

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 7 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590139

研究課題名（和文） 新規 S1P 供与体を用いた初期動脈硬化病変の先駆的治療法の開発

研究課題名（英文） Development of pioneering therapy for early atherosclerosis using novel S1P donor

研究代表者

藤井 聡 (FUJII SATOSHI)

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：90291228

研究成果の概要（和文）：動脈硬化症制圧のため新しい標的を確立することが重要である。抗動脈硬化作用をもつ高密度リポタンパク質 HDL は生理活性脂質スフィンゴシン 1-リン酸（S1P）に富む。S1P の培養血管内皮細胞への作用、および心血管危険因子保有者の血漿 S1P 濃度と血管内皮機能の関係を明らかにした。また、新規 S1P 供与体として人工 HDL 粒子を創製し、その生理活性を評価し動脈硬化の先駆的治療方法を開発した。

研究成果の概要（英文）：A novel strategy for conquering atherosclerosis is desirable. Athero-protective HDL is rich in bioactive lipid, sphingosine-1-phosphate (S1P). The effect of S1P on vascular endothelial cells was clarified. The relationship between plasma S1P and vascular endothelial function was evaluated. A newly synthesized biomimetic HDL nanoparticle rich in both S1P and apoA1 exhibited promising anti-inflammatory effects on endothelial cells in culture and on mice challenged with LPS.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：生理活性・脂質・薬学・臨床・内皮前駆細胞・動脈硬化症・ナノ粒子・HDL

## 1. 研究開始当初の背景

（1）動脈硬化症のさらなる制圧のために全く新しい標的を確立することが重要である。血管内皮機能障害は、全身の動脈硬化の指標となるだけでなく、心血管イベント発生の予測因子となる。スフィンゴシン 1-リン酸（sphingosine-1-phosphate, S1P）は、生理活性脂質として内皮細胞や平滑筋細胞のシグナル伝達物質として機能し、S1P 受容体を介して血管構成細胞の成熟過程、血管のト

ヌスや血栓形成を修飾する。また、S1P は動脈硬化の発症、進展を抑制する高密度リポタンパク質（high-density lipoprotein, HDL）により血中を輸送され、内皮障害時の修復過程にも重要な役割を果たすことが示唆されている。

（2）HDL は肥満、食事、運動不足、喫煙などで低下する。治療として食事療法、運動療法、禁煙などがある。薬物療法にはフィbrate系薬やニコチン酸誘導体がある。しかし

強い効果は望めず、生活習慣改善の補助的役割にとどまっている。新たな HDL を増加する薬剤が期待されている。

## 2. 研究の目的

(1) 心血管疾患の危険因子を有する初期動脈硬化症の病態における内皮機能、さらに内皮を修復・保護する要素としての血管内皮細胞と S1P の関係を解明し、内皮修復機構を明らかにする。

(2) 血管保護因子としての S1P の有用性を HDL 代謝との関連から解明する。新たな S1P 供与体を創製することにより、初期動脈硬化症に対する先駆的治療方法を開発する。

## 3. 研究の方法

(1) 血漿 S1P と患者が保有する心血管危険因子の関心の解析

同意を得た患者から採血し血管内皮機能を測定する。その後、生活習慣改善に加え薬物治療が必要と判断された場合は薬剤を開始し8週後にフォロー検査を行い介入前後で以下の項目を検討する。1. 反応性充血を用いた血管内皮機能検査および指尖容積脈波により血管内皮障害の程度を評価する。2. 血管内皮細胞の S1P 受容体サブタイプ

(S1P<sub>1</sub>-S1P<sub>5</sub>) の発現量および S1P 産生酵素 [sphingosine kinase (SK) 1, SK2] の遺伝子発現を PCR 法で解析する。3. 蛍光標識-高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法で測定した血漿 S1P 濃度の血管内皮障害マーカーとしての有用性を評価する。4. HDL、血漿 S1P レベルの変化と内皮機能の改善との関係を横断的に検討する。

### (2) S1P 供与体の新たな創製

1. 金ナノ粒子表面を、S1P を含有する脂質を持つアポリポタンパク A1 (ApoA1) で修飾し、サイズと表面組成が HDL に近く、異物認識を回避したステルス性の高い人工 HDL 粒子を新たに創製する。本ナノ粒子は S1P を効率よく供給することが可能と考えられる。2. S1P 供与体の物性を評価する。3. 培養血管内皮細胞を用い人工 HDL 粒子がもつ抗炎症作用、抗血栓作用の有無を検討する。4. マウスで人工 HDL 粒子の静脈投与により抗炎症作用、抗血栓作用を評価する。

