

高齢者の慢性呼吸器疾患と糖代謝異常の病態的関連性に基づく血小板機能の解明(28-9)

主任研究者 徳田 治彦 国立長寿医療研究センター 臨床検査部 (部長)

研究要旨

血小板は外傷時の止血および創傷治癒過程において極めて重要な役割を果たしているが、一方で高齢期における動脈硬化等の血管老化、各種代謝性疾患あるいは悪性腫瘍等の慢性炎症の進展を助長することが知られている。私共はこれまでに糖尿病をはじめとする高齢者の代謝性疾患における血小板機能を解析し、2型糖尿病患者では低用量ADP刺激時の血小板凝集においてP2Y₁₂受容体を介するシグナルが病態に関与すること、コラーゲン刺激時のp38 mitogen-activated protein(MAP)キナーゼの活性化が凝集能と相関すること、ADP刺激時の低分子量ストレス蛋白質HSP27のリン酸化が凝集能亢進と相関すること、コラーゲン刺激時にリン酸化されたHSP27が血小板由来増殖因子-AB(PDGF-AB)の分泌と共役して細胞外に遊離されること等を報告している。本研究は、糖尿病患者におけるこれらの知見を踏まえ、高齢期の代表的な慢性疾患である閉塞性呼吸器疾患および睡眠時無呼吸症候群(OSAS)を対象として血小板機能を検討し、詳細な臨床情報と統合的に解析することにより、病的老化の指標としての血小板機能評価・制御法開発の一助とすることを目的としている。55歳以上のOSAS、慢性閉塞性呼吸器疾患(COPD)および糖尿病患者より静脈血を採取し、多血小板血漿を調整し、各種刺激により惹起される血小板凝集を患者の臨床情報とともに詳細に解析した。平成28年度はOSAS患者15例、COPD他患者12例、糖尿病患者29例につき解析を実施した。呼吸器疾患では亢進例は計21例(OSAS14例、他7例)であり、OSAS群でADP刺激時のED₅₀値が低い傾向がみられた。OSASでは総睡眠時間とADP刺激時のED₅₀値との間に正の相関が見られた。糖尿病患者由来の血小板において、リストセチン刺激時にHSP27リン酸化が誘導されること、抗血小板薬はリストセチン刺激による血小板凝集を抑制しないが、リン酸化HSP27遊離およびPDGF-AB分泌を抑制することを明らかとした。一方、健常者由来の血小板において、コラーゲン刺激による血小板活性化に対するsphingosine 1-phosphateの影響を検討し、sphingosine 1-phosphateはコラーゲン刺激による血小板凝集、HSP27のリン酸化、血小板からのPDGF-AB分泌およびリン酸化HSP27遊離をsphingosine 1-phosphate 4受容体を介して制御していることを明らかとした。

主任研究者

徳田 治彦 国立長寿医療研究センター 臨床検査部 (部長)

分担研究者

楠瀬 公章 国立長寿医療研究センター 内科総合診療部 (医師)

小澤 修 岐阜大学大学院医学系研究科 (教授)

A. 研究目的

血小板は外傷時の止血および創傷治癒過程において極めて重要な役割を果たしているが、一方で高齢期における動脈硬化等の血管老化、各種代謝性疾患あるいは悪性腫瘍等の慢性炎症の進展を助長することが知られている。言い換えれば血小板機能の亢進は病的老化現象の指標といえる。従って血小板機能異常を適切に評価・制御することができれば、様々な加齢性疾患を早期から管理することが可能と考えられる。加齢とともに増加する代表的疾患である糖尿病は、脳梗塞・心筋梗塞等の危険因子として知られ、重大な後遺障害の原因となることから、高齢者における大きな健康上の課題である。私共はこれまでに、糖尿病をはじめ高齢者の代謝性疾患において血小板機能を解析し、様々な新知見を得てきた。一方、睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は糖尿病をはじめ様々な代謝性疾患と病態関連性を有し、脳梗塞・心筋梗塞等の重要な危険因子として知られている。本研究は、高齢期の代表的な慢性疾患である閉塞性呼吸器疾患および睡眠時無呼吸症候群(OSAS)を対象として血小板機能を糖尿病との病態的関連性において検討し、詳細な臨床情報と統合的に解析することにより、病的老化の指標としての血小板機能評価・制御法開発の一助とする成果を得ることを目的としている。本研究の成果をもとに高齢者の血小板機能が適切に制御されれば、病的老化の効率的な進捗防止により健康寿命の延伸が大いに期待できると考えられ、その重要性は極めて高い。

