent uptake of  $\beta$ -Ala-Lys-AMCA in H441 cells

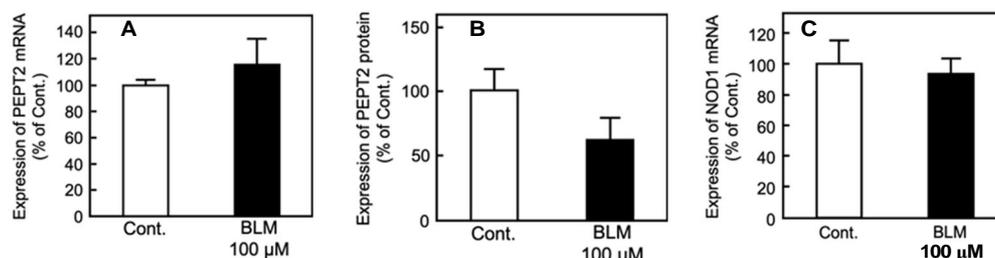


Fig. 3 Effect of BLM pretreatment for 96 hr on the expression level of (A) PEPT2 mRNA, (B) PEPT2 protein and (C) NOD1 mRNA in H441 cells

従って、H441 細胞において BLM は PEPT2 発現には影響を与えず、PEPT2 機能のみを抑制する可能性が示唆された。

次に、肺胞上皮細胞における NOD1 依存的自然免疫応答に対する BLM の影響について検討したが、BLM による NOD1 mRNA 発現への影響は認められず (Fig. 3C)、BLM 自体が IL-8 産生を上昇させる作用を有するため評価不能であった。従って BLM による PEPT2 機能抑制のメカニズムに関しては他の評価系も含め、更なる検討が必要である。

##### (2) H441 細胞における PEPT2 機能・発現および PEPT2 介在性自然免疫応答に対するステロイド系吸入薬物の影響

H441 細胞に対して 9 日目から 96 時間、0-100 nM の BUD および DEX を処置したところ、処置濃度依存的に PEPT2 機能が低下し、H441 細胞において BUD および DEX によって PEPT2 の機能が抑制されることが明らかとなった (Fig. 4)。

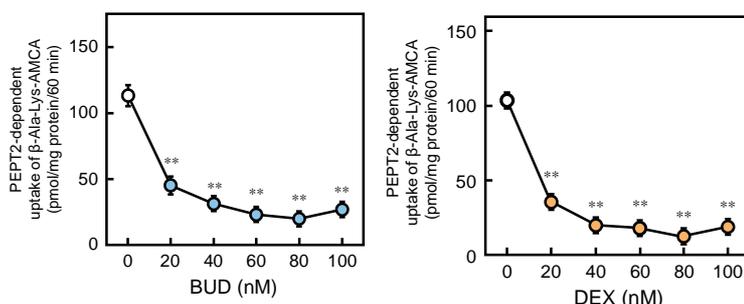


Fig. 4 Effect of BUD and DEX pretreatment for 96 hr on the PEPT2-dependent uptake of  $\beta$ -Ala-Lys-AMCA in H441 cells

NOD1 mRNA 発現レベルに対する BUD および DEX の影響について検討した結果、細胞に対して 96 時間 BUD または DEX を処置することによって、いずれの mRNA 発現も有意に抑制された (Fig. 5)。

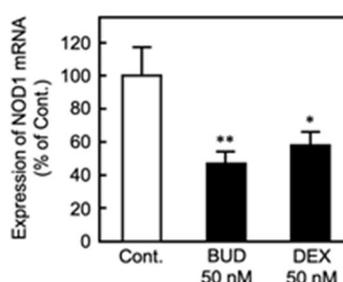


Fig. 5 Effect of BUD and DEX pretreatment for 96 hr on the expression level of NOD1 mRNA in H441 cells