## 4. 研究成果

### (1) 血管内皮細胞の S1P 受容体発現

ヒト血管内皮細胞株 EA.hy926 では S1P 受容体 (S1P<sub>1, 2, 3</sub>) が発現しており S1P は内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の mRNA 発現を増加させた (quantitative real-time PCR)。血管内皮前駆細胞でも S1P 受容体 (S1P<sub>1, 2, 3</sub>) が発現しており S1P は eNOS mRNA 発現を増加させた。本研究により新たな S1P

供与体を開発することにより効率よく S1P を初期動脈硬化病変部位に到達させることは、血管に保護的な作用を有する内皮細胞の S1P に対する応答や S1P 受容体発現などを制御することを含めて、動脈硬化症の先駆的治療法として用いられる可能性が示唆された。

### (2) 脂肪細胞での S1P 産生と低酸素への応答

肥大した脂肪組織は低酸素に陥ることが知られているため、3T3-L1 前駆脂肪細胞を脂肪細胞へ分化させ、低酸素環境 (1% O<sub>2</sub>) で培養した。低酸素環境暴露により細胞外 S1P 濃度は有意に増加した。細胞内 S1P 濃度に有意な変化は見られなかった。細胞内では低酸素状態により S1P 生成が増加し細胞外へ放出される可能性が示唆された。脂肪細胞では ABC トランスポーターが発現していた。ABC トランスポーター阻害剤処理により細胞外への S1P の輸送は有意に抑制され、S1P は ABC トランスポーターを介して細胞外へ放出されることが示唆された。

### (3) 低リスク患者の S1P 濃度と内皮機能の関係

低リスク患者の血漿 S1P 濃度を蛍光標識-HPLC 法により測定し、同時にエコーを用いた血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation, FMD) により内皮機能を測定して S1P の臨床的意義を検討した。また血小板活性化の指標として血漿セロトニン濃度を HPLC で測定した。血漿セロトニンは血小板数で補正後に正規分布を示した。セロトニン/血小板は FMD および血漿 S1P と逆相関を示した。スタチン治療は脂質異常を改善し、FMD を増加させた。スタチンによる血漿セロトニンの低下は、S1P の増加とよく相関した (図 1)。S1P は脂質中で HDL と有意な正相関を示し、内皮機能とも相関を認め、S1P は HDL の血管保護的な役割の一つであると考えられた。

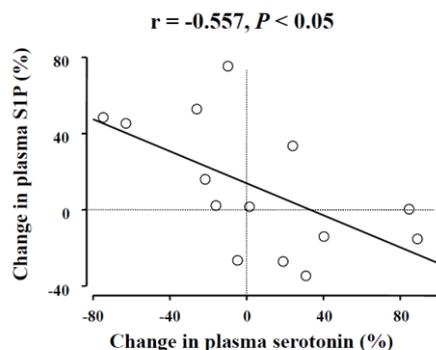


図 1 スタチン治療による血漿セロトニンの低下と血漿 S1P の増加の関係

(4) 心血管疾患リスクの高い肥満患者の血漿 S1P 濃度

合併症のない高血圧症や脂質異常症の患者で HPLC により血漿中 S1P 濃度を測定し病態との関連を解析した。肥満度を示す body mass index (BMI) が 25 以上のグループは 25 未満のグループに比べ血漿 S1P 濃度が高く(図 2)、体脂肪蓄積と S1P の関連が示唆された。

