

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 17 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22380173

研究課題名(和文)マクロファージと筋線維芽細胞を基軸とした慢性腎臓病の進展機序の解明と治療戦略

研究課題名(英文)The pathogenesis of progressive chronic renal disease and therapeutic strategies, based on the axis of macrophages and myofibroblasts

研究代表者

山手 丈至(YAMATE, Jyoji)

大阪府立大学・生命環境科学研究科(系)・教授

研究者番号：50150115

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円、(間接経費) 4,440,000円

研究成果の概要(和文)：線維化は修復機転である。腎では病因に関わらず組織傷害が生じると、間質に線維化が生じ、進行すると慢性腎臓病に至る。シスプラチン誘発ラット腎線維化モデルを作出し、反応するマクロファージと炎症性刺激により誘導される筋線維芽細胞を中心に病態解析を行った。傷害初期にはCD68マクロファージが出現し、線維化の進行とともにMHCクラスII抗原を発現するマクロファージとリンパ球が増加した。筋線維芽細胞は上皮-間葉転換EMTに加え、髄質間質細胞や血管周皮細胞などの未分化間葉系細胞からも生じることが示された。肝・肺・皮膚の線維化についてもラットモデルを作製し同様に解析を加えた。この研究は有効な治療法探索に繋がる。

研究成果の概要(英文)：Fibrosis is developed after tissue injury. Regardless etiology, interstitial fibrosis occurs after renal injury, then leading to chronic kidney disease. The properties of macrophages and myofibroblasts, both which play central roles in fibrosis, were investigated using cisplatin-induced rat renal failure model. CD68 macrophages appeared at early stages, whereas at the advanced stages, MHC class II-expressing macrophages and lymphocytes appeared. Besides epithelial-mesenchymal transition (EMT), myofibroblasts may be derived from mesenchymal cells such as medullary interstitial cells and pericytes in lineage of stem cells. EMT phenomenon was seen exclusively in abnormally regenerating renal epithelia; the formation is inhibited by PGE2 but promoted by osteopontin. Characteristics of hepatic, pulmonary and cutaneous fibrosis were investigated as well. Clarifying the pathogenesis of fibrosis could lead to exploration of possible therapies.

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学

キーワード：腎線維化 マクロファージ 筋線維芽細胞 誘導因子 MHCクラスII EMT

科学研究費助成事業 研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病は、免疫疾患、感染症や中毒などによる糸球体や尿細管傷害後に形成される進行性の腎線維化の病態で、尿毒症を惹起する。また、糖尿病や高血圧症などの成人病と関連して生じる。慢性腎臓病は、近年ヒトでは心筋梗塞や動脈硬化症の素因と考えられ、国内では約 27 万人が罹患し、その予備軍は数百万人いるとされる。獣医学領域においても、5-6 歳以上の犬・猫の 60% 以上が程度の違いはあるが慢性腎臓病に罹患している。しかし、その病因と進展機序の全貌は未だ解明されていない。獣医学・医学領域でその予防法や改善法の開発が求められている。これまで、腎線維化のモデルラットと犬・猫の自然発生腎線維化病変を解析し、腎線維化は、「組織傷害 マクロファージの反応及び線維原性因子の放出 筋線維芽細胞の誘導と細胞外基質の異常蓄積 慢性腎臓病」の病理発生機序を提唱した。この一連の課程において、マクロファージと筋線維芽細胞が中心的な役割を演じる。しかし、マクロファージの病期（初期・進展期・末期）ごとの多彩な機能や、筋線維芽細胞の誘導因子とその起源（尿細管上皮や体性幹細胞由来）については未だ明らかにされていない。マクロファージと筋線維芽細胞との関連において、これら細胞が相互に係わるサイトカインネットワークの乱れと、それに続く細胞内シグナルの異常が腎線維化の病理発生に深く関わっていると考えている。これら細胞の機能をコントロールすることがこの疾患の進行抑制・改善につながる。本研究の遂行により、増加しつつある慢性腎臓病患者/患畜の臨床学的治療や創薬に向けた新たな展開が期待できる。

