

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H02653

研究課題名(和文)最先端分子細胞テクノロジーの応用による呼吸器疾患病態解明と治療開発

研究課題名(英文)The investigation of respiratory diseases and development of novel therapeutics using up-to-date molecular and cellular techniques

研究代表者

長瀬 隆英 (NAGASE, TAKAHIDE)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：40208004

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,600,000円

研究成果の概要(和文)：COPD、ARDS、特発性間質性肺炎、肺がんなどは、その難治性・致死性や高い発症頻度から、社会的にも極めて重大な疾患群である。これらの肺疾患の病態機序・治療標的は未だに不明であり、新治療法の開発が急務とされている。発生工学などの進歩により、器官形成、ストレス応答、細胞の増殖・分化と組織の再生や、これらの制御系の破綻がもたらす疾患病態が解明されつつある。本研究ではこれらの最先端技術を活用し、呼吸器官の形態形成や恒常性維持機構を解明し、ARDS・肺線維症・肺癌などの呼吸器疾患の病態理解を深め、治療法開発への糸口を探索した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、発生工学的手法を応用し、疾患発症機序を明らかにし治療標的を探索した。難治性呼吸器系疾患に対する治療薬の開発は目下、困難を極めており、最新アプローチを駆使した本プロジェクトは、文字通り「ベンチからベッドへ」という橋渡しの役割を果たすものであり、その成果は、薬剤開発のプロセスを短縮し、実用化に大きく寄与することが予想される。また、難治性呼吸器系疾患に対する治療薬の開発は、社会医学的にも医療福祉・医療経済的にも莫大な貢献をなすことが予想される。

研究成果の概要(英文)：In respiratory diseases, there are several disorders to which very few pharmaceutical agents are currently effective. These disorders include ARDS, IPF, COPD and lung cancer. Recently, new research tools such as genetically-engineered mice have been widely used to study molecular mechanisms underlying human disorders. The purpose of this study is to investigate mechanism of respiratory diseases and develop novel therapeutics using these up-to-date cellular and molecular techniques including genetically-engineered mice. Our observations suggest that this strategy might provide a novel therapeutic approach to respiratory disorders such as ARDS, IPF and COPD and lung cancer.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：呼吸器内科学

### 1. 研究開始当初の背景

発生工学、細胞培養技術、次世代シーケンサー解析などの進歩により、器官形成、ストレス応答、細胞の増殖・分化と組織の再生や、これらの制御系の破綻がもたらす疾患病態が解明されつつある。本研究ではこれらの最先端技術を活用し、呼吸器の形態形成や恒常性維持機構を解明し、ARDS・肺線維症・肺癌などの呼吸器疾患の病態理解を深め、治療法開発への糸口を探る。具体的には Hippo-TAZ/YAP 経路、TGF- $\beta$  シグナル、TTF-1 などの転写ネットワークや脂質関連遺伝子を解析対象とする。

21世紀を迎えた現在、呼吸器領域疾患の社会的重要性は急増しつつある。気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)や肺癌などの患者数、死亡者数は年々増加しつつあり、増勢に歯止めがかからない状況にある。呼吸器領域疾患による死亡者数の急増が予見されている。このように呼吸器領域疾患の社会的重要性は国内・国外で十分に認識されつつあり、社会的な視点からも、その研究成果に対する社会的要請の高い領域である。呼吸器病学は、感染症、炎症、免疫から腫瘍に至るまで極めて広範な分野に関わる学問であり、「未開の広大な領域」とも形容されるであろう。

### 2. 研究の目的

COPD、ARDS、特発性間質性肺炎、難治性気管支喘息、新興呼吸器感染症(新型インフルエンザ等)などは、炎症関連機序を主体とする病態であり、その難治性・致死性や高い発症頻度から、社会的にも極めて重大な疾患群である。これらの炎症性肺疾患の病態機序・治療標的は未だに不明であり、新治療法の開発が急務とされている。

また、本邦での肺癌患者数は年間 10 万人を超え、7 万人以上が死亡している。最近になって TCGA (The Cancer Genome Atlas) などの多施設共同研究により、肺癌のゲノム異常・遺伝子変異・トランスクリプトームのデータベース化が進んでいる。肺癌細胞の悪性化の過程において、上皮細胞が間葉系細胞の形質を獲得する上皮間葉転換 (EMT) が重要であり、癌細胞と癌間質との相互作用、特に CAF (cancer-associated fibroblast) の働きにより浸潤・転移といった癌進展が促進される。

