

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09668

研究課題名(和文) microRNAによる新しいCOPD治療を目指した気道分泌型エクソソーム解析

研究課題名(英文) Airway secreted exosome as a novel therapeutic target for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

研究代表者

佐藤 匡 (Sato, Tadashi)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：10596993

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：慢性閉塞性肺疾患(COPD)の病態において、microRNA(miR)による制御をはじめとしたエピジェネティクスの役割が示唆されている。エクソソームはmiRなどを内包し、細胞外分泌による細胞間情報伝達を行う機構が報告されている。本研究で気道上皮細胞培養上清およびマウス気管支肺胞洗浄液から抽出したエクソソームを解析した結果、タバコ抽出液等の投与によりエクソソームの分泌量は増加し、エクソソームに含まれるmiR-146aも増加することを見出した。抗炎症作用を有するmiR-146aの生体内での運び手として、エクソソームが重要な役割を担っている可能性が強く示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の一連の研究成果から、COPDの病態において、複数の遺伝子の発現を同時に調節するmicroRNAは、やはり重要な役割を担っていると考えられる。特に、以前からわれわれが検討をおこなっているmiR-146aがCOPD肺における異常な炎症を制御する可能性があり、将来的な治療ターゲットとなると考えられる。吸入製剤の発展によりCOPD治療の選択肢は広がっており、患者の症状コントロールも改善しているが、対症療法にとどまっているのが現状であり、病態の根本を制御する治療法は確立していない。本研究により、microRNAによるCOPD治療という「夢」に近づくことはできたと考えている。

研究成果の概要(英文)：Cigarette smoke (CS) is the most important cause of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), but the mechanisms of pathogenesis are incompletely defined. We have previously shown that miR-146a is a promising therapeutic target for controlling abnormal inflammatory response in COPD. More recently, growing evidence suggests that exosomes play pathogenetic roles in various lung diseases. Exosomes were induced by cigarette smoke (CS) and inflammatory agents in both in vitro and in vivo experiments. The miR-146a expression in exosomes were clearly elevated by inflammatory agents and, moreover, enhanced by pretreatment of CS. The miR-146a rich exosomes secreted from airways may play important roles in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by controlling abnormal inflammatory response caused by chronic exposure of CS.

研究分野：呼吸器内科学、慢性閉塞性肺疾患(COPD)

キーワード：慢性閉塞性肺疾患(COPD) エクソソーム microRNA miR-146a 気管支洗浄液 気道上皮細胞

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD)は、タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じる肺の炎症性疾患である。2020 年までには全世界の死亡原因の第 3 位になると推測されており、Fukuchi らの大規模疫学研究では、日本全国の患者数は約 530 万人と推定されている。しかし現在、この重要疾患は国民に十分認知されていないことから健康づくり運動として展開されている「健康日本 21」の対象疾患に 2013 年から初めて追加され、国をあげての啓発活動が展開されている。

COPD の中心的な発症メカニズムは、喫煙・大気汚染物質の吸入などによる、気道や肺の慢性的な炎症反応と考えられている。さらにこの炎症反応は禁煙後も持続する。したがって、COPD 患者では、呼吸器局所における炎症の制御機構に何らかの異常が生じていることが推測されるが、その全貌は未だ明らかになっていない。近年、気管支拡張薬を中心とした治療薬剤の選択肢が増加し、進行の抑制や患者 QOL の改善といった治療成績の向上がみられているものの、炎症および酸化ストレスといった病態の中心 (コア) を制御する治療法の確立が、予後の改善をはじめとするさらなる治療成績の向上につながるものと期待されている。