NOD1 リガンド処置によって誘発される自然免疫応答の結果として分泌される炎症性サイトカイン IL-8 の産生量を指標とし、NOD1 依存的自然免疫応答に対する BUD および DEX の影響について検討した。H441 細胞を BUD または DEX で 96 時間処置した後、PEPT2 基質かつ NOD1 リガンドである細菌由来ペプチド Tri-DAP を処置し、IL-8 の mRNA 発現および培養上清中への分泌タンパク質量を測定した結果、Tri-DAP 誘導性の IL-8 mRNA 発現上昇および培養上清中への IL-8 タンパク質の分泌量の増加は BUD および DEX の処置によって有意に抑制された(Fig. 6)。

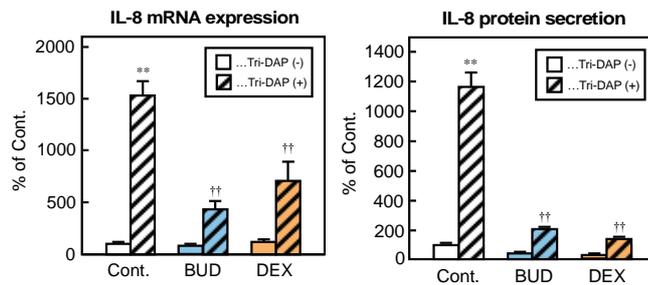


Fig. 6 Effect of BUD and DEX pretreatment for 96 hr on the PEPT2-dependent innate immune response in H441 cells

\*\* : p<0.01 vs. Cont. without Tri-DAP  
† † : p<0.01 vs. Cont. with Tri-DAP

BUD または DEX (各 50 nM) を 96 時間前処置した H441 細胞から粗膜画分を調整し、PEPT2 のタンパク質発現を western blotting を用いて検討した結果、タンパク質発現には変化が認められなかった(Fig. 7)。さらに、免疫染色を用いて PEPT2 タンパク質発現に対する medium B に含有されている DEX の影響について検討した。その結果、PEPT2 の緑色蛍光は medium B、DEX(-) medium で培養した場合のいずれも同程度であり、顕著な変化は認められなかった(Fig. 8)。従って、DEX および BUD は細胞膜上の PEPT2 タンパク質発現には影響せず、PEPT2 タンパク質発現調節以外の機構を介して PEPT2 機能を抑制する可能性が示唆された。

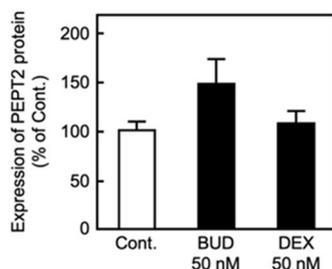


Fig. 7 Effect of BUD and DEX on the expression of PEPT2 protein in H441 cells by western blotting

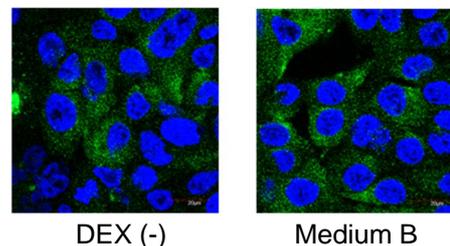


Fig. 8 Effect of DEX in culture medium on the expression of PEPT2 protein in H441 cells by immunostaining analysis

PEPT2 はプロトン勾配を駆動力として基質を輸送するが、このプロトン勾配の一部はナトリウム-プロトン交換輸送体(NHE)によって供給・維持されていることが報告されている。コントロール細胞では、取り込み溶液中にナトリウムイオンが存在し、NHE が機能している場合には、PEPT2 輸送活性は pH6.5 付近で活性が最大となるベル型の pH 依存性を示したが、ナトリウムイオン非存在下ではベル型が消失した。一方、DEX 処置細胞ではベル型の pH 依存性はナトリウムイオン存在下であってもほとんど消失した(Fig. 9)。

