

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03570

研究課題名(和文)疫学解析と自然発症型モデル動物解析の融合による閉塞性肺疾患の包括的理解と創薬研究

研究課題名(英文) Identification of novel pulmo-modulatory factors that affect severity of obstructive lung diseases based on human epidemiological and animal model studies

研究代表者

首藤 剛 (Shuto, Tsuyoshi)

熊本大学・大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センター・准教授

研究者番号：80333524

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：閉塞性肺疾患は、全世界で致死率の高い難治性の呼吸器疾患の総称である。本研究では、本申請者が、独自に確立したヒト病態を安定的に模擬するモデルマウス(ENaC-Tgマウス)の遺伝・薬理学的解析とヒト疫学解析を融合し、見出した新規因子に着目し、これらの因子に着目したアカデミア創薬のための分子基盤を確立することを目標とする。具体的には、GLP-1、糖尿病・肥満、尿酸に着目し、その治療標的妥当性の検証を行った。同時に、閉塞性肺疾患の病態や発症をコントロールする候補化合物の抽出を試み、その薬理的な意義を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、COPDの新たな特徴として、種々の併存疾患(合併症)の存在が病態形成に影響を与えることが示唆されている。併存疾患(合併症)への着眼は、これまでにない発想を生むと考えられ、新しい側面からのCOPD治療法の開発に貢献すると考えられる。また、本研究では、「ヒト疫学-動物モデル」双方向研究を実践するものであった。既存の呼吸器疾患研究では容易に着眼することがない因子を抽出可能であり、ユニークな疾患治療標的の同定に繋がるものであり、社会的意義は極めて大きい。

研究成果の概要(英文)：Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is mainly characterized by pulmonary obstruction caused by chronic mucus hypersecretion and inflammation, that ultimately lead to death from respiratory failure. We have established airway-specific overexpression of the epithelial Na⁺ channel subunit in mice with C57BL/6J background (C57BL/6J-ENaC-Tg mice) as a pathophysiologically highly useful COPD mouse model. The study aimed to identify and prove pulmo-modulatory factors that affect COPD phenotype by experimental analysis of C57BL/6J-ENaC-Tg mice and a cross-sectional and a retrospective longitudinal studies with Japanese participants in a health screening program. We determined glucagon-like peptide-1 and palmitic acid as exacerbating factors, while uric acid as a protective factor specifically in female, in the pathogenesis of COPD. Moreover, we identified Melinjo seed extracts as well as macrolide Azithromycin as useful agents that suppress COPD phenotypes.

研究分野：薬理学

キーワード：閉塞性肺疾患(COPD) 並存疾患 GLP-1 糖尿病 肥満 尿酸 メリンジョ マクロライド系抗菌薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

閉塞性肺疾患は、慢性気道炎症や過剰な粘液貯留、およびこれらの症状に伴う気道閉塞を主徴とする難治性の呼吸器疾患の総称である。慢性気管支炎や肺気腫を主徴とする慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、粘液の貯留や慢性細菌感染が認められる嚢胞性線維症 (CF) などの疾患が、これにあたる。2001 年の福地らによる大規模な疫学調査研究 NICE スタディによると、日本人の 40 歳以上の COPD 患者数は 530 万人と推定され、その有病率は 8.6% であり、極めて高い (Fukuchi Y., et al., *Respirology.*, 2004)。また、COPD の世界の死亡順位は現在第 3 位であり、身近に起こる致死率の高い疾患である。一方、CF は、Cl⁻チャネルである CFTR の遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患で、欧米では極めて頻度の高い遺伝子疾患である。近年、閉塞性肺疾患治療においては、即効性で 1 日 1~2 回吸入投与の長時間作用性 2 刺激薬 (LABA) や、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬 (LAMA) などの新規の気管支拡張薬が臨床で使用可能となり良好な成績を収めているが (日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 版)、疾患時の肺組織の変化は不可逆的であるため、未だ根本的な治療法がないことが、臨床問題である。

