

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590195

研究課題名(和文)薬物による肺胞上皮細胞障害と II 型 - I 型分化転換および上皮間葉転移との関連解析

研究課題名(英文) Analysis of the drug-induced lung toxicity in relation to transdifferentiation of type II cells into type I cells and epithelial-mesenchymal transition

研究代表者

湯元 良子 (Yumoto, Ryoko)

広島大学・医歯薬保健学研究院(薬)・講師

研究者番号：70379915

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究によって、TGF- $\beta$ 1による上皮間葉転換(EMT)がA549などの株化培養肺胞上皮細胞において観察されること、肺障害性薬物でもTGF- $\beta$ 1と類似したEMT誘発作用が認められること、薬物によるEMT誘発には一部TGF- $\beta$ 1が関与する可能性のあることが明らかとなった。本研究で変化が認められた指標を活用することで、新規医薬品の肺障害性の有無を事前に予測するシステムの構築が可能と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in cultured alveolar epithelial cell lines, RLE-6TN cells and A549 cells. Anticancer drugs such as bleomycin and methotrexate also induced EMT-like phenotypical changes in these cell lines. In addition, the involvement of TGF- $\beta$ 1 pathway in the EMT induced by these drugs was suggested. These findings would be helpful for the development of a novel strategy to predict the lung toxicity of drug candidates.

研究分野：薬剤学

キーワード：薬学 薬剤性肺障害 肺胞上皮細胞 II型-I型分化転換 上皮間葉転換 TGF- $\beta$ 1

## 1. 研究開始当初の背景

薬物による肺障害、特に肺線維症や間質性肺炎は極めて重篤な障害であり時に致死性である。これまでに抗がん薬ゲフィチニブなど各種の抗がん薬や抗不整脈薬アミオダロンにより重篤な肺障害が誘発されることが知られているが、個々の薬物による肺障害誘発の詳細なメカニズムについては不明な点が多い。また、医薬品の肺障害性の有無を事前に予測するシステムは存在しない。

著者らはこれまで、ラット初代培養肺胞上皮細胞やラットおよびヒト由来株化培養細胞を用い、II型-I型の分化転換(transdifferentiation)とそれに伴う細胞の形態、遺伝子発現プロファイル、物質輸送活性などの変化について解明を図ってきた。立方上皮であるII型細胞は肺胞表面の5-10%を占めるに過ぎないが、肺胞が障害を受けた場合、扁平上皮であるI型細胞に分化転換し修復にあたり、この分化転換過程はin vitro初代培養系でも再現できる。著者は上記研究を通じて、薬物の肺障害とII型-I型分化転換過程への影響の関連性について着目するに至った。すなわち、分化転換過程に対し薬物が阻害的に作用した場合、薬物による直接的な肺細胞障害とともに、その修復過程も抑制され、上皮障害がさらに増悪する可能性があると考えた。逆に、II型細胞は肺胞の呼吸機能を保つ上で重要な肺サーファクタントを産生しているため、薬物がII型-I型分化転換過程を過剰に促進した場合には肺胞機能に障害をきたす恐れもある。またII型-I型分化転換にTGF- $\beta$ 1(形質転換増殖因子, transforming growth factor- $\beta$ 1)が関与するとの報告がある一方で、TGF- $\beta$ 1は上皮間葉転換(epithelial-mesenchymal transition; EMT)を引き起こすとの報告もあるため、その影響について検討したところ、TGF- $\beta$ 1は主に上皮間葉転換に働くことを示すpreliminaryな結果を得た。上皮間葉転換は薬物による肺線維化と関係するものと想定されているため、著者はこの点についても注目した。

すなわち、肺胞上皮細胞に対し薬物が上皮間葉転換を誘発するかどうか調べることで、薬物による肺障害発症機構解明の一助となるとともに、上皮間葉転換を検出する上で至適な薬物処置条件や上皮間葉転換のマーカーを探索することで肺線維化などの薬物性肺障害を事前に予測するためのシステム開発につながるのではないかと考えた。

## 2. 研究の目的

薬物による肺障害、特に肺線維症や間質性肺炎は極めて重篤な障害であり、時に致死性である。しかしその発現機構には不明な点が多く、また新規医薬品の肺障害性の有無を事前に予測するシステムは存在しない。