私共はこれまでに、2型糖尿病患者では低用量 ADP 刺激時の血小板凝集において P2Y₁₂ 受容体を介するシグナルが病態に関与すること、コラーゲン刺激時の p38 MAP キナーゼの活性化が凝集能と相関すること、ADP 刺激時の低分子量ストレス蛋白質 HSP27 のリン酸化が凝集能亢進と相関すること、コラーゲン刺激時にリン酸化された HSP27 が PDGF-AB と共役して細胞外に遊離されること等を報告している (Matsuno H, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005;90:920-927; Hanai Y, et al., *Life Sci.*, 2009;85:386-394; Tokuda H, et al., *Int. J. Mol. Med.*, 2012;30:1387-1395; Tokuda H., et al., *PloS One* 2015;10:e0128977)。また、脳梗塞の再発予防としての抗血小板療法において、血小板凝集における ADP およびコラーゲンの ED₅₀ 値を有効性の指標として確立している。一方 OSAS の血小板機能については、持続陽圧呼吸療法(CPAP)により血小板凝集能の改善がみられること (Sanner BM et al., *Eur. Respir. J.* 2000;16:648-652) や、ADP 刺激時の血小板凝集能と OSAS の重症度との間に相関がみられること (Alkhiary W., et al., *Clin. Appl. Thromb. Hemost* 2015: pii:1076029615600790) 等が報告されているが、代謝性疾患との病態的関連

性あるいは細胞レベルでの機序については未だ判然としていない。本研究は、私共のこれまでの研究成果を踏まえて実施するものであり、極めて独創性が高い。

B. 研究方法

1) 対象

55歳以上の OSAS、慢性閉塞性呼吸器疾患および糖尿病患者を解析の対象とした。また、岐阜大学における血小板機能制御機構の解析では、健常成人を被験者とした。

2) 血小板血漿の調整

被験者の肘静脈等より静脈血約 10 ml をクエン酸加条件に採取し、多血小板血漿 (platelet-rich plasma: PRP) および乏血小板血漿 (platelet-poor plasma: PPP) を分離調整した。

3) 血小板凝集能の解析

PRP を ADP、コラーゲン、リストセチンおよび TRAP にて刺激し、レーザー粒子径測定法 (LS 法) に基づく測定装置 (PA-200: 興和) を用いて血小板凝集能の変化を解析した。LS 法では透過光遮蔽率 (Trans %) の他に、血小板凝集塊の大きさにより、微小凝集塊 (small, 25 μm 未満 small)、中凝集塊 (medium, 25-50 μm) および大凝集塊 (large, 50-75 μm) が識別、表示できる。これらの刺激時 AUC を数量化し、解析に用いた。反応停止後の PRP を 20,000 $\times g$ にて 2 分間遠心分離し、沈査を細胞画分とし SDS にて可溶化するとともに、上清を -30 度で保管し、細胞レベルでの解析に供した。

4) 臨床情報の収集

共通項目として、年齢、性別、身長、体重、血圧、服用中の薬剤名、白血球数、赤血球数、血色素値、血小板数、総蛋白、アルブミン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、尿素窒素、クレアチニン、eGFR、シスタチン C、血糖、HbA1c、尿蛋白、頭部 MRI 所見を、OSAS の追加項目としてポリグラフィー所見を、2 型糖尿病患者の追加項目として、糖尿病罹病期間、治療期間、治療内容、網膜症の有無・病期、尿中アルブミン値を収集した。