このような背景の中、本申請者は、閉塞性肺疾患の主徴である気道における感染・炎症惹起機構に関する種々の検討を行い、多くの重要な知見を得ることに成功し、国内唯一 (世界で 3 研究室が保有) の自然発症型閉塞性肺疾患モデル動物 (ENaC-Tg マウス) の確立に成功した。

COPD 及び CF 患者気道上皮組織における炎症調節機構を明らかにした (Shuto. T., et al., *PNAS.* 2001; Shuto. T., et al., *JBC.* 2002; Shuto. T., et al., *FASEB J.* 2006; Furuta. T., et al., *BMC Mol. Biol.* 2008; Mizunoe S., et al., *J Pharmacol Sci.*, 2012)。

粘液貯留を安定的に呈する、国内唯一の閉塞性肺疾患モデルマウス (ENaC-Tg マウス) の確立に成功した (Shuto T., et al., *Sci. Rep.*, in revision; 研究業績 4, 11, その他多くの招待講演)。

ENaC-Tg マウスを用いた遺伝・薬理的解析から、プロテアーゼ・酸化ストレス経路の重要性を明らかにした (Shuto T., et al., *Sci. Rep.*, in revision; 研究業績 4, 11, その他多くの招待講演)。

ヒト疫学解析と自然発症型モデル動物の遺伝・薬理的解析の融合を行い、閉塞性肺疾患病態の発症や病態に關与する新規要因として、インクレチン GLP-1、糖尿病・肥満によるインスリン抵抗性、亜鉛動態、ビタミン C・尿酸・ALDH2 などの抗酸化因子を同定した (Shuto T., et al., *Sci. Rep.*, in revision; Morita K, et al., *Toxicol Lett.*, 2015; 一部未発表)。

CF 患者由来の iPS 細胞を TALEN を用いた新規手法により作成する手段を開発し、気道上皮細胞様にまで分化させることを可能とした (Suzuki, et al., *Mol Ther - Nucl. Acids.*, 2015)。

2. 研究の目的

COPD の患者数が増加の一途を辿っている。COPD の新規治療法確立が困難となっている今、“パラダイムシフト”と言えるような呼吸器疾患研究の新展開が必要であると言える。このような背景の中、本申請者らは、ヒト疫学解析と国内唯一の自然発症型モデル動物 (ENaC-Tg マウス) の遺伝・薬理的解析の融合を試み、閉塞性肺疾患病態の発症や病態に關与する新規の分子の絞り込みを行ってきた。その結果、インクレチン GLP-1、糖尿病・肥満によるインスリン抵抗性、亜鉛動態、ビタミン C・尿酸・ALDH2 などの抗酸化因子を抽出することに成功した。そこで、本研究では、これらの因子が、閉塞性肺疾患病態にどのような影響を与えるのか、さらには、これらの因子を標的にした創薬研究を行うことを主目的とし、種々の検討を行う。

具体的には、抽出した肺病態制御因子の中から、GLP-1、糖尿病・肥満、尿酸等に着眼し、生化学的 (肺組織を用いた定量的 RT-PCR 及び Western blotting, BALF を用いた細胞計数及び ELISA)、組織学的 (PAS 染色, MLI)、呼吸力学的 (Compliance, Elastance, FEV_{0.1}%) な解析を行い、詳細な分子基盤の解明を行い、最終的に、治療薬候補を見出す基盤を形成する。

3. 研究の方法

閉塞性肺疾患は、全世界で致死率の高い難治性の呼吸器疾患の総称である。本研究では、本申請者が、独自に確立したヒト病態を安定的に模擬するモデルマウス (ENaC-Tg マウス) の遺伝・薬理的解析とヒト疫学解析を融合し、見出した新規因子に着目し、これらの因子に着目したアカデミア創薬のための分子基盤を確立することを目標とする。具体的には、GLP-1、糖尿病・肥満、尿酸に着目し、その治療標的妥当性の検証を行った。同時に、閉塞性肺疾患の病態や発症をコントロールする候補化合物の抽出を試み、その薬理的な意義を検討した。