本研究では、薬物の肺障害性および肺障害とII型-I型分化転換あるいはEMTとの関係性について明らかにし、肺線維化などの薬物

性肺障害のin vitro予測システムを開発することを目的としている。

## 3. 研究の方法

### (1) 肺胞上皮細胞のバイアビリティに対する薬物の影響(細胞障害性)

薬物の肺胞上皮細胞障害性の指標として、細胞のバイアビリティに対する影響をXTTアッセイにより解析し、薬物処置濃度・処置期間を決定する指標とした。肺障害性薬物としては、肺線維症や間質性肺炎を引き起こすことが報告されている抗がん薬(プレオマイシン、ゲフィチニブ、メトトレキサート)、抗不整脈薬(アミオダロン)について検討した。株化培養細胞としては肺胞上皮II型細胞の形質を比較的良く保持しているとされるラット由来RLE-6TN細胞およびヒト由来A549細胞を用いた。

### (2) TGF- $\beta$ 1による肺胞上皮細胞の上皮間葉転換(EMT)の解析

TGF- $\beta$ 1によって肺胞上皮細胞のEMTが進行することはpreliminaryな検討から確認している。そこでまず株化培養細胞RLE-6TN(ラット由来)、A549(ヒト由来)を用い、TGF- $\beta$ 1による上皮間葉転換を検出するための最適処置条件およびマーカーについて検討した。すなわち細胞の播種数、TGF- $\beta$ 1処置開始時期、処置期間等を変化させて、上皮間葉転換過程の進行を解析した。上皮間葉転換の指標として、細胞の形態(上皮細胞様か筋線維芽細胞様か;位相差顕微鏡解析)、アクチンフィラメントの走行(共焦点レーザー顕微鏡解析)、上皮系細胞で高発現しているmRNA(E-cadherin(E-cad)、cytokeratin19(CK19)、Zonular occludens 1(ZO-1)など)と間葉系細胞で高発現しているmRNA( $\alpha$ -smooth muscle actin( $\alpha$ -SMA)、vimentin(VIM)、fibronectin(FN)、collagen-1A1(COL1A1)、moesin(Msn)、connective tissue growth factor(CTGF)など)の発現プロファイル(Real-time PCR解析)を解析した。これら指標の中でRLE-6TNとA549で共通の変化が観察され、また最も鋭敏に変化した指標を薬物による上皮間葉転換解析のためのマーカーとして用いた。

### (3) 薬物による肺胞上皮細胞の上皮間葉転換誘発性の解析

TGF- $\beta$ 1による肺胞上皮細胞の上皮間葉転換の検討によって得られた実験条件(細胞の播種数、処置開始時期、処置期間)および上皮間葉転換検出マーカーを中心に、肺障害性薬物の影響を解析した。薬物濃度は、RLE-6TNおよびA549細胞に対するXTT assayの結果を参考に、直接的な細胞障害を引き起こさない濃度で検討した。

以上の結果を統合的に評価することで、薬物の肺障害性、肺障害とII型-I型分化転換あるいは上皮間葉転換との関係性について明らかにするとともに、薬物の肺障害性予測システムの開発を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) ラット由来 RLE-6TN 細胞における検討 RLE-6TN 細胞のバイアビリティに対する 各種薬物の影響 (細胞障害性)

ブレオマイシンを 0.01-0.4  $\mu\text{M}$  の濃度で day 1-7 の 144 時間処置し、XTT assay にて評価した結果、RLE-6TN 細胞のバイアビリティは濃度依存的に減少し、0.4  $\mu\text{M}$  処置で約 60% まで減少した (Fig. 1)。さらに 0.4  $\mu\text{M}$  処置した細胞について flow cytometry を用いて毒性評価を行った結果、アポトーシス細胞はわずかに増加したのみであった。従って、この処置条件においてブレオマイシンは主に細胞の増殖を抑制することが示唆された。