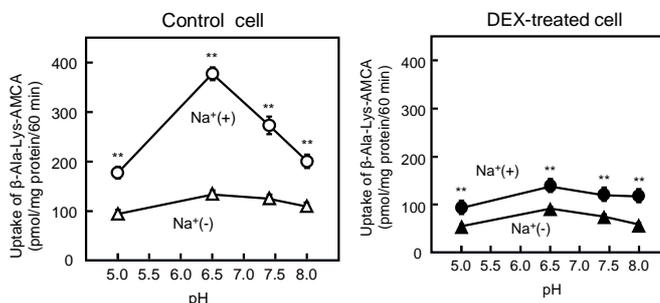


Fig. 9 Effect of DEX on pH-dependence and sodium-dependence of PEPT2 function in H441 cells

PEPT2 輸送活性の pH 依存性に対する EIPA の影響を検討した結果、コントロール細胞および DEX 処置細胞の両方において、ベル型の pH 依存性は EIPA により消失しました。また pH6.5 における EIPA の阻害程度に着目すると、DEX 処置細胞ではコントロール細胞と比較して EIPA による阻害の程度が弱いことが示された ( Fig. 10 )。

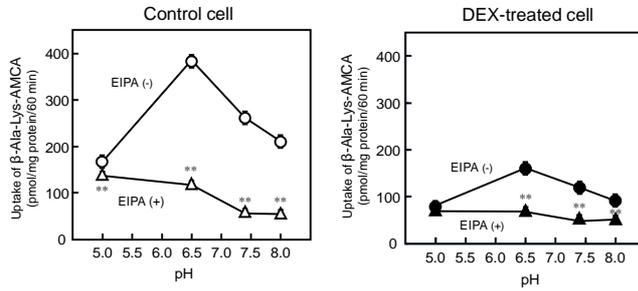


Fig. 10 Effect of EIPA on pH-dependence of PEPT2 function in DEX-treated H441 cells

さらに、NHE 活性を酸負荷後の pH<sub>i</sub> 回復速度により評価した。pH<sub>i</sub> は各細胞において、各時点の測定値から measurement 2 開始時点の pH<sub>i</sub> を差し引くことにより算出し、pH<sub>i</sub> 回復速度は測定開始後 10 分間の pH<sub>i</sub> の値から推定された回帰直線の傾きとして算出した。その結果、DEX 処置細胞では pH<sub>i</sub> 回復速度が遅くなっており、DEX により NHE 活性が抑制されている可能性が示唆された(Fig. 11)。

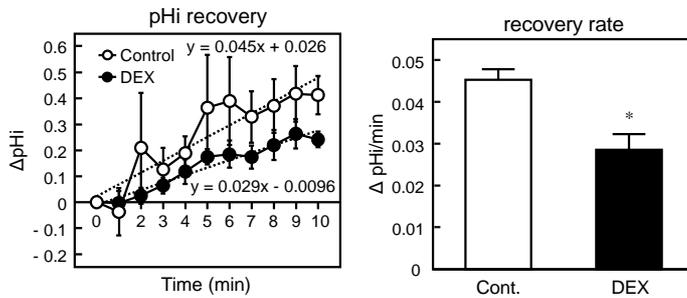


Fig. 11 Effect of DEX on pH<sub>i</sub> recovery rate after acidification by ammonium chloride in H441 cells

H441 細胞における NHE の発現に及ぼす DEX の影響について検討したところ、H441 細胞において NHE1、NHE2 および NHE8 の mRNA 発現量は DEX 処置によって有意な影響を受けなかった。また肺胞上皮型細胞の whole cell lysate を用いて NHE1 および NHE8 のタンパク質発現に対する DEX の影響を検討した結果、いずれのタンパク質発現においても DEX による有意な影響は認められなかった。

一方、H441 細胞から粗膜画分を調製し、細胞膜上での NHE1 および NHE8 のタンパク質発現を測定した結果、DEX 処置によって NHE1 および NHE8 のタンパク質発現は有意に減少した(Fig. 12)。

従って、H441 細胞において DEX は NHE1 および NHE8 の全タンパク質発現には影響を及ぼさないものの、細胞膜上での発現を減少させることによって NHE 活性を抑制する可能性が示唆された。