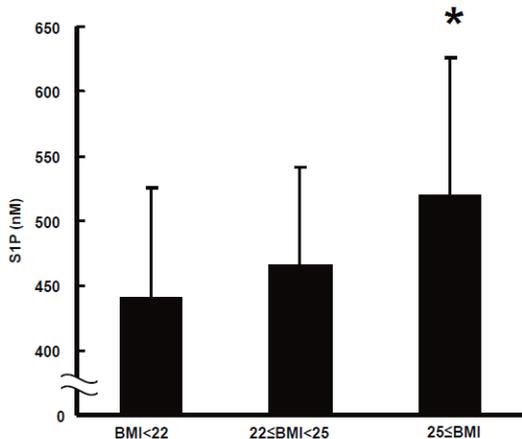


図 2 BMI と血漿 S1P 濃度との関係

(5) 血漿 S1P の解析と患者が保有する心血管疾患危険因子の関心の解析

喫煙者 21 人で採血後、血管内皮機能を測定した。生活習慣改善と禁煙指導を行い 8 週後に再検査を行った。血漿 S1P 濃度および S1P 誘導体であるジヒドロスフィンゴシン 1-リン酸 (DHS1P) 濃度を蛍光標識-HPLC 法で測定した。禁煙指導前後で血漿 S1P 濃度に有意な変化は見られなかった。DHS1P 濃度は有意に低下した。ニコチン代謝生成物であるコチニン濃度が 8 週後に有意に低下し禁煙に成功した 11 例で血漿 S1P 濃度に変化は見られなかったものの DHS1P 濃度は有意に低下した。コチニン濃度が低下しなかった群では S1P 濃度、DHS1P 濃度とも変化は見られなかった。内皮機能を反映する peripheral arterial tonometry (PAT) ratio は禁煙成功群で有意に増加したが、禁煙非成功群では変化がなかった。スフィンゴ脂質は内皮障害を反映する可能性が示された。

(6) S1P に富んだ HDL 模倣薬である人工 HDL ナノ粒子の開発とその物性評価

HDL コレステロールの作用増強に伴う動脈硬化症の治療を目標としたナノキャリアの開発では、S1P および ApoA1 を金ナノ粒子に搭載した人工 HDL ナノ粒子の調製を行った。塩化金酸水溶液にアルカンチオールを添加し水素化ホウ素ナトリウムで還元しアルカンチオールで表面保護した金ナノ粒子を調製した。その後、S1P を粒子表面に添加・挿入

した。次に ApoA1 水溶液を加え粒子表面に結合させた。S1P 含量はリン定量により、ApoA1 含量はタンパク定量により求めた。動的光散乱法により測定した平均粒子径を約 20nm に制御した金ナノ粒子 1 個に、50 分子の S1P と 20 分子の ApoA1 が結合していた(図 3)。この人工 HDL 粒子の分散状態は 1 ヶ月以上の長期間安定であった。

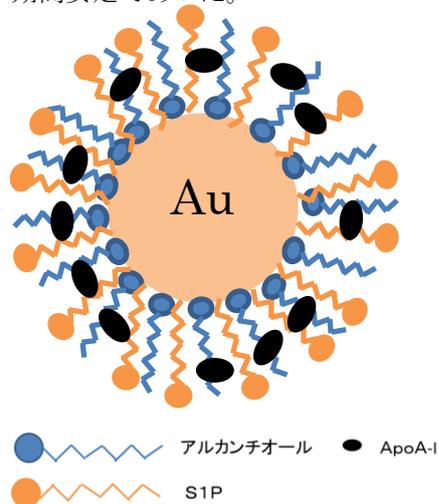


図 3 人工 HDL ナノ粒子

(7) 新たに創製された S1P 供与体(金ナノ粒子)の生理活性の評価

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) をリポ多糖 (LPS) で刺激し炎症を誘導させ、そこに調製した人工 HDL ナノ粒子を加えた。その後、血栓性や動脈硬化症促進のマーカーであるプラスミノゲン活性化抑制因子 (PAI-1) の mRNA 量をリアルタイム RT-PCR により定量した。人工 HDL ナノ粒子は添加後数時間以内に LPS で増加した PAI-1 の mRNA 量を低下させた。人工 HDL ナノ粒子は血管内皮細胞に対して PAI-1 発現を抑制することで抗血栓作用を示し、将来、初期動脈硬化症の進展を抑制する治療に有用な製剤として期待できる。S1P は HDL の血管保護的な役割の一つであると考えられた。本方法により生理活性の強い新たな S1P 供与体を開発することを強く期待できることが示された。

(8) 炎症誘導モデルマウスでの S1P 供与体(金ナノ粒子)の抗炎症効果

人工 HDL 粒子のもつ抗炎症効果をマウスで評価した。マウスに LPS を投与して炎症を誘導した後、人工 HDL 製剤を投与した。LPS で誘導される PAI-1 mRNA 発現をリアルタイム RT-PCR で評価した。人工 HDL 製剤投与により LPS で誘導される PAI-1 発現は低下し、血管炎症の抑制に有用である可能性が示された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