5) 血小板細胞レベルでの解析

可溶化した細胞画分中の機能性蛋白質のリン酸化をウェスタンブロット法にて解析した。リン酸化レベルは imageJ ver. 1.32 を用いて数値化し解析に使用した。反応上清中の PDGF-AB 濃度およびリン酸化 HSP27 濃度をそれぞれ対応する ELISA にて測定し、これらの血小板刺激時の分泌・遊離につき検討した。

6) 統計学的解析

統計学的解析には SPSS ver. 19.0 (IBM SPSS Statistic Inc.) を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたっては、最新の臨床研究に関する倫理指針を遵守している。研究への参加は患者の自由な意思によるものであるとともに、患者のプライバシーには十分配慮し、結果の解析にあたっては連結可能匿名化とすることとした。研究計画は国立長寿医療研究センター倫理審査委員会および岐阜大学医学系研究科医学研究等倫理審査委員会において承認を得た。

C. 研究結果

1) OSAS・慢性閉塞性呼吸器疾患患者での検討

倫理委員会承認後2017年3月末までに計28例(OSAS15例、COPD他12例、1例除外)を分析した。透過率でみたADP刺激時のED₅₀値(註:健常者の範囲 1.534-2.022 μM)より明らかな亢進とされたものは計21例(OSAS14例、COPD他7例)であった。OSAS群は他疾患群よりED₅₀値が低い傾向が見られた。またOSASのうち5例において、非刺激時に微小凝集塊の出現(spontaneous micro-aggregation)が見られ、そのうち1例は糖尿病合併症例であった。OSAS症例についてポリグラフィー所見との解析を開始した。これまでに解析した15例においては、ADPのED₅₀値は総睡眠時間と正の相関を、中途覚醒時間と負の相関を認めたが、無呼吸・低呼吸指数(AHI)との間には相関が見られなかった。コラーゲン刺激時、リストセチン刺激時およびTRAP刺激時の凝集パターンは糖尿病におけるこれらと明らかな相違を示す傾向が見られた。

2) 2型糖尿病患者での検討

倫理委員会承認後2017年3月末までに計29例を分析した。透過率でみたADP刺激時のED₅₀値より、亢進22例、非亢進7例であった。このうち非刺激時の微小凝集塊出現(spontaneous micro-aggregation)は亢進15例、非亢進6例にみられた。なお、頸部エコー検査における内膜中膜複合体厚(IMT)所見について分析した結果、亢進群と非亢進群の間に有意差はみられなかった。また、呼吸機能検査における1秒率を分析した結果も、この2群間に有意差は見られなかった。

3) 血小板機能の細胞レベルでの解析

上記1)2)にて収集された検体において、各種刺激により活性化される細胞内情報伝達系[アデニル酸シクラーゼ/cAMP/プロテインキナーゼ A、プロテインキナーゼ C、phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-キナーゼ)、Akt/プロテインキナーゼ B、MAPキナーゼスーパーファミリー(p44/p42 MAPキナーゼ、p38 MAPキナーゼ、SAPK/JNK)、Rho/Rhoキナーゼ、Rac、Ca⁺⁺動員等]の検討を開始した。今年度は既存検体をもとに、糖尿病患者について分析した。

糖尿病患者46例(男性25例/女性21例)について、リストセチン刺激前後の血小板内

HSP27リン酸化レベル、血漿中のリン酸化HSP27レベルおよびPDGF-ABレベルを解析した。リストセチン(1.5 mg/ml)刺激時のHSP27(serine 78)のリン酸化レベルは、血漿中に遊離されるリン酸化HSP27レベルと正の相関を認めた。抗血小板薬の投与例は15例(男性6例/女性9例)であったが、リストセチン刺激による血小板凝集は抗血小板薬投与の有無の2群間で相違が見られなかった。一方、リストセチン刺激により血漿中に遊離されるリン酸化HSP27レベルおよびPDGF-ABレベルは、抗血小板薬投与群では非投与群との比較において著明に抑制されていた。