肺の器官形成 (branching morphogenesis・肺胞形成)、肺リモデリング (気腫化・線維化)、癌進展 (EMT・癌-間質相互作用) など一見して異なる生命現象は、細胞レベルでは上皮間葉相互作用という共通したメカニズムが介在しており、分子レベルで類似した制御機構が関与する。

転写コアクチベーター-TAZ/YAP は、Hippo 経路の実行因子として機能し、転写因子 TEADs と結合して転写制御に関わる。この数年で TAZ/YAP の多彩な機能 (幹細胞の多能性維持や分化制御・器官形成・臓器サイズ調節・腫瘍形成) が解明されつつある。TGF- $\beta$  は Smad3 を介した細胞内シグナル伝達を行う。幹細胞の多能性維持、細胞の増殖・分化を制御し、様々な臓器の器官形成に関わる。また EMT を誘導する最も強力な因子であり癌細胞の浸潤・転移能を亢進させる。さらに TGF- $\beta$  は細胞外基質やプロテアーゼの産生を通じて肺リモデリングや癌間質の形成に関与する。

YAP をマウス胎仔肺上皮で欠損させると branching morphogenesis が阻害され、気管支上皮細胞で YAP を欠損させると細胞分化異常を来す。TAZ や Smad3 の欠損マウスや、TGF- $\beta$  の II 型受容体の肺上皮組織での欠損は肺気腫を呈し、TGF- $\beta$  2 及び TGF- $\beta$  3 の欠損マウスも気管支や肺胞の形態異常を示す。また TGF- $\beta$  1 の肺での過剰発現や、TGF- $\beta$  の II 型受容体の肺間葉組織での欠損は、上皮間葉相互作用に異常を来し、branching morphogenesis の異常が生じる。

Hippo-TAZ/YAP 経路や TGF- $\beta$  は肺の器官形成において必須であり、その欠損は類似した表現型を示す。最近になって TAZ/YAP と Smad3 の協調的な転写制御が報告され Hippo-TAZ/YAP 経路と TGF- $\beta$  の密接な相互作用が注目されている。両者は呼吸器疾患の病態 (肺リモデリング・肺癌) を規定する重要な調節機構であるが、その相互作用が肺細胞 (気管支上皮細胞・II 型肺胞上皮細胞・肺線維芽細胞) や肺癌細胞に対して与える影響を統合的に検証した報告は殆どない。

### 3. 研究の方法

本研究では Conditional knockout マウスの発生学的解析、遺伝子改変マウスを活用した呼吸器疾患モデル、初代培養肺上皮細胞の特殊培養、及び胎仔肺の explant culture による解析を行う。Bioinformatics によって、転写ネットワークという視点から Hippo-TAZ/YAP 経路・TGF- $\beta$  シグナルと主要な転写因子群との相互作用を解析する。さらに炎症・生体防御関連因子としての脂質性メディエーターに着目し、難治性肺疾患の病態解明および治療標的の同定を目指す。申請者らは世界に先駆けて TAZ 欠損マウスを作成し、ホモ欠損マウスが肺気腫を呈することを報告した。さらに、共同研究先であるスウェーデン・ウプサラ大学にて外科切除を受けた非小細胞肺癌患者 196 例のトランスクリプトーム、345 例の組織アレイ、ゲノム情報を統合的に解

析し、TAZ の肺癌促進作用を明らかにした。また肺上皮細胞において、炎症性サイトカインの TNF- $\alpha$  や LIGHT が、TGF- $\beta$  による EMT 誘導を促進させることを示した。さらに TGF- $\beta$  と TNF- $\alpha$  による協調的な細胞内シグナル伝達機構を解明し、下流の標的遺伝子やマイクロ RNA の網羅的な発現解析を行った。

さらにヒト肺癌組織から初代培養線維芽細胞を樹立し、肺癌細胞との三次元共培養を行い、肺癌 CAF の癌促進作用を明らかにした。またレンチウイルスによるノックダウンシステムを活用して、TGF- $\beta$  が肺線維芽細胞の増殖・収縮や肺癌細胞との相互作用に与える影響を検証した。TTF-1 は肺の器官形成において必須のマスター転写因子であり、TTF-1 欠損マウスは肺形成不全により生直後に呼吸不全死となる。申請者らは肺癌細胞において、TTF-1 が TGF- $\beta$  による EMT 誘導を抑制することを見出した。さらにゲノムワイド ChIP-Seq を行い、TTF-1 と Smad3 の結合を介した新規の転写調節機構を明らかにした。