- ① Noda Y, Saito M, Watanabe K, Sanagawa A, Sobajima Y, Fujii S. Physicochemical characterization of tretinoin tocoferil emulsion and povidone-iodine sugar ointment blend developed for improved regulation of wound moisture. *Chem Pharm Bull* (in press) 査読有  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/advpub/0/advpub\\_c13-00186/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/advpub/0/advpub_c13-00186/_article)
- ② Andoh Y, Ogura H, Satoh M, Shimano K, Okuno H, Fujii S, Ishimori N, Eshima K, Otani T, Nakai Y, Van Kaer L, Tsutsui H, Onoé K, Iwabuchi K. Natural killer T cells are required for lipopolysaccharide-mediated enhancement of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Immunobiology* 2013;218:561-9. 査読有 doi: 10.1016/j.imbio.2012.07.022.
- ③ Satoh H, Fujii S, Tsutsui H. The Relation between habitual sleep duration and blood pressure values in Japanese male subjects. *Environment Health and Preventive Medicine* 2013;18:215-20. 査読有 doi: 10.1007/s12199-012-0309-3.
- ④ Sugiura T, Dohi Y, Hirowatari Y, Yamashita S, Ohte N, Kimura G, Fujii S. Cigarette Smoking Induces Vascular Damage and Persistent Elevation of Plasma Serotonin Unresponsive to 8 Weeks of Smoking Cessation. *Int J Cardiol* 2013; 166: 748-749. 査読有 doi:p11: S0167-5273(12)01294-6.
- ⑤ Mizutani N, Kobayashi M, Sobue S, Ichihara M, Ito H, Tanaka K, Iwaki S, Fujii S, Ito Y, Tamiya-Koizumi K, Takagi A, Kojima T, Naoe T, Suzuki M, Nakamura M, Banno Y, Nozawa Y, Murate T. Sphingosine kinase 1 expression is downregulated during differentiation of Friend cells due to decreased c-MYB. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* 2013;1833:1006-16. 査読有 doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.01.001.
- ⑥ Satoh H, Kawashima N, Ishimori N, Urasawa K, Fujii S, Tsutsui H. Decreased glomerular filtration rate is a significant and independent risk for in-hospital mortality in Japanese patients with acute myocardial infarction. *Hypertens Res* 2012; 35: 463-469 査読有 doi: 10.1038/hr.2011.224.
- ⑦ Satoh M, Andoh Y, Clingan CS, Ogura H, Fujii S, Nakayama T, Taniguchi M, Hirata N, Ishimori N, Tsutsui H, Onoé K, Iwabuchi K. Type II NKT cells stimulate diet-induced obesity by mediating adipose tissue inflammation, steatohepatitis and insulin resistance. *PLoS ONE* 2012; 7:e30568 (1-12) 査読有 doi: 10.1371/journal.pone.0030568.
- ⑧ Sugiura T, Dohi Y, Yamashita S, Ohte N, Ito S, Iwaki S, Hirowatari Y, Ohkawa R, Mishima Y, Yatomi Y, Kimura G, Fujii S. Analytical evaluation of plasma serotonin and sphingosine 1-phosphate and their clinical assessment in early atherosclerosis. *Coronary Artery Disease* 2012; 23: 234-238 査読有 doi: 10.1097/MCA.0b013e328351ab0a.
- ⑨ Tanaka K, Tamiya-Koizumi K, Hagiwara K, Ito H, Takagi A, Kojima, Suzuki M, Iwaki S, Fujii S, Nakamura M, Banno Y, Kannagi R, Tsurumi T, Kyogashima M, Murate T. Role of down-regulated neutral ceramidase during all-trans retinoic acid induced neuronal differentiation in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *J Biochem* 2012;151:611-620 査読有 doi: 10.1093/jb/mvs033.
- ⑩ Yokoyama R, Itoh S, Kamoshida G, Takii T, Fujii S, Tsuji T, Onozaki K. Staphylococcal superantigen-like protein 3 binds to toll like receptor 2 extracellular domain and inhibits cytokine production induced by *S. aureus*, cell wall component or lipopeptides in murine macrophages. *Infect Immun.* 2012;80:2816-25. 査読有 doi: 10.1128/IAI.00399-12.
- ⑪ Iwaki S, Yamamura S, Asai M, Sobel BE, Fujii S. Posttranscriptional regulation of expression of plasminogen activator inhibitor type-1 by sphingosine 1-phosphate in HepG2 liver cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012; 1819: 1132-1141. 査読有 doi: 10.1016/j.bbagr.2012.01.001.
- ⑫ Sun X, Zhang M, Sanagawa A, Mori C, Ito S, Iwaki S, Satoh H, Fujii S. Expression of circulating microRNA-126 in patients with coronary artery disease: correlation