そこで、ブレオマイシンの処置条件として濃度は 0.4  $\mu\text{M}$ 、期間は 144 時間 (day 1-7) とした。

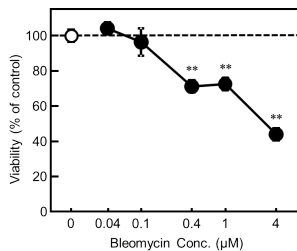


Fig. 1. RLE-6TN 細胞のバイアビリティに対するブレオマイシンの影響

メトトレキサートについても検討した結果、RLE-6TN 細胞のバイアビリティは濃度依存的に減少した (Fig. 2)。

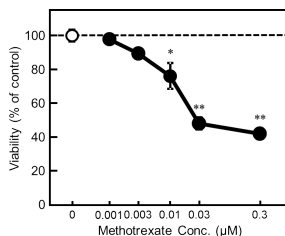


Fig. 2. RLE-6TN 細胞のバイアビリティに対するメトトレキサートの影響

その他の薬物についても同様に検討した結果、処置時間はすべて 144 時間 (day 1-7)、処置濃度はメトトレキサート 0.03  $\mu\text{M}$ 、ゲフィチニブ 10  $\mu\text{M}$ 、アミオダロン 5  $\mu\text{M}$  を選択し、上皮間葉転換について解析した。

##### TGF- $\beta$ 1 による肺胞上皮細胞の上皮間葉転換の解析

EMT を誘発する重要な因子である TGF- $\beta$ 1 を 10 ng/mL の濃度で day 2-5 の 72 時間処置した RLE-6TN 細胞を位相差顕微鏡 (PCM) ならびに核を Hoechst33342、F-actin をアクチン染色が可能な BODIPY@FL phalloidin を用いて染色後、共焦点レーザー顕微鏡 (CLSM) にて観察した。その結果、TGF- $\beta$ 1 処置によって RLE-6TN 細胞の線維芽様細胞への形態変化とアクチン骨格のリモデリングが観察された (Fig. 3)。さらに、EMT 誘発を遺伝子

発現の側面から検討したところ、上皮系マーカー遺伝子である CK19、E-cad、Ezrin、Zonular ZO-1 の mRNA 発現は減少した。また、間葉系マーカー遺伝子である COL1A1、CTGF、FN、Msn、 $\alpha$ -SMA、VIM の mRNA 発現は増加した (Fig. 4)。従って、RLE-6TN 細胞において TGF- $\beta$ 1 によって EMT が誘発されることが明らかとなった。

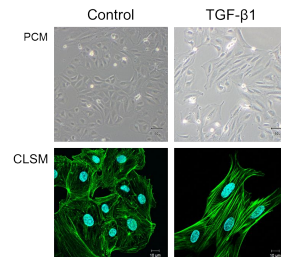


Fig. 3. RLE-6TN 細胞の形態に及ぼす TGF- $\beta$ 1 の影響

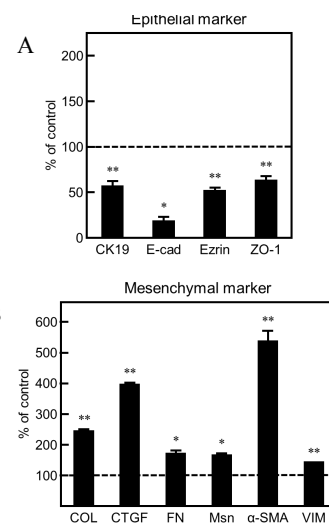


Fig. 4. RLE-6TN 細胞の上皮系 (A) および間葉系 (B) マーカー mRNA 発現に及ぼす TGF- $\beta$ 1 の影響

##### 薬物による肺胞上皮細胞の上皮間葉転換誘発性の解析

の検討で決定した条件で RLE-6TN 細胞をブレオマイシン処置した結果、PCM によって細胞の形態が上皮系細胞特有の敷石状から間葉系細胞特有の紡錘状へと形態変化していることが観察され、また CLSM によって、アクチン骨格リモデリングされ多数のフィラメントが線維状になっている様子が観察された (Fig. 5)。

また、TGF- $\beta$ 1 と同様に、ブレオマイシンによって EMT 様の遺伝子発現変動が誘発されるか否か検討した結果、上皮系マーカー遺伝子である CK19、ezrin、ZO-1 の mRNA 発現はそれぞれ有意に減少した。一方、間葉系マーカー遺伝子に関しては Msn、 $\alpha$ -SMA、VIM の mRNA 発現に有意な変動が認められなかったが、CTGF、FN の mRNA 発現はそれぞれ有意に増加した (Fig. 6)。なお間葉系マーカー遺伝子である COL1A1 の mRNA 発現が有意に減少した原因は不明である。