申請者らは MACS による細胞分離を活用し、マウス肺からの II 型肺胞上皮細胞の単離法を確立した。これに 2 層培養法を適用することで、細胞極性及び細胞接着が維持された培養条件での細胞応答を観察することが可能になった。さらに気管支上皮細胞を気層・液層界面培養法 (ALI: air-liquid interface) により線毛上皮細胞に分化誘導することに成功した。多能性幹細胞から肺上皮細胞への分化誘導の条件検討も重ね、免疫不全マウスにおける線毛上皮組織の形成を確認し、*in vitro* で分化誘導した細胞での lamellar body 形成を電子顕微鏡で確認した。

申請者らは 2013 年より理化学研究所と共同研究の契約を締結し、FANTOM5 プロジェクトに参加している。初代培養線維芽細胞を対象として全ゲノム領域の転写開始点の網羅的な抽出を行った。このサンプルに限らず、プロジェクト全体で 500 種類以上の初代培養細胞や 150 種類以上の組織における転写プロファイルやエンハンサー領域が同定されている。このようなデータベースを活用して、肺上皮細胞と肺癌細胞に特徴的な転写プロファイルを明らかにした。

本研究では上述のような知見・経験・技術をさらに発展させ、Hippo-TAZ/YAP 経路や TGF- $\beta$ -Smad 経路、TTF-1 を含む転写因子ネットワークが、肺の器官形成や疾患病態に及ぼす影響を統合的に解析する。具体的には、Conditional knockout マウスの発生学的解析、遺伝子改変マウスを活用した呼吸器疾患モデルによって個体レベルで解析する。またマウス胎仔肺の explant culture やマウス由来の肺上皮細胞 (気管支上皮細胞・II 型肺胞上皮細胞) の初代培養・特殊培養 (2 層培養・ALI) を行う。さらに、ゲノムワイドな網羅的解析 (ChIP-seq や RNA-seq)、公共データベースを利用した Bioinformatics 解析も行う。

#### 4. 研究成果

転写コアクチベーター TAZ/YAP は、Hippo 経路の実行因子として機能し、転写因子 TEADs と結合して転写制御に関わることを示した。この数年で TAZ/YAP の多彩な機能 (幹細胞の多能性維持や分化制御・器官形成・臓器サイズ調節・腫瘍形成) が解明されつつあるが、TGF- $\beta$  が Smad3 を介した細胞内シグナル伝達を行うことを明らかにした。また EMT を誘導する最も強力な因子であり癌細胞の浸潤・転移能を亢進させることを提示した。さらに TGF- $\beta$  は細胞外基質やプロテアーゼの産生を通じて肺リモデリングや癌間質の形成に関与する可能性を示した。

YAP をマウス胎仔肺上皮で欠損させると branching morphogenesis が阻害され、気管支上皮細胞で YAP を欠損させると細胞分化異常を来す。TAZ や Smad3 の欠損マウスや、TGF- $\beta$  の II 型受容体の肺上皮組織での欠損は肺気腫を呈し、TGF- $\beta$  2 及び TGF- $\beta$  3 の欠損マウスも気管支や肺胞の形態異常を示すことを示した。Hippo-TAZ/YAP 経路は肺の器官形成において必須であり、Hippo-TAZ/YAP 経路と TGF- $\beta$  の密接な相互作用を示した。両者は呼吸器疾患の病態 (肺リモデリング・肺癌) を規定する重要な調節機構であるが、その相互作用が肺細胞 (気管支上皮細胞・II 型肺胞上皮細胞・肺線維芽細胞) や肺癌細胞に対して与える影響を統合的に検証した。

本研究では Hippo-TAZ/YAP 経路と TGF- $\beta$  シグナルの相互作用を、mechanical stress 及び mechanotransduction という観点から解析し、難治性呼吸器疾患や肺癌の病態理解の新しい枠組みを提案した。