4. 研究成果

(1) 2 型糖尿病治療薬 GLP-1 受容体作動薬 が COPD 病態に与える影響

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) は抗糖尿病作用を示すホルモンであり、GLP-1 受容体作動薬は現在、2 型糖尿病治療薬として臨床応用されている。GLP-1 受容体は肺組織においても高発現しているが、肺における GLP-1 の機能は不明である。本章では、気道上皮における GLP-1 受容体シグナルの生理的および病態生理的機能について検討した。まず、正常気道上皮細胞株 (16HBE14o-) および COPD モデル細胞株 (ENaC-16HBE14o-) に対する GLP-1 受容体作動薬 Exendin-4 刺激は、p38 MAPK 依存的に粘液遺伝子 MUC5AC の産生を上昇させることを明らかにした。また、正常および COPD 様 ENaC-Tg マウスに対する Exendin-4 を経気管投与においても、両マウスにおける粘液遺伝子 MUC5AC の発現を上昇させた。このとき、Exendin-4 投与

は、ENaC-Tg マウスの肺気腫病態を亢進したことから、COPD 肺組織における GLP-1 受容体シグナルは、粘液発現を促進し、肺病態を悪化させることを示した。

(2) 肥満誘導性 2 型糖尿病併発が COPD 病態に与える影響とその機序の解明

2 型糖尿病は、COPD における重要な合併症であり、その肺病態に与える影響についてはほとんど明らかでない。特に、2 型糖尿病が、主要代謝臓器（肝臓、骨格筋、脂肪細胞など）におけるインスリン抵抗性を引き起こすことはよく知られているが、肺の組織レベルで、直接的なインスリン不応答性、すなわち「肺組織インスリン抵抗性」を引き起こすか、また、そのことが、COPD 肺病態に影響を与えるか否かについては不明である。本章では、COPD・2 型糖尿病合併症モデルマウスを作製し、合併症が COPD 肺病態に与える影響について検討した。まず、ENaC-Tg マウスに高脂肪食を負荷し、2 型糖尿病の誘導を行い、合併症モデルマウスを作製した。その結果、2 型糖尿病の併発は、呼吸機能（0.1 秒率）の低下および肺気腫病態を増悪させた。興味深いことに、合併症モデル肺組織では、インスリンシグナルの低下に伴う FOXO1 の増加とアポトーシスシグナルの活性化が認められ、「肺組織インスリン抵抗性」が惹起されていることが示された。また、インスリン様肺修復因子 IGF-1 の受容体阻害剤の経気管投与によっても、COPD 病態の増悪が認められ、IGF-1 が COPD 病態に対して保護的役割を担い、IGF-1 誘導性のインスリンシグナルの低下が病態悪化に繋がることが示された。最後に、肥満病態で増加する飽和脂肪酸（パルミチン酸）は、正常気道上皮細胞株の IGF-1 シグナルを顕著に抑制したことから、肥満誘導性 2 型糖尿病併発は、飽和脂肪酸による「肺組織インスリン抵抗性」により、COPD 肺病態を悪化させることが示唆された。

(3) アディポネクチン多量体化酵素 DsbA-L の気道上皮細胞における機能解析

アディポネクチンは、COPD に保護的に働く代謝関連制御因子であり、DsbA-L によって多量体化し活性化することが知られている。そのため、DsbA-L は肺機能の新規制御因子となり得ることが考えられるが、肺組織における機能は不明である。そこで、本章では、気道上皮における DsbA-L の生理的および病態生理的機能について検討した。その結果、正常気道上皮細胞株における DsbA-L のノックダウンは、酸化ストレスを亢進させ、JNK MAPK 経路依存的に粘液遺伝子 MUC5AC の産生を上昇させた。DsbA-L が肺の恒常性維持に重要であることが新たに証明された。