2. 研究の目的

慢性腎臓病は、病理学的には進行性の腎線維化の病態で、傷害部位に出現するマクロファージと、マクロファージから産生される線維原性因子により誘導される筋線維芽細胞がその病理発生において中心的な役割を演じる。しかし、これら細胞の機能的な特性の全貌や、相互の関連性については、未だ解明されていない。本研究の目的は、慢性腎臓病に出現するマクロファージと筋線維芽細胞の病理学的な特性を多角的に解析するとともに、これら細胞の相互関連を基軸とした病理発生機序を解明し、その機序に基づいた新たな治療戦略を探索することである。

3. 研究の方法

3 - 1. ラット腎線維化モデルを用いた解析：シスプラチン誘発の急性と慢性のラット腎線維化モデルを作出し、そのモデルを用いてマクロファージと筋線維芽細胞の特

性を解析する。シスプラチンは、副作用として腎毒性を示す。腎では近位尿細管の S3 を傷害する。シスプラチンを単回（6 mg/kg 体重）投与すると、投与後 1-3 日で尿細管上皮が壊死・剥離し、5-7 日で尿細管上皮が再生し始める。その後 9 日以降において再生尿細管周囲に線維化が生じる。シスプラチンを週 1 回（2 mg/kg 体重）5-7 週間投与し、その後休薬すると傷害された尿細管周囲に慢性の線維化病変が作製できる。

3 - 2. 培養細胞を用いた腎線維化の病態解析：筋線維芽細胞に分化する細胞株 MT-9、腎間質細胞株 NRK-49F あるいは腎尿細管上皮細胞株 NRK-52E を用いて、線維原性因子を添加することで、上皮-間葉転換 EMT 機序や筋線維芽細胞の形成機序、さらにはこれらの形成を抑制する因子の探索を行う。マクロファージ株 HS-P でも同様に検討した。

3 - 3. その他の線維化モデルの作出と病態解析：プレオマイシン投与による肺線維症、チオアセトアミド投与による肝線維化、そしてパンチ創傷とプレオマイシン投与による皮膚線維化モデルを作出し、マクロファージと筋線維芽細胞の特性を中心に解析する。

4. 研究成果

4 - 1：腎線維化の病理発生

4 - 1 - 1：マクロファージ機能の多様性：哺乳類の生体には、血中単球由来マクロファージ、固着マクロファージ（クッパー細胞など）そして MHC クラス II を発現する抗原提示マクロファージや樹状細胞が存在する。これらのマクロファージは、炎症などさまざまな病変形成に関与する。シスプラチン誘発腎線維化においても、多様な機能を現すマクロファージが出現することが分かった。尿細管傷害後に形成される間質線維化の初期段階では CD68 と、大きな変動はないが CD163 発現マクロファージが増加する。CD68 マクロファージは傷害尿細管の腔内や間質に、CD163 マクロファージは間質に出現する特徴があった。これらのマクロファージは線維化の進行に伴い徐々に減少する一方、MHC クラス II 発現細胞が増加し始め、癒痕化するまでその数は長く維持された。MHC クラス II 発現細胞の出現部位は尿細管の間質が主体である。

マクロファージ株 HS-P を用いた *in vitro* 実験では、単球走化因子（MCP-1）による刺激で、CD68 や CD163 の発現が増加し、さらにマクロファージからの TGF- β 1 産生も MCP-1 により亢進した。腎線維化の初期に出現する CD68 や CD163 マクロファージは、MCP-1 により血中単球や組織球から誘導され、貪食活性や炎症性因子産生などの機能が增强される。特に、強力な線維化因子である TGF- β 1 の産生は、筋線維芽細胞の誘導において重要

である。実際、シスプラチン腎線維化モデルにおいて CD68 や CD163 発現マクロファージの増数に一致し筋線維芽細胞が出現した。また、発現した MHC クラス II は、ナイーブ T 細胞に作用し、Th1 や Th2 などの CD4T リンパ球の誘導に係わっている。実際、シスプラチン腎線維化モデルでは、進展した腎病変においてリンパ球の集簇とリンパ管の新生がみられた。