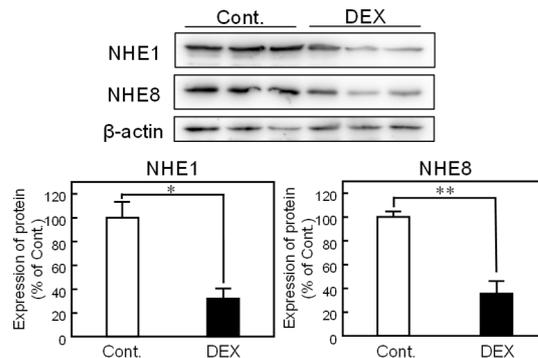


Fig. 12 Effect of DEX on the protein expression of NHE1 and NHE8 on the crude membrane of H441 cells

以上の結果から、吸入ステロイド薬を服用することによって、PEPT2 の駆動力である NHE の肺胞上皮細胞膜上での発現が減少し、PEPT2 機能が障害され、PEPT2 介在性自然免疫応答が抑制される可能性が示唆された。

現在、吸入ステロイド系抗炎症剤として BUD が用いられているが、その副作用として免疫力の低下による細菌等への易感染性が問題となっている。本研究ではステロイドによる PEPT2 介在性自然免疫応答の低下が易感染性メカニズムの一つである可能性を明らかにしており、ステロイド系抗炎症剤の最適な投与設計および免疫系による生体防御の観点からも非常に重要であると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takano, M., Kuriyama, S., Kameda, N., Kawami, M. and Yumoto, R.	4. 巻 45
2. 論文標題 Effect of corticosteroids on peptide transporter 2 function and induction of innate immune response by bacterial peptides in alveolar epithelial cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 213-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00813	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., Yumoto, R. and Takano, M.	4. 巻 46
2. 論文標題 Preventive approach against drug-induced pulmonary fibrosis through the suppression of epithelial-mesenchymal transition (Viewpoint)	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., Ojima, T., Yumoto, R. and Takano, M.	4. 巻 38
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 449-458
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, M., Honda, M., Hara, T., Yumoto, R. and Takano, M.	4. 巻 45
2. 論文標題 Role of Nrf2 in methotrexate-induced epithelial-mesenchymal transition in alveolar A549 cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1069-1076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00010	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 Ojima, T., Kawami, M., Yumoto, R. and Takano, M.	4. 巻 37
2. 論文標題 Differential mechanisms underlying methotrexate-induced cell death and epithelial-mesenchymal transition in A549 cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicological Research	6. 最初と最後の頁 293-300
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 Kawami, M., Takenaka, S., Kadekaru, Y., Akai, M., Konaka, T., Yumoto, R., Takano, M.	4. 巻 461
2. 論文標題 Evaluation on epithelial-mesenchymal state and microRNAs focusing on isolated alveolar epithelial cells from bleomycin injured rat lung	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicology	6. 最初と最後の頁 152903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tox.2021.152903	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 Baba, S., Yumoto, R., Kawami, M. and Takano, M.	4. 巻 76
2. 論文標題 Functional expression of equilibrative and concentrative nucleoside transporters in alveolar epithelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmazie	6. 最初と最後の頁 416-421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1691/ph.2021.1017	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., Takenaka, S., Akai, M., Yumoto, R., Takano, M.	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
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43件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 松岡美空、川見 昌史、湯元 良子、高野 幹久、内田 康雄
2. 発表標題 肺胞上皮細胞におけるデキサメタゾンによるペプチドトランスポーターPEPT2機能の阻害機構の解明
3. 学会等名 第2回広島大学脳神経科学セミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 波来谷希実、川見 昌史、湯元 良子、高野 幹久、内田 康雄
2. 発表標題 培養細胞系における細胞内pH変動に着目したニコチン輸送機構の解明
3. 学会等名 第2回広島大学脳神経科学セミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉盛智世、川見昌史、熊谷雄太、湯元良子、高野幹久、内田康雄