(4) 内因性抗酸化物質「尿酸」が COPD 肺病態に与える影響

尿酸は、ヒトの血中のみならず、肺粘液中にも高濃度存在する内因性の抗酸化因子であるが、一方、周辺環境に応じて酸化促進的に作用することも報告されており、呼吸器における尿酸の存在意義は不明な点が多い。そこで、尿酸と呼吸器の関係性に着目し、本研究では、血中尿酸値が、生理学的（加齢）または病態生理学的（COPD）な呼吸機能低下に対して与える影響について、実験動物を用いた *in vivo* 試験及び疫学解析により検証した。まず、マウスにおける尿酸分解酵素を欠損または阻害し、血中尿酸値を上昇させたところ、COPD 雌モデルマウスにおいてのみ肺病態が改善することが明らかとなった。さらに、日本赤十字社熊本健康管理センターにおける人間ドック受診者情報を用いた疫学解析から、尿酸高値は、高齢女性における経年的呼吸機能低下を抑制することが明らかとなり、尿酸は COPD 女性患者や高齢女性の肺機能保護作用を有し、女性の生理的機能低下や病態を制御しうる因子であることを示唆した。

(5) メリンジョ種子抽出物（MSE）による慢性閉塞性肺疾患モデルマウスの肺病態抑制作用

近年、脂肪細胞より産生される Adiponectin（APN）を欠損したマウスが COPD 病態を呈することが報告された。APN は Disulfide-bond A oxidoreductase-like protein（DsbA-L）により多量体化され高い生理活性を示すことから、APN、DsbA-L が注目されている。近年、本研究室では、薬物治療学分野との共同研究により、DsbA-L の不活性型遺伝子多型（rs1917760）保有者の呼吸機能が低値を示すことや、血中 APN 量と呼吸機能が正の相関を認めることを明らかにした（Oniki K et al., *in revision*）。そこで、本研究では、抗酸化物質である Resveratrol（RSV）が、DsbA-L を誘導し、APN 多量体化促進作用を有するという過去の報告に基づき、RSV より高い抗酸化能・体内滞留性を持つグネチン C を含有するメリンジョ種子抽出物（MSE）に着目し、その COPD モデルマウスの肺病態に対する影響について検討した。まず、本研究室で確立した自然発症型 COPD モデルマウスである、気道上皮特異的 ENaC-Tg マウスに対し、MSE（1,000 mg/kg/day）の強制経口投与（2 週間および 4 週間）を行った。その結果、ENaC-Tg マウスに対する 2 週間の MSE 投与は呼吸機能、肺気腫に影響を及ぼさなかった。一方、4 週間の MSE 投与は、肺組織傷害時に上昇する Krt14 mRNA の発現を抑制し、呼吸機能、肺気腫を有意に改善した。次に、4 週間の MSE 投与による肺病態抑制メカニズムを明らかにするため、種々の検証を行った。その結果、MSE 投与は、肺組織における DsbA-L 発現量や多量体化 APN 量を変動させなかった。また、酸化ストレスの指標となる Nrf2 Keap1 経路の活性化にも影響が認められなかったことから、MSE が有する DsbA-L 誘導作用、APN 多量体化促進作用および抗酸化作用は、MSE 肺病態抑制に関与しないことが示唆された。一方、MSE 投与群の肺組織では、代謝関連因子である Sirt1 mRNA や FOXO1 タンパク質の発現増大や、AMPK のリン酸化促進、さらには、AKT およびリン酸化 AKT 発現増大を認めた。