- with LDL cholesterol. *Thromb J* 2012 Aug 28;10(1):16. 査読有 doi: 10.1186/1477-9560-10-16.
- ⑬ Nakayama N, Nakamura T, Okada H, Iwaki S, Sobel BE, Fujii S. Modulators of induction of plasminogen activator inhibitor type-1 in HepG2 cells by TGF- $\beta$ . *Coron Artery Dis*. 2011; 22:468-78. 査読有 doi: 10.1097/MCA.0b013e32834a3817.
- ⑭ Noda Y, Watanabe K, Sanagawa A, Sobajima Y, Fujii S. Physicochemical properties of macrogol ointment and emulsion ointment blend developed for regulation of water absorption. *Int J Pharmaceut* 2011; 419: 131-136. 査読有 doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.07.034.
- ⑮ Takefumi Asakura, Soichiro Iwaki, Hiromi Okada, Burton E. Sobel, Satoshi Fujii. Posttranscriptional regulation of expression of plasminogen activator inhibitor type-1 by cAMP in HepG2 liver cells. *J Biochem* 2011; 150: 687-694. 査読有 doi: 10.1093/jb/mvr110.
- ⑯ Kishimoto N, Fujii S, Chiba H, Sakuma I, Tsutsui H. Cholestimide, an anion exchange resin agent, can rapidly decrease the number of LDL particles without affecting their sizes in patients with hyperlipidemia. *J Cardiology* 2010; 55:65-68 査読有 doi: 10.1016/j.jjcc.2009.08.006.
- ⑰ Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, Tokuhara S, Nozawa A, Horii S, Andoh Y, Fujii S, Iwabuchi K, Onoé K, Tsutsui H. Natural Killer T cells are involved in adipose tissues inflammation and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 193-199 査読有 doi: 10.1161/ATVBAHA.109.198614.
- ⑱ Miyagawa R, Asakura T, Nakamura T, Okada H, Iwaki S, Sobel, B, Fujii S. Increased expression of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) in HEPG2 cells induced by insulin mediated by the 3' -untranslated region of the PAI-1 gene and its pharmacologic implications. *Cor Art Dis* 2010; 21:144-50 査読有 doi: 10.1097/MCA.0b013e328335790e.
- ⑲ Satoh H, Fujii S, Furumoto T, Kishi R, Tsutsui H. Waist circumference can predict the occurrence of multiple metabolic risk factors in middle-aged Japanese subjects. *Industrial Health* 2010; 48: 447-451 査読有 [https://www.jstage.jst.go.jp/article/indhealth/48/4/48\\_MS1121/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/indhealth/48/4/48_MS1121/_article)
- ⑳ Noda Y, Fujii S. Critical role of water diffusion into matrix in external use iodine preparations. *International Journal of Pharmaceutics* 2010; 394: 85-91 査読有 doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.05.009.
- [学会発表] (計 15 件)
- ① 高橋 朋弘、田上 辰秋、岩城 壮一郎、藤井 聡、尾関 哲也 炎症誘導モデルマウスに対する人工HDL金ナノ粒子製剤の抗炎症効果 第29回日本DDS学会学術集会 2013.07.04 京都 (予定)
- ② 藤井 聡、真川 明将、岩城 壮一郎、浅井 萌子、榊原 大輔、山村 周平 低酸素環境においてスフィンゴ脂質が線溶系に与える分子機構の解析 第35回日本血栓止血学会学術集会 2013年6月1日 山形
- ③ 真川明将, 岩城壮一郎, 浅井萌子, 榊原大輔, 山村周平, 藤井聡 SIPが血液線溶系に与える影響の解明 日本薬学会第132年会 2013年3月28日(横浜)
- ④ 高橋 朋弘、田上 辰秋、岩城 壮一郎、藤井 聡、尾関 哲也 金ナノ粒子を核とした人工HDLナノ粒子の調製と物性評価 日本薬剤学会 第27回年会 2012. 05. 24 神戸
- ⑤ 高橋 朋弘、田上 辰秋、岩城 壮一郎、藤井 聡、尾関 哲也 SIP/ApoA1 搭載金ナノ粒子による血管内皮細胞に対する抗炎症効果の検討 第28回日本DDS学会年会 2012. 07. 04 札幌
- ⑥ Tomohiro Takahashi, Tatsuki Tagami, Soichiro Iwaki, Satoshi Fujii, Tetsuya Ozeki. A novel HDL-like gold nanoparticles formulation with anti-inflammatory effect on vascular endothelial cells. AAPS Annual Meeting and Exposition (2012. 10. 14-18, Chicago, USA)
- ⑦ Ayako Nagasaki, Yuichiro Yuda, Keiko Koike, Soichiro Iwaki, Satoshi Fujii. ABC transporters can mediate extracellular release of SIP in adipocytes under hypoxia: implications for atherothrombosis in obesity. 7th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis. 2012. 10. 29 Melbourne, Australia.
- ⑧ Fujii S, Nagasaki A, Ito S, Iwaki S, Sobel B, Ohkawa R, Mishima Y, Yatomi Y, Furumoto T. Increased plasma