4 - 1 - 2 : 筋線維芽細胞 : 筋線維芽細胞は、線維芽細胞と平滑筋細胞の双方の特徴を有し、拘縮細胞とも呼ばれる。この細胞は、コラーゲンなどの細胞外基質を産生することで傷害組織を繕う働きがあり、かつ組織に収縮力を与えることで効果的な修復を行なっている。筋線維芽細胞は、ビメンチン (V)、デスミン (D) や α -平滑筋アクチン (α -SMA) (A) などの細胞骨格を単独あるいは共発現する特徴がある。その発現状態に基づいて、V、VD、DA、VDA 型に分けられが、多くの研究で α -SMA 発現を検出することで筋線維芽細胞を同定している。 α -SMA の発現は、線維原性因子である TGF- β 1 により誘導され、血小板由来成長因子 (PDGF) は TGF- β 1 による α -SMA の誘導を相乗的に増強する。シスプラチン誘発の腎間質線維化において TGF- β 1 の増加時期に一致し、 α -SMA 発現の筋線維芽細胞が出現し始めた。

4 - 1 - 3 : 骨形成因子の腎線維化への関与 : 腎線維化において、TGF- β 1、オステオポンチン、BMP-1/-6 が増加した。また、オステオポンチンは増殖活性のある再生尿細管上皮に発現し、BMP-6 は上皮の一部と筋線維芽細胞にも発現していた。オステオポンチンと BMP-6 は線維化の形成に関わることが示された。さらに、オステオポンチンと BMP-6 の添加で、NRK-49F ではオステオポンチンが増加し、NRK-52E では TGF- β 1 が低下した。オステオポンチンと BMP-6 が線維化の抑制に関与する可能性が示された。一方、MT-9 は TGF- β 1 の影響下で α -SMA を高発現したことから、腎線維化に出現する筋線維芽細胞は未分化間葉系細胞に由来すると考えられた。

4 - 1 - 4 : 腎線維化での再生尿細管における β -カテニン - Wnt シグナルの関与 : 傷害され再生しつつある近位尿細管上皮には新たに β -カテニンが発現し、その発現は発達段階の尿細管の特徴に類似した。一方、周囲に線維化を伴う異常な尿細管では β -カテニンの発現はみられず、ビメンチンを発現する筋線維芽細胞類似の染色性を現した。 β -カテニンの発現は尿細管の良好な再生に係わり、異常な尿細管では線維化に係わる EMT が生じている可能性がある。

4 - 1 - 5 : 腎線維化における新生血管の免疫組織化学的解析 : 血管認識抗体 (CD31, vWF, CD34, A3) に対する陽性細胞の分布と染色

性には、抗体間のみならず発生段階と線維化腎の間で違いがあった。特に A3 は発生腎では血管周皮に発現したが、線維化腎では血管内皮細胞に発現していた。CD34 は血管内皮を広く染めることが示された。

4 - 1 - 6 : デキサメサゾン (DX) による腎線維化の軽減効果 : シスプラチン腎障害モデルに DX 投与を投与すると、BUN とクレアチニン値の増加が軽減し、CD68 マクロファージと α -SMA 陽性細胞が減少した。また、線維化の進行抑制がみられた。

4 - 1 - 7 : Thy-1 発現に基づいた腎線維化の病態解析 : ラットの発生腎において、後腎芽から形成される間葉系細胞に Thy-1 が発現し、成体腎では、髄質の間質細胞と血管周皮細胞が Thy-1 を発現した。シスプラチン腎線維化において Thy-1 発現細胞がみられ、その Thy-1 発現細胞はビメンチンとデスミンを共発現したが、 α -SMA との共発現はなかった。また、MT-9 に TGF- β 1 を添加したところ、Thy-1 の発現が低下し、 α -SMA の発現が増加した。Thy-1 を発現する後腎芽由来未分化間葉系細胞、成体髄質間質細胞、あるいは体性幹細胞である血管周皮細胞が筋線維芽細胞の起源で、それは TGF- β 1 の影響下で Thy-1 発現を減じることで α -SMA を発現することが分かった。