(6) マクロライド系抗菌薬の ENaC 阻害作用に関する in vitro・in vivo 研究

ENaC の過剰活性化は、Na⁺過剰吸収を介し粘液クリアランスを低下させる。COPD 患者において ENaC 発現増加または活性化が認められていることから、ENaC が COPD 病態の非喫煙因子の一つであることは知られているが、未だ有望な ENaC 阻害剤は臨床応用されていない。本検討では、マクロライド系抗菌薬が、COPD 患者に対する長期予防的少量投与により急性増悪頻度を有意に減少させ、COPD 急性増悪・安定期に対しても使用されているという報告に着眼し、ENaC 過剰発現モデル (in vitro および in vivo) を用いて、マクロライド系抗菌薬が ENaC 活性を制御するか否かを検討した。その結果、3 種類のマクロライド (エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン) が ENaC 過剰発現ヒト気管支上皮細胞 (β_2 -ENaC 過剰発現細胞) における ENaC 活性を用量依存的に抑制することがわかった。さらに、アジスロマイシンは、ENaC 過剰発現モデルマウス (C57BL/6J- β ENaC-Tg) における肺気腫病態および呼吸機能低下に対して、改善する傾向を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakashima R, Kamei S, Nohara H, Fujikawa H, Maruta K, Kawakami T, Eto Y, Takahashi N, Suico M.A., Takeo T, Nakagawa N, Kai H, Shuto T.	4. 巻 140
2. 論文標題 Auto-measure emphysematous parameters and pathophysiological gene expression profiles in experimental mouse models of acute and chronic obstructive pulmonary diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 113 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.01.011	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 Chaudhary N, Ueno-Shuto K, Ono T, Ohira Y, Watanabe K, Nasu A, Fujikawa H, Nakashima R, Takahashi N, Suico MA, Kai H, Shuto.T	4. 巻 42
2. 論文標題 Curcumin Down-Regulates Toll-Like Receptor-2 Gene Expression and Function in Human Cystic Fibrosis Bronchial Epithelial Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 489 ~ 495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00928	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 Kamei S, Maruta K, Fujikawa H, Nohara H, Ueno-Shuto K, Tasaki Y, Nakashima R, Kawakami T, Eto Y, Suico MA, Suzuki S, Gruenert DC, Li JD, Kai H, Shuto T.	4. 巻 509
2. 論文標題 Integrative expression analysis identifies a novel interplay between CFTR and linc-SUMF1-2 that involves CF-associated gene dysregulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 521 ~ 528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.12.152	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 Kamei S, Fujikawa H, Nohara H, Ueno-Shuto K, Maruta K, Nakashima R, Kawakami T, Matsumoto C, Sakaguchi Y, Ono T, Suico MA, Boucher RC, Gruenert DC, Takeo T, Nakagata N, Li JD, Kai H, Shuto T.	4. 巻 27
2. 論文標題 Zinc Deficiency via a Splice Switch in Zinc Importer ZIP2/SLC39A2 Causes Cystic Fibrosis-Associated MUC5AC Hypersecretion in Airway Epithelial Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 304 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2017.12.025	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26件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 首藤 剛
2. 発表標題 閉塞性肺疾患感受性と病態を左右するパルモモジュラトリー因子の分子基盤について
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中嶋 竜之介、野原 寛文、Mary Ann Suico、甲斐 広文、首藤 剛
2. 発表標題 COPD並存疾患としての2型糖尿病-生理・治療の観点から-
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 首藤 恵子、亀井 竣輔、内田 友二、甲斐 広文、徳富 直史、首藤 剛
2. 発表標題 嚢胞性線維症気道上皮細胞における SIGIRR スプライススイッチは poly(I:C)誘導性炎症抑制性 IL-37b-SIGIRR feedback loop を破綻させる