健常者から調整したPRPを用いた検討では、ヒト血小板において sphingosine 1-phosphate はコラーゲン刺激による凝集、PDGF-ABの分泌、sCD40 ligandの遊離を抑制すること、HSP27のリン酸化およびリン酸化HSP27の遊離を抑制すること、これらの作用は sphingosine 1-phosphate 1受容体ではなく sphingosine 1-phosphate 4受容体を介することが明らかとなった。

D. 考察と結論

呼吸器疾患における解析は緒についたばかりであるが、OSASとそれ以外の疾患との明らかな相違が示唆される結果であった。OSASと糖尿病の発症に関連する肥満およびインスリン抵抗性とは病的に関連が深いことが知られている。OSASにおける重症度の直接的指標であるAHIとの関連は明らかでなかったが、臨床的に重要な中途覚醒時間および総睡眠時間と血小板凝集能の亢進との間に関連が見られた。さらに症例を集積する必要があるが、これらの疾患の早期より、血小板機能の制御が有用である可能性を示唆するものとして興味深い結果と考えられる。一方、ずり応力刺激モデルであるリストセチン刺激は von Willebrand 因子と Glycoprotein(GP)Ib-IX-Vを介する機序において血小板凝集を惹起し、血小板を活性化する。従って糖尿病患者における私共の知見は、本疾患患者において抗血小板薬はずり応力刺激による血小板凝集を抑制し得ないが、活性化された血小板からのPDGF-AB遊離やリン酸化HSP27遊離の抑制ひいては動脈硬化の抑制に寄与する可能性が示唆される結果と考えられる。なおリストセチン刺激により血小板からHSP27が遊離されるとの報告はこれまでになく、重要な新知見と考えられるため、さらに詳細を分析中である。また、sphingosine 1-phosphate が sphingosine 1-phosphate 1受容体ではなく sphingosine 1-phosphate 4受容体を介してコラーゲン刺激による血小板活性化を制御することが明らかとなったが、この結果は sphingosine 1-phosphate が血小板機能制御に必要な脂質メディエーターであることを示唆すると考えられる。さらに解析を進めることにより、適切な血小板機能制御法への応用が期待できると考えられる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kainuma S, Otsuka T, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. Regulation by AMP-activated protein kinase of PGE₂-induced osteoprotegerin synthesis in osteoblasts. *Mol. Med. Rep.* 2016;13:3363-3369.
- 2) Kainuma S, Otsuka T, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. Possible involvement of AMP-activated protein kinase in PGE₁-induced synthesis of osteoprotegerin in osteoblasts. *Exp. Ther. Med.* 2016;11:2042-2048.
- 3) Tokuda H, Kuroyanagi G, Tsujimoto M, Matsushima-Nishiwaki R, Akamatsu S, Enomoto Y, Iida H, Otsuka T, Ogura S, Iwama T, Kojima K, Kozawa O. Thrombin receptor-activating protein (TRAP)-activated Akt is involved in the release of phosphorylated-HSP27 (HSPB1) from platelets in DM patients. *Int. J. Mol. Sci.* 17, 737; doi: 10.3390/IJMS17050737. 2016.
- 4) Tsujimoto M, Tokuda H, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Kainuma S, Matsushima-Nishiwaki R, Onuma T, Iida Y, Kojima A, Sawada S, Doi T, Enomoto Y, Tanabe K, Akamatsu S, Iida H, Ogura S, Otsuka T, Kozawa O, Iwama T. AICAR reduces collagen-stimulated secretion of PDGF-AB and release of soluble CD40 ligand from human platelets: suppression of HSP27 phosphorylation via p44/p42 MAP kinase. *Exp. Ther. Med.* 2016;12:1107-1112.
- 5) Yamamoto N, Tokuda H, Kuroyanagi G, Kainuma S, Matsushima-Nishiwaki R, Fujita K, Kozawa O, Otsuka T. Heat shock protein 22(HSPB8) limits TGF- β -stimulated migration of osteoblasts. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016;436:1-9.
- 6) Kainuma S, Tokuda H, Fujita K, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Harada A, Kozawa O, Otsuka T. Attenuation by incretins of thyroid hormone-stimulated osteocalcin synthesis in osteoblasts. *Biomed. Rep.* 2016;5:771-775.
- 7) Kuroyanagi G, Tokuda H, Yamamoto N, Kainuma S, Fujita K, Ohguchi R, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Harada A, Kozawa O, Otsuka T. (-)-Epigallocatechin gallate synergistically potentiates prostaglandin E₂-stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2017;128-129:27-33.