4 - 1 - 8 : 再生尿細管に発現する PGE₂、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン NGAL 及びオステオポンチンの役割 : シスプラチン腎線維化モデルでは、傷害や炎症により増加するとされる COX-2 が他の腎疾病モデルと異なり減少し、一方 COX-1 の発現増加がみられた。さらに、傷害後再生している尿細管上皮には PGE 合成酵素 (mPGES) や PGE₂ レセプターである EP4 が発現した。また、NRK-52E に PGE₂ と EP4 のアゴニストである 11-deoxy-PGE₁ を添加すると細胞の増殖活性が促進し、かつシスプラチン添加により誘導される NRK-52E 細胞のアポトーシスが抑制された。NRK-52E 細胞に TGF- β 1 と 11-deoxy-PGE₁ を同時に添加すると、TGF- β 1 添加で増加すべき α -SMA 発現 (EMT 現象) が減じ、TGF- β 1 添加により低下すべき E-カドヘリンは減少しなかった。すなわち、シスプラチン腎線維化モデルでは、COX-2 よりも COX-1 の発現増加により誘導された PGE₂ は、EP4 レセプターを介して、傷害された尿細管上皮のアポトーシスと EMT を抑制することで、尿細管に良好な再生を促すと考えられる。急性腎障害のバイオマーカーとして近年注目されている NGAL 及びオステオポンチンの発現とそれらの役割を解析した。その結果、NGAL 発現は、主に良好に再生しつつある尿細管上皮に認められ、その発現は再生尿細管上皮細胞数と正の相関を示すことが分かった。一方、オステオポンチンの発現は、拡張あるいは萎縮など異常な形態を示す尿細管上皮に認められ、その発現は線維化の進行と関連する TGF- β 1 の mRNA 発現、筋線維芽細胞

胞数及びマクロファージ数と正の相関を示すことが分かった。さらに、NRK-52E に TGF- β 1 を添加することで生じる EMT 現象下では、NGAL の発現が低下し、オステオポンチンの発現が増加することが分かった。すなわち、NGAL は良好な尿細管の再生に、一方オステオポンチンは尿細管の異常な再生と線維化に係わることが示された。

4 - 2 : その他の線維化病変

4 - 2 - 1 : 幹細胞マーカー A3 を用いた肺線維化の病態解析 : A3 は、MFH 由来クローン細胞を抗原として作出された抗体で、ラットの骨髄幹細胞を認識するが、その特性の全貌は未だ解明されていない。ラットの発生過程と成体における A3 抗体陽性細胞の分布を詳細に調べ、特に高発現した肺については、プレオマイシンによる肺線維化病変を作出し、A3 陽性細胞の特性を解析した。A3 陽性細胞の分布は、胎子/新生子と成体の間で違いがあった。肺線維化病変の進行に伴い A3 認識蛋白の発現が増加し、この蛋白が肺の線維化病変の形成に係ることが示された。

4 - 2 - 2 : 肝線維化病変におけるマクロファージ機能の多様性 : チオアセトアミド肝線維化モデルにおいて出現するマクロファージは多彩な免疫表現型を示し、抗原提示は主に滲出マクロファージが行うことが示された。そのマクロファージ出現には傷害初期に肝星細胞に発現する MCP-1 が関わるということが分かった。また、肝線維化に、ヒートショック蛋白 25 やアディポフィリンが発現し、肝線維化において重要な役割を演じるとともに、化学物質による肝毒性の進展を毒性病理学的に評価する際に有用な指標となることが分かった。

4 - 2 - 3 : 皮膚線維化の病態解析 : 異なる 2 つの皮膚線維化モデル (パンチ創傷とプレオマイシン誘発皮膚硬化症) を確立し、線維化部位に出現するマクロファージと筋線維芽細胞の特性を解析した。皮膚線維化において病期に依存し異なる特性を現すマクロファージ群が参画し、その出現は筋線維芽細胞の形成に係ること、さらに筋線維芽細胞の起源は組織幹細胞にあることが示された。