2. 発表標題 アベマシクリブによる細胞周期停止と上皮間葉転換の関連解析
3. 学会等名 第2回広島大学脳神経科学セミナー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松岡 美空、川見 昌史、湯元 良子、高野 幹久、内田 康雄
2. 発表標題 肺胞上皮細胞におけるデキサメタゾンによる ペプチドトランスポーターPEPT2機能の阻害機構の解明
3. 学会等名 フォーラム2023 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 竹内 裕孝, 藤井 康介, 川見 昌史, 湯元 良子, 高野 幹久, 内田 康雄
2. 発表標題 肺胞マクロファージにおける細菌由来 ジペプチドが誘発する自然免疫機構の解析
3. 学会等名 フォーラム2023 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中西麻弥、川見昌史、湯元良子、高野幹久、内田康雄
2. 発表標題 ヒト肺由来H441細胞における PEPT2の発現とAhRの関連解析
3. 学会等名 フォーラム2023 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤井 美月, 川見 昌史, 波内 宏斗, 湯元 良子, 高野 幹久, 山本 佑樹, 高橋 陵宇, 田原 栄俊, 内田 康雄
2. 発表標題 非小細胞肺癌におけるmiR-34a誘発性上皮間葉転換におけるp53の役割解析
3. 学会等名 フォーラム2023 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福島愛梨、川見昌史、杉元勇毅、湯元良子、高野幹久、内田康雄
2. 発表標題 乳がん細胞におけるRibavirinの抗腫瘍効果に対する耐性化機構の解明
3. 学会等名 フォーラム2023 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋 諒, 川見 昌史, 湯元 良子, 高野 幹久, 内田 康雄
2. 発表標題 非小細胞肺癌における上皮および間葉形質に及ぼす 抗がん剤の影響解析
3. 学会等名 フォーラム2023 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 前田祐希, 川見 昌史, 湯元 良子, 高野 幹久, 内田 康雄
2. 発表標題 RNA-seq解析を用いた薬物誘発性EMTに関するmiRNAの新規同定手法の確立
3. 学会等名 フォーラム2023 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤本 宇宙, 川見 昌史, 湯元 良子, 高野 幹久, 内田 康雄
2. 発表標題 A549細胞におけるドキシソルピシンによるEMT誘発と 抗がん効果の関連解析
3. 学会等名 フォーラム2023 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉盛 智世, 川見 昌史, 熊谷 雄太, 湯元 良子, 高野 幹久, 内田 康雄
2. 発表標題 肺胞上皮における 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 フォーラム2023 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 波来谷 希実, 川見 昌史, 湯元 良子, 高野 幹久, 内田 康雄
2. 発表標題 培養細胞系における細胞内pH変動に着目した ニコチン輸送機構の解明
3. 学会等名 フォーラム2023 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川見昌史、赤井美月、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 Study on microRNA associated with epithelial-mesenchymal transition in drug-induced lung injury
3. 学会等名 第50回日本毒性学会学術年会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉盛智世、湯元良子、川見昌史、高野幹久
2. 発表標題 Association of epithelial-mesenchymal transition with cell cycle arrest, induced by Abemaciclib
3. 学会等名 第50回日本毒性学会学術年会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川見昌史、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 網羅的なトランスクリプトーム解析を基盤とした薬物誘発性上皮間葉転換機構の解明
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋諒、湯元良子、川見昌史、高野幹久
2. 発表標題 上皮間葉転換誘発過程における細胞形質に及ぼす抗がん剤の影響解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 波来谷希実、川見昌史、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 ヒト培養肺胞上皮細胞における細胞内pH変動に着目したメチルアミンの輸送特性解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川見昌史、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 mRNA/microRNAのペアリング解析による薬物誘発性上皮間葉転換機構の解明
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 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 肺肺胞上皮細胞A549を用いたアベマシクリブによる抗がん効果と上皮間葉転換の関連解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川見昌史、赤井美月、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 肺肺癌上皮細胞A549を用いたアベマシクリブによる抗がん効果と上皮間葉転換の関連解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 亀田菜々子、松岡美空、栗山志織、川見昌史、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 吸入ステロイド薬によるヒト肺癌上皮細胞のペプチドトランスポーターPEPT2機能に対する影響解析
3. 学会等名 日本膜学会第44年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋諒、本多未来一、湯元良子、川見昌史、高野幹久
2. 発表標題 肺癌上皮細胞の上皮間葉転換におけるNrf2の役割解析
3. 学会等名 第61回日本薬学会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤本宇宙、普久原梨紗、湯元良子、川見昌史、高野幹久