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 首藤 剛
2. 発表標題 難治性呼吸器疾患のチャンネル・トランスポーターの制御異常の文政基盤
3. 学会等名 第7回東京医科大学医学総合研究所シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中嶋 竜之介、野原 寛文、亀井 竣輔、藤川 春花、丸田 かすみ、川上 太聖、江藤 結花、高橋 宜暉、Mary Ann Suico、甲斐 広文、首藤 剛
2. 発表標題 新規COPDモデルマウス (ENaC-Tgマウス) の詳細な肺病態解析とMetformin投与の影響
3. 学会等名 第35回日本薬学会 九州支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 首藤 剛、Mary Ann Suico、甲斐 広文
2. 発表標題 アンメット・メディカル・ニーズの高い難治性疾患に対する創薬研究
3. 学会等名 第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 首藤 剛
2. 発表標題 嚢胞性線維症・慢性閉塞性肺疾患のモデル動物の解析と創薬研究
3. 学会等名 第81回日本呼吸器学会・日本結核病学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部 秋季学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤川 春花、益田 菜月、亀井 竣輔、野原 寛文、丸田 かすみ、中嶋 竜之介、川上 太聖、江藤 結花、竹尾 透、中潟 直己、細山田 真、富岡 直子、渡邊 博志、鬼木 健太郎、Mary Ann Suico、甲斐 広文、猿渡 淳二、首藤 剛
2. 発表標題 尿酸高値は高齢女性及び慢性閉塞性肺疾患モデル雌マウスの呼吸器低下を抑制する
3. 学会等名 第81回日本呼吸器学会・日本結核病学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部 秋季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中嶋 竜之介、野原 寛文、亀井 竣輔、藤川 春花、丸田 かすみ、川上 太聖、江藤 結花、高橋 宜暉、Mary Ann Suico、甲斐 広文、首藤 剛
2. 発表標題 COPDモデルマウス動物および起動上皮細胞に対する抗糖尿病薬の影響
3. 学会等名 第81回日本呼吸器学会・日本結核病学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部 秋季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江藤 結花、野原 寛文、亀井 竣輔、藤川 春花、中嶋 竜之介、丸田 かすみ、川上 太聖、高橋 宜暉、メリーアン スイコ、甲斐 広文、首藤 剛
2. 発表標題 COPDモデル気道上皮細胞におけるFABP5の発現上昇とその病態増悪機構
3. 学会等名 第81回日本呼吸器学会・日本結核病学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部 秋季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤川 春花、益田 菜月、亀井 竣輔、野原 寛文、丸田 かすみ、中嶋 竜之介、川上 太聖、江藤 結花、竹尾 透、中潟 直己、細山田 真、富岡 直子、渡邊 博志、鬼木 健太郎、Mary Ann Suico、甲斐 広文、猿渡 淳二、首藤 剛
2. 発表標題 尿酸高値は高齢女性及び慢性閉塞性肺疾患モデル雌マウスの呼吸機能低下を抑制する
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 首藤 剛
2. 発表標題 亜鉛取り込みトランスポーターZIP2/SLC39A2遺伝子のスプライススイッチによる亜鉛欠乏が、嚢胞性繊維症（CF）気道上皮細胞における粘液過剰産生を惹起する
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryunosuke Nakashima
2. 発表標題 Whole lung image-based quantification of alveolar airspace histological parameters identifies diffuse emphysematous phenotype in a mouse model of obstructive lung diseases
3. 学会等名 WCP2018 KYOTO (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江藤 結花, 野原 寛文, 亀井 竣輔, 藤川 春花, 丸田 かすみ, 中嶋 竜之介, 川上 太聖, 高橋 宜暉, メリーアン スイコ, 甲斐 広文, 首藤 剛
2. 発表標題 慢性閉塞性肺疾患様気道上皮細胞における FABP5 の発現上昇の病態生理学的意義
3. 学会等名 日本薬学会 第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中嶋 竜之介, 野原 寛文, 亀井 竣輔, 藤川 春花, 丸田 かすみ, 川上 太聖, 江藤 結花, Marry Ann Suico, 甲斐 広文, 首藤 剛
2. 発表標題 粘液貯留を呈するCOPDモデルマウスの詳細な肺病態解析とMetforminの影響
3. 学会等名 第70回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野原 寛文, 江藤結花, 亀井 竣輔, 藤川 春花, 中嶋 竜之介, 丸田 かすみ, 川上 太聖, Mary Ann Suico, 猿渡 淳二, 甲斐 広文, 首藤 剛
2. 発表標題 肥満併発がもたらすCOPD病態増悪機構におけるFABP5の関与
3. 学会等名 第39回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤川春花
2. 発表標題 Higher blood level of uric acid in female human and mice as a protective factor against physio-pathophysiological decline of lung function