- sphingosine-1-phosphate (S1P) and its capacity to increase expression of PAI-1 in adipocytes and obese subjects. Scientific Session of the American Heart Association. Los Angeles, USA 2012. 11. 6
- ⑨ Sugiura T, Dohi Y, Yamashita S, Ohte N, Sanagawa A, Ito S, Iwaki S, Fujii S, Ohkawa R, Yatomi Y, Kimura G. Circulating MicroRNA-126 as a Potential Biomarker for Recovery from Smoking-Related Endothelial Damage. Scientific Session of the American Heart Association. Los Angeles, USA 2012. 11. 7
- ⑩ Tomohiro Takahashi, Tatsuaki Tagami, Satoshi Fujii, Soichiro Iwaki, Ryohei Ito, Hiroshi Yanai, Tetsuya Ozeki Functional Engineered Nano-sized Particles and Their Pharmaceutical Applications 10th France - Japan DDS Symposium October 11, 2012, Bordeaux, France
- ⑪ Tomonori Sugiura, Yasuaki Dohi, Sumiyo Yamashita, Nobuyuki Ohte, Shiori Ito, Chieko Mori, Soichiro Iwaki, Yuji Hirowatari, Ryunosuke Ohkawa, Yuko Mishima, Yutaka Yatomi, Genjiro Kimura, Satoshi Fujii. Statin-Induced Improvement of Human Endothelial Function is Mediated by Sphingosine 1-Phosphate. Scientific Session of the American Heart Association. Orlando, USA 2011. 11. 15
- ⑫ Sugiura T, Dohi Y, Yamashita S, Kimura G, Mishima Y, Ohkawa R, Yatomi Y, Fujii S. Sphingosine 1-phosphate is a bioactive lipid that confers high-density lipoprotein with vascular protection mediated by endothelium-dependent vasodilation 第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2010年7月15日 (岐阜)
- ⑬ Sugiura T, Dohi Y, Yamashita S, Ohkawa R, Yatomi Y, Kimura G, Fujii S. Sphingosine 1-phosphate is a bioactive lipid that confers high-density lipoprotein with vascular protection mediated by endothelium-dependent vasodilation August 29, 2010 European Society of Cardiology Congress 2010 (Stockholm, Sweden)
- ⑭ Sugiura T, Dohi Y, Yamashita S, Ohte N, Mori C, Hirowatari Y, Ohkawa R, Mishima Y, Yatomi Y, Kimura G, Fujii S. Imbalance Between Plasma Serotonin and Sphingosine 1-Phosphate Is a Novel Therapeutic Target of Statins in Patients with Early Atherosclerosis. Scientific Session of the American Heart Association. Chicago, USA 2010. 11. 15
- ⑮ Fujii S, Ito S, Koike K, Iwaki S, Iwabuchi K, Ohkawa R, Mishima Y, Yatomi Y, Furumoto T. Hypoxia Enhances S1P Release From Adipocytes and Provokes S1P-mediated Insulin Resistance by Inducing TNF- $\alpha$  Expression in Adipose NKT Cells. Scientific Session of the American Heart Association. Chicago, USA 2010. 11. 14
- [図書] (計0件)
- [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
- <http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/szg/index.html>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
藤井 聡 (FUJII SATOSHI)  
名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授  
研究者番号：90291228
- (2) 研究分担者  
尾関 哲也 (OZEKI TETSUYA)  
名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授  
研究者番号：60277259  
土肥 靖明 (DOHI YASUAKI)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：40305529
- (3) 連携研究者  
岩城 壮一郎 (IWAKI SOICHIRO)  
名古屋市立大学・大学院薬学研究科・講師  
研究者番号：60399962
- 杉浦 知範 (SUGIURA TOMONORI)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教  
研究者番号：60535235