- 8) Kuroyanagi G, Tokuda H, Yamamoto N, Kainuma S, Fujita K, Ohguchi R, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Otsuka T. Attenuation of prostaglandin E₁- induced osteoprotegerin synthesis in osteoblasts by normoxic HIF inducers. *Mol. Med. Rep.* 2017;15:1847-1852.
- 9) Fujita K, Tokuda H, Yamamoto N, Kainuma S, Kawabata T, Sakai G, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Harada A, Kozawa O, Otsuka T. Incretins amplify TNF- α -stimulated IL-6 synthesis in osteoblasts: suppression of the I κ B/NF- κ B pathway. *Int. J. Mol. Med.* 2017;39:1053-1060.
- 10) Fujita K, Otsuka T, Yamamoto N, Kainuma S, Ohguchi R, Kawabata T, Sakai G, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. (-)-Epigallocatechin gallate but not chlorogenic acid up-regulates osteoprotegerin synthesis by bone morphogenic protein-4 in osteoblasts. *Exp. Ther. Med.* in press.
- 11) Fujita K, Tokuda H, Kainuma S, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Harada A, Kozawa O, Otsuka T. Resveratrol suppresses thyroid hormone-induced osteocalcin synthesis in osteoblasts. *Mol. Med. Rep.* in press.
- 12) Kohnoh T, Hashimoto N, Ando A, Sakamoto K, Miyazaki S, Aoyama D, Kusunose M, Kimura M, Omote N, Imaizumi K, Kawabe T, Hasegawa Y. Hypoxia-induced modulation of PTEN activity and EMT phenotypes in lung cancers. *Cancer Cell Int.* 2016;16:33.
- 13) Kimura M, Hashimoto N, Kusunose M, Aoyama D, Sakamoto K, Miyazaki S, Ando A, Omote N, Imaizumi K, Kawabe T, Hasegawa Y. Exogenous induction of unphosphorylated PTEN reduces TGF β -induced extracellular matrix expressions in lung fibroblasts. *Wound Repair Regen.* 2017;25:86-97.
- 14) Tanabe K, Kozawa O, Iida H. cAMP/PKA enhances interleukin-1 β -induced interleukin-6 synthesis through STAT3 in glial cells. *Cell. Signal.* 2016;28:19-24.
- 15) Okuno M, Yasuda I, Adachi S, Nakashima M, Kawaguchi J, Doi S, Iwashita T, Hirose Y, Kozawa O, Yoshimi N, Shimizu M, Moriwaki H. The significance of phosphorylated heat shock protein 27 on the prognosis of pancreatic cancer. *Oncotarget.* 2016;7:14291-14299.
- 16) Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Nagasawa T, Yasuda E, Chiba N, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Kumada T, Kozawa O. Phosphorylated heat shock protein 20 (HSPB6) regulates transforming growth factor- α -induced migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One.* 2016;11:e0151907.
- 17) Horibe Y, Adachi S, Yasuda I, Yamauchi T, Kawaguchi J, Kozawa O, Shimizu M, Moriwaki H. Anticancer effect of arsenite on cell migration, cell cycle and apoptosis

in human pancreatic cancer cells. *Oncol. Lett.* 2016;12:177-182.

- 18) Okuno M, Adachi S, Kozawa O, Shimizu M, Yasuda I. The clinical significance of phosphorylated heat shock protein 27 (HSPB1) in pancreatic cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:137.
- 19) Takagi T, Imai T, Mishiro K, Ishisaka M, Tsujimoto M, Ito H, Nagashima K, Matsukawa H, Tsuruma K, Shimazawa M, Yoshimura S, Kozawa O, Iwama T, Hara H. Cilostazol ameliorates collagenase-induced cerebral hemorrhage by protecting the blood-brain barrier. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017;37:123-139.