2. 発表標題 非小細胞肺癌細胞A549におけるドキシソルピシン誘発性上皮間葉転換機構の解明
3. 学会等名 第61回日本薬学会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前田祐希、嘉手苅佑史、川見昌史、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 肺胞上皮細胞の上皮間葉転換におけるmiR-222の役割解析
3. 学会等名 第61回日本薬学会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 波来谷希実、小丸彩菜、川見昌史、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 ヒト由来培養細胞におけるニコチン輸送に対する細胞内pHの影響解析
3. 学会等名 第61回日本薬学会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松岡美空、亀田菜々子、湯元良子、川見昌史、高野幹久
2. 発表標題 ヒト肺胞上皮細胞における吸入ステロイド薬によるペプチドトランスポーターPEPT2介在性自然免疫応答の低下機構の解析
3. 学会等名 第61回日本薬学会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomoyo Yoshimori, Ryoko Yumoto, Masashi Kawami, Mikihisa Takano
2. 発表標題 Association of cell cycle regulating factors with abemaciclib-induced epithelial-mesenchymal transition in A549 cells
3. 学会等名 37nd JSSX Annual Meeting in Yokohama (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masashi Kawami, Mikito Honda, Ryo Takahashi, Ryoko Yumoto, Mikihisa Takano
2. 発表標題 Preventive effect of intratracheal administration of folic acid on methotrexate-induced lung injury
3. 学会等名 37nd JSSX Annual Meeting in Yokohama (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Saina Komaru, Nozomi Hakotani, Masashi Kawami, Ryoko Yumoto, Mikihisa Takano
2. 発表標題 Association of alteration in intracellular pH with nicotine uptake in several epithelial cell lines
3. 学会等名 37nd JSSX Annual Meeting in Yokohama (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川見昌史、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 mRNA/microRNAのペアリング解析による薬物誘発性上皮間葉転換機構の解明
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 Kameda, N., Kuriyama, S., Kawami, M., Yumoto, R., Takano, M.
2. 発表標題 Mechanism of the inhibitory effect of inhaled corticosteroids on peptide transporter 2 function in human alveolar epithelial cells
3. 学会等名 36nd JSSX Annual Meeting in Takasaki (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawami, M., Kawabata, K., Yumoto, R., Nishi, H., Tokumura, A., Takano, M.
2. 発表標題 Effect of 2-deoxy-D-glucose on transforming growth factor- 1-induced epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelium
3. 学会等名 36nd JSSX Annual Meeting in Takasaki (国際学会)
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 肺胞上皮におけるTGF- 1誘発性上皮間葉転換と糖代謝の関連解析
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 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 嘉手苧佑史、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 福島愛梨、馬場しずく、川見昌史、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 ラット初代培養肺胞上皮細胞におけるヌクレオシドトランスポーターの発現・機能解析
3. 学会等名 日本膜学会第43年会
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回日本薬学会中国四国支部学術大会
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回日本薬学会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内裕孝、泉美穂、川見昌史、湯元良子、高野幹久
2. 発表標題 ヒト肺胞上皮細胞の上皮間葉転換に対する終末糖化産物および高濃度グルコースの影響
3. 学会等名 第60回日本薬学会中国四国支部学術大会
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 竹内 裕孝、泉 美穂、川見 昌史、湯元 良子、高野 幹久
2. 発表標題 肺胞上皮細胞の形質に及ぼす高濃度グルコースの影響解析
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
研究 分担者	高野 幹久  (Takano Mikihisa)  (20211336)	安田女子大学・薬学部・教授    (35408)	

6. 研究組織（つづき）

	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	川見 昌史  (Kawami Masashi)  (20725775)	広島大学・医系科学研究科(薬)・助教     (15401)	

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