本研究では、発生工学的手法を応用し、疾患発症機序を明らかにし治療標的を探索した。難治性呼吸器系疾患に対する治療薬の開発は目下、困難を極めている。最新アプローチを駆使した本プロジェクトは、文字通り「ベンチからベッドへ」という橋渡しの役割を果たすものであり、その成果は、薬剤開発のプロセスを短縮し、実用化に大きく寄与することが予想される。また、難治性呼吸器系疾患に対する治療薬の開発は、社会医学的にも医療福祉・医療経済的にも莫大な貢献をなすことが予想される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Isago H, Mitani A, Mikami Y, Horie M, Urushiyama H, Hamamoto R, Terasaki Y, Nagase T.	4. 巻 62
2. 論文標題 The Epithelial Expressions of YAP and TAZ are Sequentially Required in Lung Development.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Respir Cell Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 256-266
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1165/rcmb.2019-02180C	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 Ando T, Kage H, Matsumoto Y, Zokumasu K, Yotsumoto T, Maemura K, Amano Y, Watanabe K, Nakajima J, Nagase T, Takai D.	4. 巻 111
2. 論文標題 Integrin 11 in non-small cell lung cancer is associated with tumor progression and postoperative recurrence.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 200-208
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14257	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 Urushiyama H, Terasaki Y, Nagasaka S, Kokuho N, Endo Y, Terasaki M, Kunugi S, Makita K, Isago H, Hosoki K, Souma K, Ishii T, Matsuzaki H, Hiraishi Y, Mikami Y, Noguchi S, Tamiya H, Mitani A, Yamauchi Y, Shimizu A, Nagase T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Naftopidil reduced the proliferation of lung fibroblasts and bleomycin-induced lung fibrosis in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cell Mol Med.	6. 最初と最後の頁 3563-3571
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jcmm.14255	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ishii T, Muroi M, Horiguchi K, Tanamoto KI, Nagase T, Yamashita N.	4. 巻 49
2. 論文標題 Activation through toll-like receptor 2 on group 2 innate lymphoid cells can induce asthmatic characteristics.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Allergy.	6. 最初と最後の頁 1624-1632
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cea.13490.	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 Ikeda T, Yamauchi Y, Uchida K, Oba K, Nagase T, Yamada Y.	4. 巻 19
2. 論文標題 Reference value for expiratory time constant calculated from the maximal expiratory flow-volume curve.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Pulm Med.	6. 最初と最後の頁 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-019-0976-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kage H, Kohsaka S, Shinozaki-Ushiku A, Hiraishi Y, Sato J, Nagayama K, Ushiku T, Takai D, Nakajima J, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Nagase T.	4. 巻 110
2. 論文標題 Small lung tumor biopsy samples are feasible for high quality targeted next generation sequencing.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2652-2657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14112	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 Okuda K, Chen G, Subramani DB, Wolf M, Gilmore RC, Kato T, Radicioni G, Kesimer M, Chua M, Dang H, Livraghi-Buttrico A, Ehre C, Doerschuk CM, Randell SH, Matsui H, Nagase T, O'Neal WK, Boucher RC.	4. 巻 199
2. 論文標題 Localization of Secretory Mucins MUC5AC and MUC5B in Normal/Healthy Human Airways.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Respir Crit Care Med	6. 最初と最後の頁 715-727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.201804-07340C	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 該当する

1. 著者名 Takeshima H, Horie M, Mikami Y, Makita K, Miyashita N, Matsuzaki H, Noguchi S, Urushiyama H, Hiraishi Y, Mitani A, Borok Z, Nagase T, Yamauchi Y.	4. 巻 68
2. 論文標題 CISH is a negative regulator of IL-13-induced CCL26 production in lung fibroblasts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 101-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2018.08.005	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 該当する

1. 著者名 Ando T, Kage H, Saito M, Amano Y, Goto Y, Nakajima J, Nagase T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Early stage non-small cell lung cancer patients need brain imaging regardless of symptoms.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 641-646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-018-1254-y.	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 Watanabe K, Yasumoto A, Amano Y, Kage H, Goto Y, Yatomi Y, Takai D, Nagase T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Mean platelet volume and lymphocyte-to-monocyte ratio are associated with shorter progression-free survival in EGFR-mutant lung adenocarcinoma treated by EGFR tyrosine kinase inhibitor.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0203625	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyashita N, Horie M, Suzuki HI, Yoshihara M, Djureinovic D, Persson J, Brunstr&ouml;m H, Lindskog C, Elfving H, Micke P, Saito A, Nagase T.	4. 巻 13
2. 論文標題 An Integrative Analysis of Transcriptome and Epigenome Features of ASCL1-Positive Lung Adenocarcinomas.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Thorac Oncol.	6. 最初と最後の頁 1676-1691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2018.07.096	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 該当する

1. 著者名 Maemura K, Watanabe K, Ando T, Hiyama N, Sakatani T, Amano Y, Kage H, Nakajima J, Yatomi Y, Nagase T, Takai D.	4. 巻 109
2. 論文標題 Altered editing level of microRNAs is a potential biomarker in lung adenocarcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3326-3335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13742	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 Horie M, Miyashita N, Mattsson JSM, Mikami Y, Sandelin M, Brunnström H, Micke P, Nagase T, Saito A.	4. 巻 246
2. 論文標題 An integrative transcriptome analysis reveals a functional role for thyroid transcription factor-1 in small cell lung cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pathol	6. 最初と最後の頁 154-165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5109	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 該当する