2. 学会発表

- 1) 谷川隆久、川嶋修司、徳田治彦. 高齢者 2 型糖尿病におけるサルコペニアと糖尿病関連因子の検討.
第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会、京都、2016 年 5 月 20 日.
- 2) 徳田治彦、谷川隆久、原田 敦、新飯田俊平、小澤 修. レスベラトロール(RES)は骨芽細胞におけるプロスタグランジン E₁(PGE₁)によるオステオプロテジェリン(OPG)産生を減弱する.
第 58 回日本老年医学会学術集会、金沢、2016 年 6 月 8 日.
- 3) 千田一嘉、佐竹昭介、西川満則、徳田治彦、三浦久幸、遠藤英俊. 高齢閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の CPAP 外来における基本チェックリストを用いたフレイル評価に基づく包括ケアによるアドヒアランス向上.
第 58 回日本老年医学会学術集会、金沢、2016 年 6 月 8 日.
- 4) 千田一嘉、佐竹昭介、西川満則、徳田治彦、近藤和泉、三浦久幸、遠藤英俊. 高齢 COPD 患者の呼吸リハビリテーション外来における基本チェックリストによるフレイル評価を活用した包括ケア.
第 58 回日本老年医学会学術集会、金沢、2016 年 6 月 9 日.
- 5) 谷川隆久、川嶋修司、徳田治彦. 高齢者男性糖尿病におけるサルコペニアに及ぼす因子の検討.
第 26 回内分泌 Up date、大宮、2016 年 11 月 19 日.
- 6) 楠瀬公章、中村さや、千田一嘉、西村浩一. 安定期 COPD 患者におけるフレイルと患者報告アウトカムおよび生理学的指標の関連についての検討.
第 56 回日本呼吸器学会学術講演会、京都、2016 年 4 月 9 日.
- 7) 楠瀬公章、中村さや、千田一嘉、西村浩一. 安定期 COPD 患者における基本チェックリストと患者報告アウトカムおよび生理学的指標との関係についての検討.
第 58 回日本老年医学会学術集会、金沢、2016 年 6 月 8 日.
- 8) 土井智章、陰山康成、小澤 修、小倉真治. 血小板の炎症誘導作用における Rac の役割.

第 31 回日本 Shock 学会総会、東京、2016 年 10 月 6 日.

- 9) 西脇理英、豊田秀徳、熊田 卓、小澤 修. TNF- α 刺激による肝癌細胞遊走および浸潤のリン酸化 HSP20 (HSPB8) による抑制.

第 75 回日本癌学会学術総会、横浜、2016 年 10 月 6 日.

- 10) Onuma T, Tanabe K, Kozawa O, Iida H. Sphingosine-1-phosphate suppresses collagen-induced human platelet activation. Anesthesiology 2016 Annual Meeting. Chicago, October 22, 2016.
- 11) Tanikawa T, Sable-Morita S, Kawashima S, Tokuda H. The prevalence and characteristics of frailty in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. 2nd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia Asian Forum. Nagoya, November 5, 2016.
- 12) Senda K, Satake S, Kondo I, Nishikawa M, Tokuda H, Endo H, Miura H. Kihon Checklist predicts adverse outcome in elder outpatients with chronic obstructive pulmonary disease. 2nd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia Asian Forum. Nagoya, November 5, 2016.
- 13) Kusunose M, Nakamura S, Senda K, Nishimura K. Frailty assessed by the Kihon Checklist and patient-reported outcomes in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. 21st Asian Pacific Society of Respiriology (APSR 2016). Bangkok, November 14, 2016.
- 14) 藤田和彦、徳田治彦、黒柳 元、山本尚洋、貝沼慎悟、川端 哲、酒井 剛、西脇理英、大塚隆信、小澤 修. 骨芽細胞において HSP90 阻害剤は p38 MAP kinase を介し PGF $_{2\alpha}$ による IL-6 産生を促進する.
第 90 回日本薬理学会年会、長崎、2017 年 3 月 15 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし