

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09654

研究課題名(和文) ALDH活性を指標とした肺組織幹細胞の検出と肺線維症への治療応用

研究課題名(英文) ALDH activity-guided detection of lung tissue stem cells and its therapeutic use for pulmonary fibrosis

研究代表者

中島 拓 (Nakashima, Taku)

広島大学・病院(医)・助教

研究者番号：90643792

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題において我々が新たに同定した肺内の「CD45陰性ALDH高発現細胞」は、マウス肺線維症発症に伴い減少すること、さらに細胞治療のツールとして肺に投与することでマウス肺線維症を改善し死亡率を低減させることを世界で初めて明らかとした。

肺内の「CD45陰性ALDH高発現細胞」量と肺線維症の程度の間には強い関連が認められ、「CD45陰性ALDH高発現細胞」を投与されたマウスでは炎症性サイトカインが減少することで線維化を抑制しているものと考えられた。この「CD45陰性ALDH高発現細胞」を用いた細胞治療は、今日までいまだ有効な治療法のない肺線維症に対する新たな治療方法として有望である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺線維症は、有効な治療法がなく生命予後の著しく不良な難治性疾患である。そのなかでも今日に至るまで原因が明らかとされていない特発性肺線維症については、その病態を解明するため多方面からの様々な取り組みがなされており、「肺組織幹細胞の機能不全」が肺線維症を悪化させるメカニズムの1つとして提唱されている。

本研究を通じて全く新たなアプローチで同定・採取されたマウス肺組織幹細胞であるCD45陰性ALDH高発現細胞による細胞治療は、現在に至るまで有効な治療法のないヒト肺線維症に対する新規細胞治療のツールへと発展が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We have shown that the newly identified CD45-negative ALDH bright cells in the lung are reduced with the onset of murine pulmonary fibrosis in lung, and that they can be a novel tool for cell therapy to ameliorate pulmonary fibrosis and its mortality when administered to the lung.

There was a strong association between the amount of lung CD45-negative ALDH bright cells and the extent of pulmonary fibrosis. Additionally, mice treated with CD45-negative ALDH bright cells showed suppress fibrosis by reducing inflammatory cytokines. This cell therapy could be a new treatment for pulmonary fibrosis, for which there is no effective treatment available to date.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：肺線維症 組織幹細胞 ALDH 間質性肺炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

肺線維症は、有効な治療法がなく生命予後の著しく不良な難治性疾患である。そのなかでも今日に至るまで原因が明らかとされていない特発性肺線維症については、その病態を解明するため多方面からの様々な取り組みがなされており、「肺組織幹細胞の機能不全」が肺線維症を悪化させるメカニズムの1つとして提唱されている。

**Aldehyde dehydrogenase (ALDH)** は造血系、神経系、間葉系、内皮系など様々な系統の細胞において幹細胞/前駆細胞などの未分化な細胞集団で高い発現を示すことが知られており、これら **ALDH** 高発現細胞 (**ALDH<sup>br</sup>**: **ALDH bright cells**)は特定の試薬およびフローサイトメーターを用いることで、同定・分離することが可能になっている。このことから **ALDH** 発現を指標とすることで、特発性肺線維症の原因の1つである可能性が指摘されている肺組織幹細胞を効率よく検出できる可能性があるが、肺が障害され肺線維症に至る過程で、肺における **ALDH<sup>br</sup>** がどのような挙動を示すのかはいまだ明らかとされていない。

## 2. 研究の目的

研究代表者は、正常マウスおよびプレオマイシンを気管内投与して肺線維症を誘導したマウスにおいて肺組織中に **ALDH<sup>br</sup>** が検出可能かどうかを明らかとするため、予備実験を行った。全肺細胞の1%程度が高い **ALDH** 活性を示したが、コントロールである正常マウス肺およびプレオマイシン線維症肺でこの **ALDH<sup>br</sup>** の割合には有意な差を認めなかった。しかし、**ALDH<sup>br</sup>** の割合を血球系細胞表面マーカーである **CD45** 発現別に検討したところ正常肺と比較して線維症肺では **CD45** 陽性の血球系 **ALDH<sup>br</sup>** が有意に増加するのに対して、**CD45** 陰性の非血球系 **ALDH<sup>br</sup>** は有意に減少していた。

以上の予備実験から **CD45** 陰性 **ALDH<sup>br</sup>** は線維症肺の修復に利用されて減少した可能性があるとの仮説を立てた。この仮説に基づき、本研究は **CD45** 陰性 **ALDH<sup>br</sup>** が線維症肺の修復に有用かどうかを明らかとする目的で行った。

## 3. 研究の方法

本研究に関わる実験は承認された実験計画書に基づき「広島大学動物実験等規則」に従い、広島大学附属動物実験施設において実施した。動物実験には7~10週齢雌の **C57BL/6** マウス野生型マウスを用い、「プレオマイシン肺線維症マウス」は、経気道的に **PBS** に溶解したプレオマイシン **2.5mg/kg** を投与して作製した。これらの動物モデルを用い、以下の方法で実験を行った。

### 1) 肺線維症に対する **CD45** 陰性 **ALDH<sup>br</sup>** 移入による細胞治療効果の検討

前述の背景および予備実験結果から肺線維症がおきる過程で **CD45** 陰性 **ALDH<sup>br</sup>** が肺線維症の修復に利用されて減少した可能性がある。したがって、この細胞を採取し線維症肺に移入して補充することで肺線維症が改善することが期待される。

具体的な方法としては、正常ドナーマウス肺から **CD45** 陰性 **ALDH<sup>br</sup>** をフローサイトメーターでソーティング採取しあらかじめ作成しておいた別のレシピエント肺線維症マウスのプレオマイシン投与2日後に **1x10<sup>5</sup> cells** を尾静脈から投与する。コントロール群としては **PBS** ないしは **CD45** 陰性低発現細胞 (**ALDH<sup>dim</sup>**)を投与し、1-2週間後に各群で肺を採取して肺線維症の程度を指標として治療効果の有無を評価する。

本計画の問題点としては採取可能な **CD45** 陰性 **ALDH<sup>br</sup>** が少なくソーティング採取に時間がかかることが挙げられる。この問題を解決するためあらかじめ **CD45** 陽性細胞を磁気標識し磁気的に分離除去するプレデプリーションを行うことで、ソーティング採取時間を大幅に軽減可能であると考えている。

### 2) 線維症肺での **CD45** 陰性 **ALDH<sup>br</sup>** の経時的な動態の解析 (量的評価)

予備実験では **CD45** 陰性 **ALDH<sup>br</sup>** が線維症肺で減少する傾向が示唆された。この **CD45** 陰性 **ALDH<sup>br</sup>** が、線維症肺で実際にどのような挙動を示すのかを明らかとするための経時的な量的評価を行う。

具体的な方法としては、プレオマイシンを経気道的に投与して肺線維症を誘導した **C57BL/6** マウス (肺線維症群) およびコントロールとして **PBS** のみを経気道的に投与したマウス (コントロール群) を用いて、全肺細胞をフローサイトメーターにより分析する。両群に **CD45** 陽性および陰性 **ALDH<sup>br</sup>** が検出されることは前述のとおりであるが、これら **CD45** 陽性および **CD45** 陰性 **ALDH** 高活性細胞の肺内での数を肺線維症誘導前、誘導1、2週後と経時的に測定する。

### 3) 肺線維症改善に関わる **CD45** 陰性 **ALDH<sup>br</sup>** 分画の検出 (質的評価)

前項1)の研究項目において **CD45** 陰性 **ALDH<sup>br</sup>** が肺線維症の改善に関わることが明らかとなれば、この **CD45** 陰性 **ALDH<sup>br</sup>** に肺線維症を改善しうる肺組織幹細胞が含まれることが期待される。本研究項目ではこの **CD45** 陰性 **CD45** 陰性 **ALDH<sup>br</sup>** の分化能を指標とした質的検討を行い肺線維症改善に必須の分画を見出すことを計画する。

具体的な方法としては、**CD45** 陰性 **ALDH<sup>br</sup>** および **CD45** 陰性 **ALDH<sup>dim</sup>** 分画をそれぞれソ

ーティング採取し細胞増殖能、コロニー形成能、および分化能（間葉系分化能として脂肪細胞などへの分化能）を比較検討することで **CD45 陰性 ALDH<sup>br</sup>** が間葉系幹細胞としての性質を有するかどうかを明らかにする。またフローサイトメーターを用いて分析した **CD45 陰性 ALDH<sup>br</sup>** を他の表面抗原マーカーでさらに分離検討する。間葉系幹細胞は、通常骨髄などから採取され培養デッシュに付着する細胞分画である。なお骨髄間葉系幹細胞は、**CD45 陰性/PDGFRα 陽性/Sca1 陽性**のフェノタイプにより分離可能であり、**CD73/90/105** に陽性で **CD34/45** などに陰性との報告があるが、肺組織における間葉系幹細胞のマーカーになり得るかどうかは明らかでない。

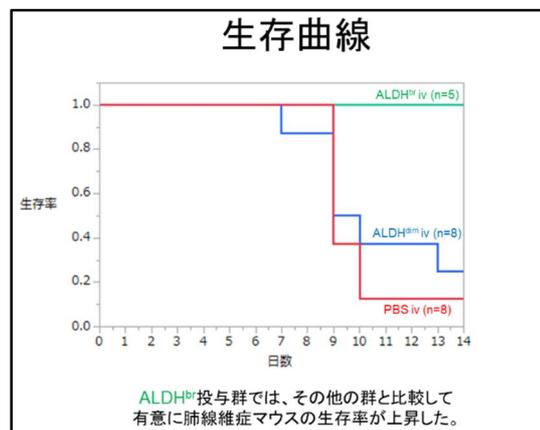
#### 4. 研究成果

##### 1) 肺線維症に対する **CD45 陰性 ALDH<sup>br</sup>** 移入による細胞治療効果の検討

まず予備実験で得られた結果である **CD45 陰性/ALDH<sup>br</sup>** がコントロールマウスと比較してブレオマイシンにより肺線維症を惹起された個体で減少していることが再現性をもって確認された。次に研究計画に従い **CD45 陰性/ALDH<sup>br</sup>** および **CD45 陰性/ALDH<sup>dim</sup>** 分画の細胞をフローサイトメーターで採取した。予想された通り肺における **CD45 陰性/ALDH<sup>br</sup>** は1%弱と非常に稀な集団であり効率良く大量に採取することが困難であった。そこで様々な表面抗原マーカーと磁気標識を用いて **negative selection** によるプレデブリーションを行い不要な細胞を除去することで **CD45 陰性/ALDH<sup>br</sup>** を効率よくソーティングする方法を確立した。

別に作成した肺線維症マウスに対し **CD45 陰性/ALDH<sup>br</sup>** または **CD45 陰性/ALDH<sup>dim</sup>** ないしは **PBS** を経尾静脈的に投与したところ、**CD45 陰性/ALDH<sup>br</sup>** を投与した群でのみ線維化の指標であるハイドロキシプロリンの低下および肺線維症マウスの生存率改善が認められた (右図)。

**ALDH<sup>br</sup>** は **ALDH** 活性を検出するキットを用いて染色することで採取するが、この染色は一時的な **GFP** 類似の蛍光発光システムを利用しており発光自体は持続せず、ドナーとして野生型 **C57BL/6** マウスを用いた場合、ドナー移植細胞とレシピエント細胞の識別は不可能であるという問題点がある。そこで **ALDH<sup>br</sup>** がレシピエントである肺線維症マウスの体内にどのような状況で定着するかを可視化するため、**mCherry** 蛍光蛋白を核内に発現する遺伝子改変マウス (**ROSA26 H2B-mCherry** ノックインマウス [**C57BL/6** マウスバックグラウンド]) をドナーとして利用したところ、尾静脈注射した **ALDH<sup>br</sup>** が肺内に存在することを明らかとした。

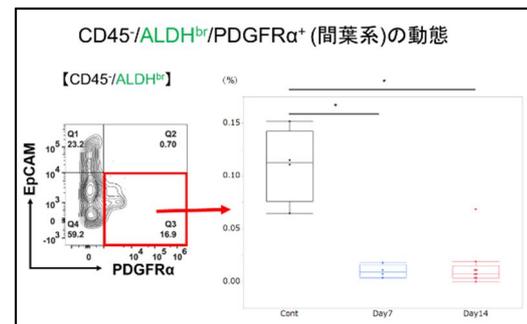
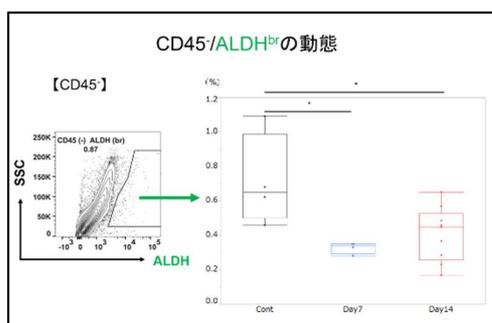
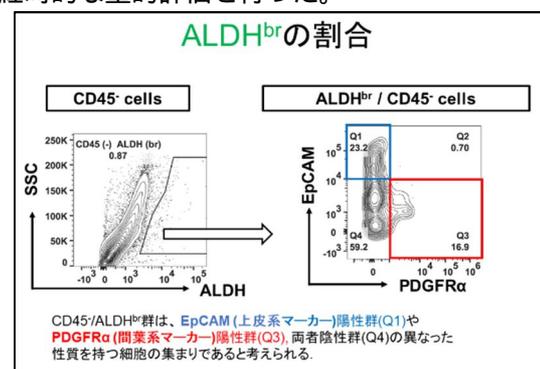


##### 2) 線維症肺での **CD45 陰性 ALDH<sup>br</sup>** の経時的な動態の解析 (量的評価)

本研究項目ではこの肺線維症を改善させる分画である「**CD45 陰性/ALDH<sup>br</sup>** が線維症肺でどのような挙動を示すのか」を明らかとするための経時的な量的評価を行った。

この研究項目の過程において **CD45 陰性 ALDH<sup>br</sup>** は、間葉系表面抗原マーカーである **PDGFRα/CD140a**、および上皮系表面抗原マーカー **EpCAM/CD326** によってさらに **PDGFRα 陽性/EpCAM 陰性**、**PDGFRα 陰性/EpCAM 陽性**、**PDGFRα 陰性/EpCAM 陰性**の3群に分類されることが明らかとなった (右図)。

また肺線維症マウスではブレオマイシン投与1週間後から **CD45 陰性 ALDH<sup>br</sup>** が有意に減少するが、なかでも著しく減少している分画は **PDGFRα 陽性/EpCAM 陰性**分画であることが明らかとなった (下図)。



### 3) 肺線維症改善に関わる CD45 陰性 ALDH<sup>br</sup> 分画の検出 (質的評価)

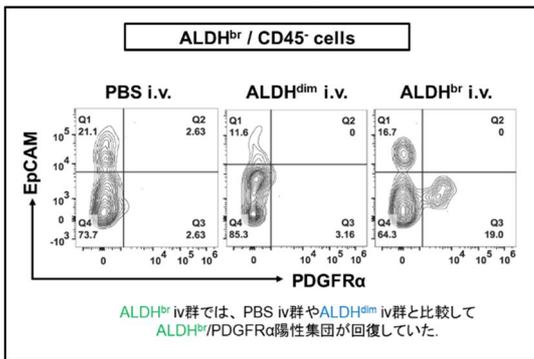
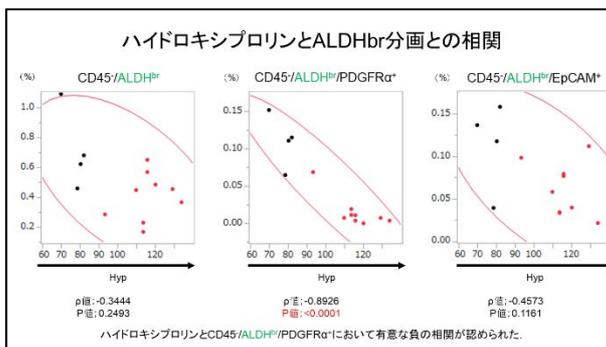
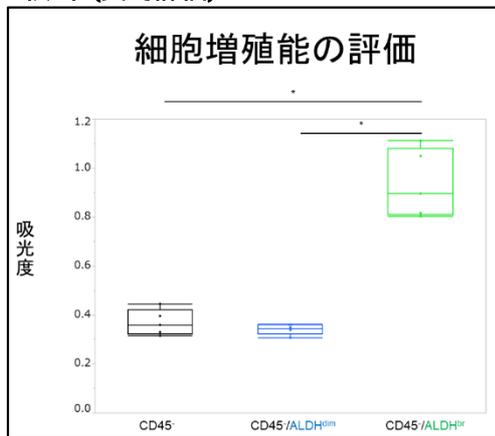
本研究項目では CD45 陰性 ALDH<sup>br</sup> の増殖能、分化能を指標とした質的検討を行い肺線維症改善に必須の分画を見出すことを計画した。

各分画をソーティングしたのち増殖をみた検討で CD45 陰性 ALDH<sup>br</sup> は、他の細胞分画 (CD45 陽性や CD45 陰性 ALDH<sup>dim</sup>) と比較して明らかに増殖能に富み (右図)、高いコロニー形成能を有し、一部は脂肪細胞など間葉系の細胞に分化誘導が可能であった。ALDH のアイソザイム別に検討すると CD45 陰性 ALDH<sup>br</sup> は CD45 陰性 ALDH<sup>dim</sup> と比較して ALDH1a 系統の mRNA を強く発現していた。

CD45 陰性/ALDH<sup>br</sup> のなかでさらに PDGFR $\alpha$  陽性/EpCAM 陰性、PDGFR $\alpha$  陰性/EpCAM 陽性、PDGFR $\alpha$  陰性/EpCAM 陰性の 3 群を比較すると、これら増殖能および分化能に最も富む分画は PDGFR $\alpha$  陽性/EpCAM 陰性分画であった。

この CD45 陰性/ALDH<sup>br</sup>/PDGFR $\alpha$  陽性/EpCAM 陰性分画の割合のみが、肺の線維化の指標であるハイドロキシプロリン値と有意な負の相関を示すことを明らかにした (右図)。

上述のように、Day0 にプレオマイシンで肺線維症を誘導したマウスに対して Day2 に CD45 陰性 ALDH<sup>br</sup> を静注することで肺線維症の抑制および死亡率の抑制が得られたが、この CD45 陰性 ALDH<sup>br</sup> を静注したマウスでは肺線維症に際して減少するマウスの CD45 陰性/ALDH<sup>br</sup>/PDGFR $\alpha$  陽性/EpCAM 陰性分画の回復が得られた (下図)。



以上の検討から CD45 陰性 ALDH<sup>br</sup> なかでも PDGFR $\alpha$  陽性/EpCAM 陰性の分画がプレオマイシン肺線維症を抑制する主要な細胞群であり、今日までいまだ有効な治療法のない肺線維症に対する有用な細胞治療のツールであることを明らかにした。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Otsuki Takahiko, Nakashima Taku, Hamada Hironobu, Takayama Yusuke, Akita Shin, Masuda Takeshi, Horimasu Yasushi, Miyamoto Shintaro, Iwamoto Hiroshi, Fujitaka Kazunori, Miyata Yoshihiro, Miyake Masayuki, Kohno Nobuoki, Okada Morihito, Hattori Noboru	4. 巻 51
2. 論文標題 Aminopeptidase N/CD13 as a potential therapeutic target in malignant pleural mesothelioma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 1701610 ~ 1701610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.01610-2017	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 Miwata K, Okamoto H, Nakashima T, Ihara D, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Shibata A, Ito T, Okuda T, Hattori N.	4. 巻 12
2. 論文標題 Intratracheal Administration of siRNA Dry Powder Targeting Vascular Endothelial Growth Factor Inhibits Lung Tumor Growth in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 698 ~ 706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2018.07.009	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 Shioya S, Masuda T, Senoo T, Horimasu Y, Miyamoto S, Nakashima T, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N.	4. 巻 16
2. 論文標題 Plasminogen activator inhibitor-1 serves an important role in radiation-induced pulmonary fibrosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental and Therapeutic Medicine	6. 最初と最後の頁 3070 ~ 3076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2018.6550	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 Namba M, Hattori N, Hamada H, Yamaguchi K, Okamoto Y, Nakashima T, Masuda T, Sakamoto S, Horimasu Y, Miyamoto S, Iwamoto H, Fujitaka K, Kohno N.	4. 巻 442
2. 論文標題 Anti-KL-6/MUC1 monoclonal antibody reverses resistance to trastuzumab-mediated antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by capping MUC1.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Letter	6. 最初と最後の頁 31 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2018	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 Yamaguchi K, Iwamoto H, Sakamoto S, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S, Nakashima T, Ohshimo S, Fujitaka K, Hamada H, Kohno N, Hattori N.	4. 巻 97
2. 論文標題 Serial measurements of KL-6 for monitoring activity and recurrence of interstitial pneumonia with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e13542 ~ e13542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000013542	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 Takao S, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N.	4. 巻 98
2. 論文標題 High preoperative C-reactive protein level is a risk factor for acute exacerbation of interstitial lung disease after non-pulmonary surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e14296 ~ e14296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000014296	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 Omori K, Iwamoto H, Yamane T, Nakashima T, Haruta Y, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N.	4. 巻 22
2. 論文標題 Clinically remitted childhood asthma is associated with airflow obstruction in middle-aged adults.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Respirology	6. 最初と最後の頁 86-92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/resp.12860.	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 Fukuhara K, Nakashima T, Abe M, Masuda T, Hamada H, Iwamoto H, Fujitaka K, Kohno N, Hattori N.	4. 巻 106
2. 論文標題 Suplatast tosilate protects the lung against hyperoxic lung injury by scavenging hydroxyl radicals.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Free Radic Biol Med	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2017.02.014.	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 Masuda T, Hirano C, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, Iwamoto H, Ohshimo S, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N.	4. 巻 81
2. 論文標題 The extent of ground-glass attenuation is a risk factor of chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease in patients with non-small cell lung cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 131-139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-017-3476-5	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 M, Horimasu Y, Iwamoto H, Yamaguchi K, Sakamoto S, Masuda T, Nakashima T, Miyamoto S, Ohshimo S, Fujitaka K, Hamada H, Kohno N, Hattori N.	4. 巻 98
2. 論文標題 C-C Motif Chemokine Ligand 15 May Be a Useful Biomarker for Predicting the Prognosis of Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiration.	6. 最初と最後の頁 212-220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.21764	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 Yamaguchi K, Iwamoto H, Sakamoto S, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S, Nakashima T, Ohshimo S, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N.	4. 巻 25
2. 論文標題 Serum high-mobility group box 1 is associated with the onset and severity of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respirology.	6. 最初と最後の頁 275-280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/resp.13634.	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 Shioya S, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, Senoo T, Iwamoto H, Ohshimo S, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N.	4. 巻 152
2. 論文標題 Comparison of anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody-related and idiopathic non-specific interstitial pneumonia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respir Med.	6. 最初と最後の頁 44-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2019.04.023.	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 Nakashima T, Liu T, Hu B, Wu Z, Ullenbruch M, Omori K, Ding L, Hattori N, Phan SH.	4. 巻 200
2. 論文標題 Role of B7H3/IL-33 Signaling in Pulmonary Fibrosis-induced Profibrogenic Alterations in Bone Marrow.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Respir Crit Care Med.	6. 最初と最後の頁 1032-1044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.201808-15600C.	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 Izumi Y, Nakashima T, Masuda T, Shioya S, Fukuhara K, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Miyamoto S, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N.	4. 巻 136
2. 論文標題 Suplatast tosilate reduces radiation-induced lung injury in mice through suppression of oxidative stress.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radic Biol Med	6. 最初と最後の頁 52-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.024.	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 Masuda T, Nakashima T, Namba M, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Miyamoto S, Iwamoto H, Fujitaka K, Miyata Y, Hamada H, Okada M, Hattori N.	4. 巻 23
2. 論文標題 Inhibition of PAI-1 limits chemotherapy resistance in lung cancer through suppressing myofibroblast characteristics of cancer-associated fibroblasts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cell Mol Med.	6. 最初と最後の頁 2984-2994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcmm.14205.	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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 T. Masuda, T. Nakashima, M. Namba, K. Yamaguchi, S. Sakamoto, Y. Horimasu, S. Miyamoto, H. Iwamoto, K. Fujitaka, H. Hamada, N. Hattori
2. 発表標題 PAI-1 Influences the Effectiveness of Chemotherapy Through Its Association with Apoptosis in Cancer-Associated Myofibroblasts
3. 学会等名 American Thoracic Society 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Miwata, Y. Horimasu, T. Masuda, S. Miyamoto, T. Nakashima, H. Iwamoto, K. Fujitaka, H. Hamada, N. Hattori
2. 発表標題 Vascular Endothelial Growth Factor Knockdown by Intratracheal Administration of Small-Interfering RNA Dry Powder Inhibits Tumor Growth in a Mouse Lung Metastasis Model
3. 学会等名 American Thoracic Society 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M. Namba, T. Masuda, K. Yamaguchi, S. Sakamoto, Y. Horimasu, S. Miyamoto, T. Nakashima, H. Iwamoto, S. Ohshimo, K. Fujitaka, H. Hamada, N. Hattori
2. 発表標題 Extent of the Honeycombing Area and the Presence of Traction Bronchiectasis Are Risk Factors for Poorer Prognosis in Patients with Pleuroparenchymal Fibroelastosis
3. 学会等名 American Thoracic Society 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀益 靖、山口 覚博、坂本 信二郎、益田 武、中島 拓、岩本 博志、藤高 一慶、服部 登
2. 発表標題 IPFの遺伝子素因 MUC5B遺伝子多型を中心に
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 益田 武、難波 将史、中島 拓、堀益 靖、宮本 真太郎、岩本 博志、藤高 一慶、濱田 泰伸、服部 登
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化による腫瘍進展促進：PAI-1の関与の検討
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塩谷 咲千子、益田 武、山口 覚博、坂本 信二郎、堀益 靖、宮本 真太郎、中島 拓、岩本 博志、藤高 一慶、濱田 泰伸、服部 登
2. 発表標題 特発性とARS抗体陽性の非特異性間質性肺炎における臨床的特徴の検討
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高尾 俊、益田 武、山口 覚博、坂本 信二郎、堀益 靖、宮本 真太郎、中島 拓、岩本 博志、藤高 一慶、濱田 泰伸、服部 登
2. 発表標題 肺外臓器手術後の間質性肺炎急性増悪発症に対するリスク因子の検討
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡部 雅子、堀益 靖、岩本 博志、山口 覚博、坂本 信二郎、益田 武、宮本 真太郎、中島 拓、大下 慎一郎、藤高 一慶、濱田 泰伸、服部 登
2. 発表標題 CHP患者におけるBALFおよび血中のCCL15の検討
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口 覚博、岩本 博志、坂本 信二郎、堀益 靖、益田 武、中島 拓、宮本 真太郎、大下 慎一郎、藤高 一慶、濱田 泰伸、服部 登
2. 発表標題 IPF患者における血中endogenous secretary RAGEの検討
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西 雄、益田 武、堀益 靖、宮本 真太郎、中島 拓、岩本 博志、藤高 一慶、濱田 泰伸、服部 登
2. 発表標題 抗PD-1抗体による薬剤性間質性肺疾患の発症に対するリスク因子の検討
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島拓
2. 発表標題 留学のすすめ/留学を考えているヒトへの処方箋
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会中国・四国地方会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三浦 慎一郎、山口 覚博、坂本 信二郎、堀益 靖、益田 武、宮本 真太郎、中島 拓、岩本 博志、藤高 一慶、濱田 泰伸、服部 登
2. 発表標題 IPF患者におけるBALF中endogenous secretary RAGEの検討
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀益 靖、大下 慎一郎、岩本 博志、山口 覚博、坂本 信二郎、益田 武、中島 拓、宮本 真太郎、藤高 一慶、貞森 拓磨、志馬 伸朗、濱田 泰伸、服部 登
2. 発表標題 呼吸音の可視化・解析システムの臨床応用へ向けた検討 間質性肺炎の診断における有用性
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口 覚博、岩本 博志、坂本 信二郎、堀益 靖、益田 武、中島 拓、宮本 真太郎、藤高 一慶、濱田 泰伸、服部 登
2. 発表標題 IPF患者における血中High mobility group box 1の検討
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 泉 祐介、中島 拓、益田 武、塩谷 咲千子、福原 和秀、山口 覚博、坂本 信二郎、堀益 靖、宮本 真太郎、岩本 博志、藤高 一慶、濱田 泰伸、服部 登
2. 発表標題 スプラタストシル酸塩による放射線肺障害の抑制効果
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 中島 拓, 服部 登	4. 発行年 2018年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 呼吸器内科. 「ARDSのすべて」: ARDSの血清マーカー	

1. 著者名 中島 拓, 服部 登	4. 発行年 2018年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 7
3. 書名 呼吸器内科. 「間質性肺炎・肺線維症のトピックス」: 注目される新規バイオマーカー	

1. 著者名 中島 拓, 服部 登	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 6
3. 書名 間質性肺炎・肺線維症と類縁疾患・治療の目標と管理	

1. 著者名 中島 拓	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2
3. 書名 今日の診断指針 第8版. 「疾患編」: 慢性好酸球性肺炎 (Chronic Eosinophilic Pneumonia)	

〔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
研究分担者	服部 登  (Hattori Noboru)  (00283169)	広島大学・医系科学研究科(医)・教授    (15401)	