3. 学会等名 第11回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中嶋 竜之介、野原 寛文、亀井 竣輔、藤川 春花、丸田 かすみ、川上 太聖、江藤 結花、Marry Ann Suico、甲斐 広文、首藤 剛
2. 発表標題 気道上皮特異的Na+チャネル過剰発現マウスの詳細な肺病態解析とMetformin投与の影響
3. 学会等名 第10回 トランスポーター研究会九州部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤川 春花、益田 菜月、亀井 竣輔、野原 寛文、丸田 かすみ、中嶋 竜之介、川上 太聖、江藤 結花、竹尾 透、中潟 直己、細山田 真、富岡 直子、渡邊 博志、Mary Ann Suico、甲斐 広文、猿渡 淳二、首藤 剛
2. 発表標題 血中尿酸値と呼吸機能の関係性
3. 学会等名 第12回トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中嶋 竜之介、野原 寛文、亀井 竣輔、藤川 春花、丸田 かすみ、川上 太聖、江藤 結花、Marry Ann Suico、甲斐 広文、首藤 剛
2. 発表標題 生化学的・組織学的指標を用いた閉塞性肺疾患モデルマウス肺病態の比較解析
3. 学会等名 第12回トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 首藤 剛
2. 発表標題 疫学解析と自然発症型モデル動物解析の融合による閉塞性肺疾患の包括的理解と創薬に向けた探索研究
3. 学会等名 第30回モロシヌス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野原 寛文, 亀井 竣輔, 藤川 春花, 中嶋 竜之介, 丸田 かすみ, 川上 太聖, Mary Ann Suico, 猿渡 淳二, 甲斐 広文, 首藤 剛
2. 発表標題 2型糖尿病併発がもたらす "肺組織インスリン抵抗性" によるCOPD病態増悪機構
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ryunosuke Nakashima, Hirofumi Nohara, Shunsuke Kamei, Haruka Fujikawa, Kasumi Maruta, Taisei Kawakami, Yuka Eto, Noriki Takahashi, Aoi Nasu, Mary-Ann Suico, Hirofumi Kai, Tsuyoshi Shuto
2. 発表標題 Therapeutic potential of metformin in novel COPD mouse model with diffuse-type emphysema
3. 学会等名 ASCB EMBO 2019 meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirofumi Kai, Mary Ann Suico, Tsuyoshi Shuto, Misato Kamura, Jun Kuwazuru, Haruka Kojima, Kohei Omachi
2. 発表標題 Recent progress on high throughput screening-based search for therapeutic reagents against Alport syndrome
3. 学会等名 The 2019 International workshop on Alport Syndrome (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mary Ann Suico, Kohei Omachi, Misato Kamura, Keisuke Teramoto, Haruka Kojima, Tsubasa Yokota, Shota Kaseda, Jun Kuwazuru, Tsuyoshi Shuto, Hirofumi Kai
2. 発表標題 A split-luciferase-based trimer formation assay as a high-throughput screening platform for therapeutics in Alport syndrome
3. 学会等名 WCP2018 KYOTO (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shunsuke Kamei, Kasumi Maruta, Hirofumi Nohara, Haruka Fujikawa, Ryunosuke Nakashima, Keiko Ueno-Shuto, Yukihiro Tasaki, Mary Ann Suico, Dieter C. Gruenert, Hirofumi Kai, Tsuyoshi Shuto
2. 発表標題 LNC-SOX4-2:1 LINKS CFTR DYSREGULATION AND TLR2 UP-REGULATION IN AIRWAY EPITHELIAL CELLS
3. 学会等名 31st Annual North American Cystic Fibrosis Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>熊本大学大学院薬学教育部 遺伝子機能応用学研究室 http://molmed730.org/index.html 女性における尿酸高値の意外な功名 加齢・病態時の肺機能を保護する作用 https://research-er.jp/articles/view/88633 高齢者の肺機能の維持に重要な新たな因子を同定 DsbA-Lの多彩な作用点が明らかに！ https://research-er.jp/articles/view/87872 インドネシア原産の樹木「メリンジョ」種子抽出物の 健康増進や肥満・糖尿病改善作用のメカニズムを解明 善玉物質アディポネクチンの活性化が鍵 https://research-er.jp/articles/view/87060 肺難病疾患において亜鉛の供給メカニズムの破綻が 病態に影響している事が判明 https://research-er.jp/articles/view/66551</p>

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
連携研究者	猿渡 淳二 (Saruwatari Jyunji) (30543409)	熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・教授 (17401)	