謝辞 : この研究成果は、学位取得を目指した大学院生や卒業研究として携わった学部学生によるところが多く、興味を抱きこの研究に携わってきた学生諸子に心より感謝いたします。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

1. Wijesundera, K.K., Izawa, T., Murakami, H., Tennakoon, A.H., Golbar, H.M., Kato-Ichikawa, C., Tanaka, M., Kuwamura, M., Yamate, J. 2014. M1- and M2-macrophage polarization in thioacetamide (TAA)-induced rat liver lesions; a possible analysis for hepato-pathology. *Histol Histopathol*, 29: 497-511. 査読有。
2. Tennakoon, A.H., Izawa, T., Wijesundera, K.K., Golbar, H.M.,

Tanaka, M., Ichikawa, C., Kuwamura, M., Yamate, J. 2013. Characterization of glial fibrillary acidic protein (GFAP)-expressing hepatic stellate cells and myofibroblasts in thioacetamide (TAA)-induced rat liver injury. *Exp Toxicol Pathol*, 65: 1159-1171. doi: 10.1016/j.etp.2013.05.008. 査読有。

3. Wijesundera, K.K., Juniantito, V., Golbar, H.M., Fujisawa, K., Tanaka, M., Ichikawa, C., Izawa, T., Kuwamura, M., Yamate, J. 2013. Expressions of Iba1 and galectin-3 (Gal-3) in thioacetamide (TAA)-induced acute rat liver lesions. *Exp Toxicol Pathol*, 65: 799-808. doi: 10.1016/j.etp.2012.11.006. 査読有。
4. Yuasa, T., Juniantito, V., Ichikawa, C., Yano, R., Izawa, T., Kuwamura, M., Yamate, J. 2013. Thy-1 expression, a possible marker of early myofibroblast development, in renal tubulointerstitial fibrosis induced in rats by cisplatin. *Exp Toxicol Pathol*, 65: 651-659. doi: 10.1016/j.etp.2012.07.005. 査読有。
5. Juniantito, V., Izawa, T., Yuasa, T., Ichikawa, C., Tanaka, M., Kuwamura, M., Yamate, J. 2013. Immunophenotypical analysis of myofibroblasts and mesenchymal cells in the bleomycin-induced rat scleroderma, with particular reference to their origin. *Exp Toxicol Pathol*, 65: 567-577. doi: 10.1016/j.etp.2012.05.002. 査読有。
6. Golbar, H.M., Izawa, T., Juniantito, V., Ichikawa, C., Tanaka, M., Kuwamura, M., Yamate, J. 2013. Immunohistochemical characterization of macrophages and myofibroblasts in fibrotic liver lesions due to fasciola infection in cattle. *J Vet Med Sci*, 75: 857-865. 査読有。
7. Hori, M., Juniantito, V., Izawa, T., Ichikawa, C., Tanaka, M., Tanaka, K., Takenaka, S., Kuwamura, M., Yamate, J. 2013. Distribution of cells labelled by a novel somatic stem cell-recognizing antibody (A3) in pulmonary genesis and bleomycin induced pulmonary fibrosis in rats. *J Comp Pathol*, 148: 385-395. doi: 10.1016/j.jcpa.2012.09.003. 査読有。
8. Juniantito, V., Izawa, T., Yuasa, T., Ichikawa, C., Yano, R., Kuwamura, M., Yamate, J. 2013. Immunophenotypical characterization of macrophages in rat bleomycin-induced scleroderma. *Vet Pathol*, 50: 76-85. doi: 10.1177/0300985812450718. 査読有。
9. Suzuki Y, Yamaguchi I, Onoda N, Saito T, Myojo K, Imaizumi M, Takada C, Kimoto N, Takaba K, Yamate J. 2013. Differential renal glomerular changes induced by 5/6 nephrectomization between common