1. 著者名 Kimura H, Suzuki M, Konno S, Shindou H, Shimizu T, Nagase T, Miyazaki T, Nishimura M.	4. 巻 199
2. 論文標題 Orchestrating Role of Apoptosis Inhibitor of Macrophage in the Resolution of Acute Lung Injury.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Immunol.	6. 最初と最後の頁 3870-3882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1601798	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 Jo T, Yasunaga H, Sasabuchi Y, Michihata N, Morita K, Yamauchi Y, Hasegawa W, Takeshima H, Sakamoto Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T.	4. 巻 128
2. 論文標題 Association between dementia and discharge status in patients hospitalized with pneumonia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Pulm Med	6. 最初と最後の頁 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-017-0473-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Horie M, Miyashita N, Mikami Y, Noguchi S, Yamauchi Y, Suzukawa M, Fukami T, Ohta K, Asano Y, Sato S, Yamaguchi Y, Ohshima M, Suzuki HI, Saito A, Nagase T.	4. 巻 314
2. 論文標題 TBX4 is involved in the super-enhancer-driven transcriptional programs underlying features specific to lung fibroblasts.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	6. 最初と最後の頁 L177-L191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajplung.00193.2017	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 Horie M, Kaczowski B, Ohshima M, Matsuzaki H, Noguchi S, Mikami Y, Lizio M, Itoh M, Kawaji H, Lassmann T, Carninci P, Hayashizaki Y, Forrest ARR, Takai D, Yamaguchi Y, Micke P, Saito A, Nagase T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Integrative CAGE and DNA Methylation Profiling Identify Epigenetically Regulated Genes in NSCLC.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 1354-1365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-17-0191	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 該当する

1. 著者名 Ishii T, Hosoki K, Nikura Y, Yamashita N, Nagase T, Yamashita N.	4. 巻 198
2. 論文標題 IFN Regulatory Factor 3 Potentiates Emphysematous Aggravation by Lipopolysaccharide.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Immunol.	6. 最初と最後の頁 3637-3649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1601069.	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 Mikami Y, Matsuzaki H, Takeshima H, Makita K, Yamauchi Y, Nagase T.	4. 巻 112
2. 論文標題 Development of an In Vitro Assay to Evaluate Contractile Function of Mesenchymal Cells that Underwent Epithelial-Mesenchymal Transition.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Vis Exp	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/53974	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Horie M, Saito A, Ohshima M, Suzuki HI, Nagase T.	4. 巻 107
2. 論文標題 YAP and TAZ modulate cell phenotype in a subset of small cell lung cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1755-1766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13078.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Noguchi S, Saito A, Mikami Y, Urushiyama H, Horie M, Matsuzaki H, Takeshima H, Makita K, Miyashita N, Mitani A, Jo T, Yamauchi Y, Terasaki Y, Nagase T.	4. 巻 7
2. 論文標題 TAZ contributes to pulmonary fibrosis by activating profibrotic functions of lung fibroblasts.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep42595	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Horie M, Yamaguchi Y, Saito A, Nagase T, Lizio M, Itoh M, Kawaji H, Lassmann T, Carninci P, Forrest AR, Hayashizaki Y, Suzutani T, Kappert K, Micke P, Ohshima M.	4. 巻 6
2. 論文標題 Transcriptome analysis of periodontitis-associated fibroblasts by CAGE sequencing identified DLX5 and RUNX2 long variant as novel regulators involved in periodontitis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep33666	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamauchi Y, Yasunaga H, Hasegawa W, Sakamoto Y, Takeshima H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Nagase T	4. 巻 11
2. 論文標題 Effect of outpatient therapy with inhaled corticosteroids on decreasing in-hospital mortality from pneumonia in patients with COPD.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	6. 最初と最後の頁 1403-1411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/COPD.S107985	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamauchi Y, Yasunaga H, Sakamoto Y, Hasegawa W, Takeshima H, Urushiyama H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Nagase T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Mortality associated with bone fractures in COPD patients	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	6. 最初と最後の頁 2335-2340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/COPD.S112142	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Miyashita N, Horie M, Mikami Y, Urushiyama H, Fukuda K, Makita K, Matsuzaki H, Saito A, Nagase T.
2. 発表標題 Effects of ASCL1 expression on cytokine/chemokine expression and tumorigenesis.
3. 学会等名 日本呼吸器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagase T
2. 発表標題 Respiratory research using cellular, molecular and physiologic approaches
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Respiriology (APSR), 2017, Sydney (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長瀬隆英
2. 発表標題 Recent progress in respiratory cells and molecular biology
3. 学会等名 APSR 2016 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016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

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
---------	---------