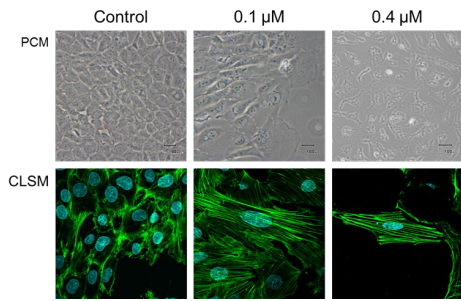


Fig. 5. RLE-6TN 細胞の形質に及ぼすプレオマイシンの影響

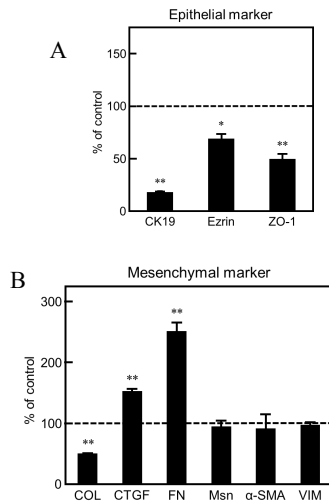


Fig. 6. RLE-6TN 細胞の上皮系 (A) および間葉系 (B) マーカー mRNA 発現に及ぼすプレオマイシンの影響

さらに、メトトレキサートについても同様の検討を行ったところ、RLE-6TN 細胞の形態は EMT 様に変化し、上皮系マーカー遺伝子の mRNA 発現は有意に減少し、間葉系マーカー遺伝子に関して FN、VIM の mRNA 発現は有意に増加した。

以上の結果から、TGF-β1 と同様に、RLE-6TN 細胞においてプレオマイシン、メトトレキサートによって EMT が誘発されることが示唆された。また、これら EMT を誘発することが広く知られている化合物や薬物によって EMT の誘発が認められたことから、RLE-6TN 細胞は EMT の評価系として有用であることが示唆された。

一方、ゲフィチニブやアミオダロンによっては RLE-6TN 細胞の形態変化が観察されず、EMT 様の上皮系マーカー遺伝子、間葉系マーカー遺伝子の発現変動もゲフィチニブでは小さく、アミオダロンは認められなかったことから、この処置条件下においてゲフィチニブは EMT 誘発効果が小さいこと、アミオダロンは EMT を誘発しない可能性が示唆された。しかしながら、肺障害の中でも肺線維症の発症頻度はプレオマイシンやメトトレキサートと比較して、アミオダロンは高いことが報告されている。本検討においてアミオダロンによって EMT 誘発が認められない原因の一つとして、アミオダロンの毒性は主に代

謝物が影響しているという報告があることから、アミオダロンでは in-vitro における直接的な EMT 誘発作用が認められない可能性が考えられた。また、プレオマイシンとメトトレキサートはゲフィチニブと比較して肺線維症の発症頻度が高く、EMT の誘発効果と関連している可能性が考えられた。これらの仮説について、さらなる検討と解析が必要であると考えられた。

## (2) ヒト由来 A549 細胞における検討

A549 細胞を TGF-β1 (10 ng/mL, 72 hr) およびメトトレキサート (300 nM, 144 hr) で処置し、形態変化を観察したところ、それぞれのコントロールと比較して、EMT に特有な細胞の紡錘状への変化とアクチンフィラメントのリモデリングが観察された (Fig. 7, 8)。

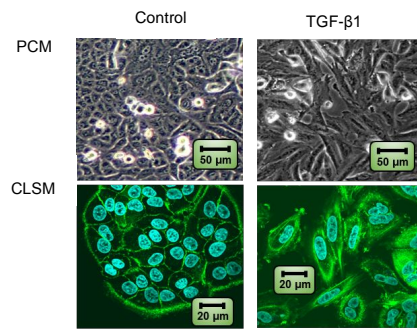


Fig. 7. A549 細胞の形態に及ぼす TGF-β1 の影響

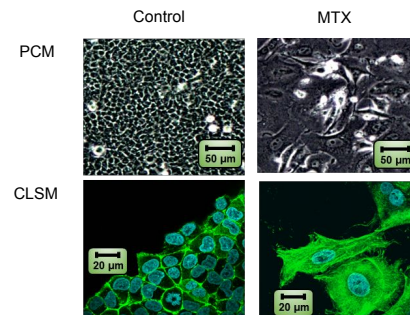


Fig. 8. A549 細胞の形態に及ぼすメトトレキサート (MTX) の影響

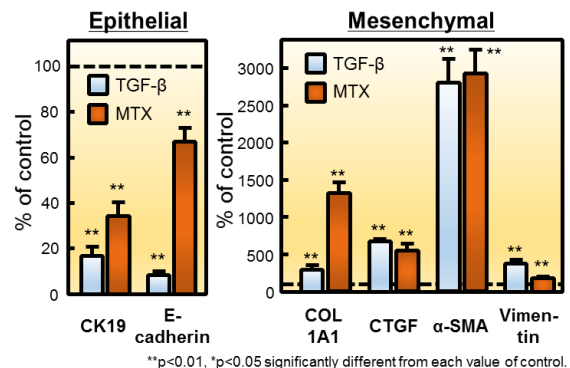


Fig. 9. A549 細胞の上皮系 (A) および間葉系 (B) マーカー mRNA 発現に及ぼす TGF-β1 およびメトトレキサートの影響

さらに、遺伝子発現変動に対する影響について解析した結果、TGF- $\beta$ 1 およびメトトレキサート処置によって、上皮系マーカー遺伝子の有意な発現減少、間葉系マーカー遺伝子の有意な発現増加が認められた (Fig. 9)。

従って、A549 細胞においても TGF- $\beta$ 1 やメトトレキサートによって EMT が誘発されることが示唆された。さらに、TGF- $\beta$  レセプター阻害剤である SB431542 を TGF- $\beta$ 1 およびメトトレキサートと共存させて A549 細胞を処置した結果、EMT 様の細胞の形態変化や遺伝子変動が抑制された。従って、メトトレキサートによる EMT 誘導の一部に TGF- $\beta$  を介したシグナル経路が関与している可能性が示唆された。

以上の結果から、RLE-6TN 細胞と同様に A549 細胞も EMT の評価系として有用であることが示唆された。

以上、RLE-6TN 細胞や A549 細胞において、TGF- $\beta$ 1 による EMT が観察されること、肺障害性薬物 (抗がん薬) でも TGF- $\beta$ 1 と類似した EMT 誘発作用が認められること、肺障害性薬物による EMT 誘発には一部 TGF- $\beta$ 1 が関与する可能性のあることが明らかとなった。本研究で変化が認められた指標を活用することで、新規医薬品の肺障害性の有無を事前に予測するシステムの構築が可能と考えられる。

今後は、上皮間葉転換に関わる細胞内情報伝達系の key molecule に関する解析を進め、薬剤誘発性上皮間葉転換、ひいては肺線維症の分子メカニズムを明らかにするとともに、より有用性の高い薬剤性肺障害の予測・防御法の開発に取り組みたいと考えている。

#### 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 9 件)

1. Takano, M., Yamamoto, C., Yamaguchi, K., Kawami, M. and Yumoto, R.: Analysis of TGF- $\beta$ 1-and drug-induced epithelial-mesenchymal transition in cultured alveolar epithelial cell line RLE/Abca3, Drug Metab. Pharmacokinet., 査読有, 30 (1):111-118, 2015 (doi:10.1016/j.dmpk.2014.10.007)
2. Takano, M., Yamamoto, C., Sambuichi, K., Oda, K., Nagai, J., Shimamoto, A., Tahara, H. and Yumoto, R.: Introduction of a single transporter gene ABCA3 directs RLE-6TN to more type II-like alveolar epithelial cells. Membrane, 査読有, 38, 246-253, 2013 (doi: not applicable)
3. Takano, M., Horiuchi, T., Sasaki, Y., Kato Y., Nagai, J. and Yumoto, R.: Expression and function of PEPT2 during transdifferentiation of alveolar epithelial cells. Life Sciences, 査

読有, 93, 630-636, 2013

(doi: 10.1016/j.lfs.2013.08.008)

4. Yumoto, R., Suzuka, S., Nishimoto, S., Nagai, J. and Takano, M.: Enhancing effect of poly(amino acid)s on albumin uptake in human lung epithelial A549 cells. Drug Metab. Pharmacokinet., 査読有, 28, 497-503, 2013 (doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-13-RG-028)
5. Oda, K., Yumoto, R., Nagai, J. and Takano, M.: Modulation of insulin transport by D-glucose in alveolar epithelial cells. Biomedicine & Aging Pathology, 査読有, 3, 247-252, 2013 (doi.org/10.1016/j.biomag.2013.09.003)
6. Nagai, J., Yamamoto, A., Yumoto, R. and Takano, M.: Albumin overload induces expression of hypoxia-inducible factor 1-alpha and its target genes in HK-2 human renal proximal tubular cell line. Biochem. Biophys. Res. Commun., 査読有, 434, 670-675, 2013 (doi: 10.1016/j.bbrc.2013.03.140)
7. Takano, M. Horiuchi, T., Nagai, J. and Yumoto, R.: Effect of cigarette smoke extract on insulin transport in alveolar epithelial cell line A549. Lung, 査読有, 190, 651-659, 2012 (doi: 10.1007/s00408-012-9413-9)
8. Oda, K., Yumoto, R., Nagai, J., Katayama, H. and Takano, M.: Enhancement effect of poly(amino acid)s on insulin uptake in alveolar epithelial cells. Drug Metab. Pharmacokinet., 査読有, 27, 570-578, 2012 (doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-002)
9. Yumoto, R., Suzuka, S., Oda, K., Imaoka, H. and Nagai, J. and Takano, M.: Endocytic uptake of FITC-albumin by human alveolar epithelial cell line A549. Drug Metab. Pharmacokinet., 査読有, 27, 336-343, 2012 (doi:10.2133/dmpk.DMPK-11-RG-127)

[総説](計 1 件)

1. Takano, M., Aoki, A., Kawami, M. and Yumoto, R.: Receptor-mediated endocytosis of macromolecules and strategy to enhance their transport in alveolar epithelial cells. Expert Opinion on Drug Delivery, 査読有, in press (2015) (doi: 10.1517/17425247.2015.992778)

[学会発表](計 23 件)

1. 杉本奈津美, ヒト肺上皮由来 H441 細胞におけるペプチドトランスポーター PEPT2 の発現と機能の解析, 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 26 ~ 28 日, 神戸学院大学 (兵庫県・神戸市)
2. 青木彩子, 新たなマイクロアレイを用いた薬剤性肺障害予測システムの開発, 日