- marmoset monkeys (*Callithrix jacchus*) and rats. *Exp Toxicol Pathol*. 65:667-676. doi: 10.1016/j.etp.2012.08.001. 査読有.
10. Juniantito, V., Izawa, T., Yuasa, T., Ichikawa, C., Yamamoto, E., Kuwamura, M., Yamate, J. 2012. Immunophenotypical analyses of myofibroblasts in rat excisional wound healing: possible transdifferentiation of blood vessel pericytes and perifollicular dermal sheath cells into myofibroblasts. *Histol Histopathol*, 27: 515-527. 査読有.
 11. Golbar, H.M., Izawa, T., Murai, F., Kuwamura, M., Yamate, J. 2012. Immunohistochemical analyses of the kinetics and distribution of macrophages, hepatic stellate cells and bile duct epithelia in the developing rat liver. *Exp Toxicol Pathol*, 64: 1-8. doi: 10.1016/j.etp.2010.05.011. 査読有.
 12. Yamamoto, E., Izawa, T., Kuwamura, M., Yamate, J. 2011. Immunohistochemical expressions of main PGE₂ biosynthesis-related enzymes and PGE₂ receptor in rat nephrogenesis. *J Toxicol Pathol*, 24: 257-261. doi: 10.1293/tox.24.257. 査読有.
 13. Juniantito, V., Izawa, T., Yamamoto, E., Murai, F., Kuwamura, M., Yamate, J. 2011. Heterogeneity of macrophage populations and expression of galectin-3 in cutaneous wound healing in rats. *J Comp Pathol*, 145: 378-389. doi: 10.1016/j.jcpa.2011.01.012. 査読有.
 14. Fujisawa, K., Miyoshi, T., Tonomura, Y., Izawa, T., Kuwamura, M., Torii, M., Yamate, J. 2011. Relationship of heat shock protein 25 with reactive macrophages in thioacetamide-induced rat liver injury. *Exp Toxicol Pathol*, 63: 599-605. doi: 10.1016/j.etp.2010.04.014. 査読有.
 15. Golbar, H.M., Izawa, T., Yano, R., Ichikawa, C., Sawamoto, O., Kuwamura, M., LaMarre, J., Yamate, J. 2011. Immunohistochemical characterization of macrophages and myofibroblasts in alpha-Naphthylisothiocyanate (ANIT)-induced bile duct injury and subsequent fibrogenesis in rats. *Toxicol Pathol*, 39: 795-808. doi: 10.1177/0192623311413790. 査読有.
 16. Yuasa, T., Izawa, T., Kuwamura, M., Yamate, J. 2010. Thy-1 expressing mesenchymal cells in rat nephrogenesis in correlation with cells immunoreactive for alpha-smooth muscle actin and vimentin. *J Toxicol Pathol*, 23: 1-10. doi: 10.1293/tox.23.1. 査読有.
 17. Juniantito, V., Izawa, T., Yamamoto, E., Kuwamura, M., Yamate, J. 2010. The kinetics and distribution of different macrophage populations in the developing rat skin. *Histol Histopathol*, 25: 985-994. 査読有.
 18. Yamamoto, E., Izawa, T., Juniantito, V., Kuwamura, M., Sugiura, K., Takeuchi, T., Yamate, J. 2010. Involvement of endogenous prostaglandin E2 in tubular epithelial regeneration through inhibition of apoptosis and epithelial-mesenchymal transition in cisplatin-induced rat renal lesions. *Histol Histopathol*, 25: 995-1007. 査読有.
 19. Yamamoto, E., Izawa, T., Juniantito, V., Kuwamura, M., Yamate, J. 2010. Relationship of cell proliferating marker expressions with PGE₂ receptors in regenerating rat renal tubules after cisplatin injection. *J Toxicol Pathol*, 23: 271-275. doi: 10.1293/tox.23.271. 査読有.
- 総説: 1. 腎疾患モデルと腎線維化の病理発生. 山手文至. 臨床と病理. 2013年30号 pp.1387 - 1394 査読無.
- [学会発表](計20件)
- 国際学会:
1. Participation of macrophage populations in GST-P-positive liver lesions induced in rats by repeated injections of thioacetamide (TAA). Wijesundera K, Izawa T., Katou-Ichikawa C, Tennakoon A, Murakami H, Golbar H, Kuwamura M. and Yamate J. ACVP & ASVCP 2013 Concurrent Annual Meeting. Montreal, Canada, Nov, 18-20. 2013.
 2. Immunohistochemical characterization of macrophages and myofibroblasts in biliary cirrhosis due to liver fluke (*Fasciola spp*) infestation in cattle. Golbar HM, Juniantito V, Ichikawa C, Tanaka M, Izawa T., Kuwamura M., Yamate J. The Joint Meeting of the 5th Conference and Congress of Asian Society of Veterinary Pathology (ASVP) 2011 and the 10th Scientific Symposium of Indonesia Society of Veterinary Pathology (ISVP) 2011. Bogor, Indonesia, Nov, 22-23. 2011.
 3. Immunohistochemical detection of macrophages and myofibroblasts in rat model of bleomycin-induced scleroderma. Juniantito V, Ichikawa C, Izawa T., Kuwamura M., Yamate J. The Joint Meeting of the 5th Conference and Congress of Asian Society of Veterinary Pathology (ASVP) 2011 and the 10th Scientific Symposium of Indonesia Society of Veterinary Pathology (ISVP) 2011. Bogor, Indonesia, Nov, 22-23. 2011.
- 国内学会:
1. 正常肝と肝硬変ラットにおける上皮-間葉転換の観点からの肝星細胞の特徴解析. Tennakoon A, 井澤武史, Wijesundera K, Golbar HM, 田中美有, 桑村 充, 山手文至 第30回日本毒性病理学会学術集会, 徳島. 2014年1月30-31日.
 2. Different macrophage populations in pseudolobules (PLs) with or without

- adipophilin expression in thioacetamide (TAA)-induced rat cirrhosis. Wijesundera K, 井澤武史, Tennakoon A, 加藤智彩, Golbar HM, 桑村 充, 山手文至. 第 156 回日本獣医学会学術集会, 岐阜. 2013 年 9 月 21-23 日.
3. シスプラチン誘発ラット腎線維化におけるマクロファージの機能特性の解析. 松山 聡, 井澤武史, 桑村 充, 山手文至. 第 156 回日本獣医学会学術集会, 岐阜. 2013 年 9 月 21-23 日.
 4. α -naphthylisothiocyanate (ANIT) により誘発したラットの急性と慢性胆管病変におけるマクロファージと筋線維芽細胞の特性比較. Golbar HM, 井澤武史, 市川智彩, 田中美有, 桑村 充, 山手文至. 第 29 回日本毒性病理学会学術集会, つくば. 2013 年 1 月 31 日-2 月 1 日.
 5. シスプラチン誘発ラット腎障害モデルでの再生尿細管における β -カテニンの発現. 寺田直美, 市川智彩, 井澤武史, 桑村 充, 山手文至. 第 154 回日本獣医学会学術集会, 盛岡. 2012 年 9 月 14-16 日.
 6. シスプラチン誘発ラット腎間質線維化におけるカルポニンの発現と筋線維芽細胞との関連. 湯浅隆弘, 井澤武史, 桑村 充, 山手文至. 第 28 回日本毒性病理学会学術集会, 東京. 2012 年 2 月 2-3 日.
 7. シスプラチン誘発ラット急性腎障害モデルにおけるバイオマーカーの発現動態. 山本絵美, 増野功一, 藤澤可恵, 土屋紀子, 松嶋周一, 高須伸夫, 鳥井幹則, 井澤武史, 桑村 充, 山手文至. 第 28 回日本毒性病理学会学術集会, 東京. 2012 年 2 月 2-3 日.
 8. M1/M2 macrophage polarization in thioacetamide (TAA)-induced acute rat liver lesions. Wijesundera K, Golbar HM, 市川智彩, 田中美有, 井澤武史, 桑村 充, 山手文至. 第 28 回日本毒性病理学会学術集会, 東京. 2012 年 2 月 2-3 日.
 9. Expression of Iba1 and galectin-3 (Gal-3) in thioacetamide (TAA)-induced acute rat liver lesions. Wijesundera K, Juniantito V, Golbar HM, 藤澤可恵, 田中美有, 市川智彩, 井澤武史, 桑村 充, 山手文至. 第 152 回日本獣医学会学術集会, 堺. 2011 年 9 月 19-21 日.
 10. Nestin expression in α -naphthylisocyanate (ANIT)-induced acute bile duct injury lesions in rats. Golbar HM, 井澤武史, 市川智彩, 田中美有, 桑村 充, 山手文至. 第 152 回日本獣医学会学術集会, 堺. 2011 年 9 月 19-21 日.
 11. Immunophenotypical properties of macrophages and myfibroblasts in fasciola-infested cirrhotic cattle liver. Golbar HM, 井澤武史, 桑村 充, 山手文至. 第 151 回日本獣医学会学術集会, 府中. 2011 年 3 月 30-31 日.