- 本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 26 ~ 28 日, 神戸学院大学 (兵庫県・神戸市)
3. 川見昌史, Evaluation of epithelial-mesenchymal transition associated with methotrexate-induced injury in cultured human alveolar epithelial cell line, 第 8 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, Nov. 15-16, 2014, 熊本大学 (熊本県・熊本市)
  4. 山口晃輝, 培養肺胞上皮細胞 RLE/Abca3 を用いた薬剤誘発性上皮間葉転換の解析, 第 53 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 2014 年 11 月 8 ~ 9 日, 広島国際会議場( 広島県・広島市 )
  5. 猫本千波, TGF- $\beta$  および肺障害性薬物による肺胞上皮 II 型細胞の上皮間葉転換と miRNA の発現変動, 第 53 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 2014 年 11 月 8 ~ 9 日, 広島国際会議場 ( 広島県・広島市 )
  6. 宮本未緒花, 培養肺胞上皮細胞 A549 におけるメトトレキサートの輸送特性解析, 第 53 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 2014 年 11 月 8 ~ 9 日, 広島国際会議場( 広島県・広島市 )
  7. Yumoto, R.: Effect of cigarette smoke extract on PEPT2 function in alveolar epithelial cells, JSSX-ISSX Joint Meeting, Oct. 18-23, 2014, San Francisco (USA).
  8. Nagahiro, M., Transport of nicotine, an organic cation, in alveolar epithelial cells, JSSX-ISSX Joint Meeting, Oct. 18-23, 2014, San Francisco (USA).
  9. 湯元良子, 肺胞上皮細胞の分化転換に伴うペプチドトランスポーターの発現・機能変化と喫煙関連物質の影響, 医療薬学フォーラム 2014/第 22 回 CPS, 2014 年 6 月 28 ~ 29 日, ビッグサイト TFT ホール ( 東京都 )
  10. 高野幹久, 肺胞上皮細胞の分化転換と薬物輸送機能, 日本薬剤学会第 29 年会, 2014 年 5 月 20 ~ 22 日, 大宮ソニックシティビル ( 埼玉県・さいたま市 )( 招待講演 )
  11. 川見昌史, 肺障害性薬物によるヒト由来培養肺胞上皮細胞 A549 の上皮間葉転換の解析, 日本薬剤学会第 29 年会, 2014 年 5 月 20 ~ 22 日, 大宮ソニックシティビル( 埼玉県・さいたま市 )
  12. 杉本奈津美, ヒト肺上皮由来 H441 細胞の基本特性とペプチドトランスポーター PEPT2 の発現・機能, 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 27 ~ 30 日, 熊本大学黒髪キャンパス ( 熊本県・熊本市 )
  13. Yamamoto, A., Effect of albumin-bound fatty acids on the expression of HIF-1-alpha and its target genes in the human renal tubular epithelial cell line HK-2. 28<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting in Tokyo, Nov. 9 -11, 2013, Tower Hall Funabori (Tokyo)
  14. Yumoto, R., Expression and function of P-glycoprotein in alveolar epithelial cells and its modulation by cigarette smoke extract, 73th FIP World Congress, 31 Aug - 5 Sep 2013, Dublin (Ireland)
  15. 山口晃輝, 肺胞上皮細胞の上皮間葉転換と薬剤性肺傷害予測法の構築, 日本薬剤学会第 28 年会, 2013 年 5 月 23 ~ 25 日, ウィンクあいち ( 愛知県・名古屋市 )
  16. 小田啓祐, D-グルコースによるインスリンの肺胞上皮細胞輸送の制御, 第 35 回日本膜学会年会, 2013 年 5 月 20 ~ 21 日, 早稲田大学 ( 東京都 )
  17. 佐々木佳寛, 肺胞上皮細胞の II 型-I 型分化転換に伴うペプチドトランスポーター Pept2 の発現・機能変動, 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 28 ~ 30 日, パシフィコ横浜 ( 神奈川県・横浜市 )
  18. 小田啓祐, D-Glucose stimulates insulin uptake in cultured human alveolar epithelial cells. 第 6 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 2012 年 11 月 23 ~ 24 日, 京都大学 ( 京都府・京都市 )
  19. Yamamoto, C., Induction of phenotypical changes by transfection of a transporter gene Abca3 in cultured alveolar epithelial cell line RLE-6TN. 27<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting in Tokyo, 20-22 Nov 2012, Tower Hall Funabori (Tokyo)
  20. Oda, K., Effect of D-glucose on insulin uptake in human alveolar epithelial cell line A549. 27<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting in Tokyo, 20-22 Nov 2012, Tower Hall Funabori (Tokyo)
  21. 湯元良子, 肺胞上皮細胞におけるアルブミンの輸送とその制御, 膜シンポジウム 2012, 2012 年 11 月 6 ~ 7 日, 神戸大学 ( 兵庫県・神戸市 )
  22. Takano, M., Effect of transfection of a transporter gene Abca3 on the phenotype of cultured alveolar epithelial cells. 18th North American Regional ISSX Meeting, 14-18 Oct 2012, Dallas (USA)
  23. 湯元良子, 肺胞上皮細胞の II 型 I 型分化転換と生体膜トランスポーターの発現・機能, 日本膜学会第 34 年会, 2012, 5 月 8-9 日, 早稲田大学 ( 東京都 )
- 6 . 研究組織
- (1) 研究代表者  
湯元 良子 ( YUMOTO RYOKO )  
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・講師  
研究者番号 : 70379915
  - (2) 連携研究者  
高野 幹久 ( TAKANO MIKIHISA )  
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授  
研究者番号 : 20211336