 12. Involvement of macrophages and myfibroblasts in chronic ANIT-induced peribiliary fibrosis in rat model. Golbar HM, 井澤武史, 矢野遼, 澤本修, 桑村 充, 山手文至. 第 27 回日本毒性病理学会学術集会, 大阪. 2011 年 1 月 27-28 日.
 13. 四塩化炭素誘発肝病変における Heat shock protein 25 と Adipophilin の発現動態. 藤澤可恵, 山本絵美, 増野功一, 土屋紀子, 松嶋周一, 高須伸夫, 井澤武史, 桑村 充, 鳥井幹則, 山手文至. 第 27 回日本毒性病理学会学術集会, 大阪. 2011 年 1 月 27-28 日.
 14. シスプラチン誘発ラット腎傷害における内因性 PGE₂ の影響. 山本絵美, 増野功一, 藤澤可恵, 土屋紀子, 松嶋周一, 高須伸夫, 鳥井幹則, 井澤武史, Juniantito V, 桑村 充, 杉浦喜久弥, 竹内正吉, 山手文至. 第 27 回日本毒性病理学会学術集会, 大阪. 2011 年 1 月 27-28 日.
 15. ラット腎間質線維化における Thy-1 免疫陽性細胞の動態, 特に筋線維芽細胞との関連について. 湯浅隆弘, 井澤武史, 桑村 充, 山手文至. 第 27 回日本毒性病理学会学術集会, 大阪. 2011 年 1 月 27-28 日.
 16. Comparisons of properties of macrophages and myfibroblasts between two different cutaneous fibrosis rat models. Juniantito V, 井澤武史, 矢野遼, 桑村 充, 山手文至. 第 27 回日本毒性病理学会学術集会, 大阪. 2011 年 1 月 27-28 日.
- 招待講演:
1. Mechanisms of cutaneous wound healing, based on functional properties of macrophages and myfibroblasts. Yamate J. 第 153 回日本獣医学会学術集会. スライドセミナー. 東京. 2012 年 3 月 29 日.
- 〔図書〕(計 1 件)
教科書: 動物病理学総論(第 3 版)第 7 章: 炎症 「マクロファージ」. 日本獣医学会編(分担執筆: 山手文至) 2013 年 pp.122-126 文永堂.
- 〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)
取得状況(計 0 件)
- 〔その他〕
ホームページ等: なし
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
山手 文至 (YAMATE, Jyoji)
大阪府立大学・生命環境科学研究科・教授
研究者番号: 50150115
 - (2) 研究分担者
桑村 充 (KUWAMURA, Mitsuru)
大阪府立大学・生命環境科学研究科・准教授
研究者番号: 20244668
竹中 重雄 (TAKANAKA, Shigeo)
大阪府立大学・生命環境科学研究科・准教授
研究者番号: 10280067
秋吉 秀保 (AKIYOSHI, Shigeyasu)
大阪府立大学・生命環境科学研究科・准教授
研究者番号: 504207740
井澤 武史 (IZAWA, Takeshi)
大阪府立大学・生命環境科学研究科・助教
研究者番号: 20580369
 - (3) 連携研究者: なし