これまでに我々の研究グループは、老化促進マウスとして Senescence Marker Protein 30 ノックアウトマウス (SMP30-KO) を確立した¹⁾。SMP30 は性ホルモンによる制御を受けず、雌雄ともに加齢に伴い肝臓や腎臓、肺で減少するタンパク質である。我々は、SMP30-KO が、加齢に伴う気腔の拡大が対照マウスと比較して早期に出現する老人肺モデルとなること、また、8 週間という比較的短期間のタバコ煙曝露により、COPD の主要な病理変化である肺気腫、すなわち肺胞径の拡大と肺胞壁の破壊を生じることを見出し、本マウスが老化因子を有するユニークな COPD モデル動物になることを報告した²⁾。さらにその研究を進展させ、SMP30-KO におけるタバコ煙感受性の変化の原因として、ビタミン C (VC) 合成能の欠損が深く関わり³⁾、タバコ煙曝露を行った後に VC を補充する介入実験の結果、VC により破壊された肺胞が再生されることを明らかにした⁴⁾。並行して、COPD 肺での増幅し遷延する「異常な炎症」が miR-146a により制御されることを、肺線維芽細胞を用いた解析により明らかにした⁵⁾。非常に小さな (20-25 塩基) non-coding RNA の一種である miR は、遺伝子発現調節機構に関わる重要な因子である。近年 COPD に関して、ヒト全ゲノムを対象とした相関研究により責任遺伝子の探索が試みられているが、単一の遺伝子の発現変化では、COPD の臨床的多様性は説明できず、それゆえエピジェネティックな遺伝子発現調節機構としての miR が、COPD の病態に重要な役割を担っていると考えられる。

さらに最近、呼吸器系細胞から分泌される細胞外小胞顆粒であるエクソソームを介した細胞間クロストークが、新たな病態制御因子として注目されている。エクソソームは miR などの核酸を内包し、受け手細胞に情報伝達することにより気道微細環境を制御していると想定されている。呼吸器系細胞由来のエクソソームは血液や気道へ分泌されるがその指向性のメカニズムは明らかではない。また、エクソソームに内包される miR などのプロファイルは、タバコ煙曝露などの外因ストレスにより変化することが想定されるが、詳細は明らかとなっていない。

2. 研究の目的

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の中心的な発症メカニズムは、気道や肺の慢性炎症による傷害とされるが全貌は未だ明らかではなく、予後を改善する治療法も確立していない。COPD の病態において、microRNA (miR) による制御をはじめとしたエピジェネティックな機構の役割が示唆されており、新たな治療ターゲットとして有望視されている。エクソソームは miR などを内包し、細胞外分泌による細胞間情報伝達を行う機構が報告され、近年注目されている。そこで本申請研究では、COPD の病態に関わる miR の同定を目的に、気道分泌型エクソソームの解析を *in vivo* および *in vitro* モデルを用いて行う。次いで、同定した miR による COPD 治療実験を試みることで将来的な臨床応用を目指す。

3. 研究の方法

1) 末梢および中枢の気道上皮細胞におけるタバコ煙曝露に対する反応性の解析
ヒト肺組織から分離した normal human bronchial epithelial cells (NHBE)、small airway epithelial cells (SAEC) を培養した後、タバコ煙抽出液 (cigarette smoke extract; CSE) で 48 時間まで複数のタイムポイントで刺激を行った。CSE の至適濃度は細胞増加曲線等により決定した。それぞれの細胞から RNA を抽出し、マイクロアレイ法を用いて遺伝子発現プロファイルを解析した。さらに Gene set enrichment analysis (GSEA) を用いたパスウェイ解析を追加し、SAEC で特徴的な動態を示す遺伝子群を同定した。遺伝子セットは、Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG; <http://www.genome.jp/kegg/>) および Gene Ontology biological process (GO; <http://www.geneontology.org/>) の各データベースを用いた。p-value < 0.05 かつ

FDR (false discovery rate)による多重比較の補正結果が 0.25 未満となるものを有意とした。また、3 か月齢雄の野生型マウス C57BL/6J に 3.5% タバコ煙、あるいは対照として新鮮大気を一日 30 分、5 日間継続して吸入曝露させた。実験装置としては、柴田科学社製タバコ煙発生曝露装置 SG-300 を用いた。曝露実験後、各群の肺組織において、上記 in vitro 実験で同定された標的遺伝子に対する免疫組織学的染色を行いマウス肺組織中のタンパク質発現解析を行った。

2) 気道上皮細胞から分泌されるエクソソームと内包される miR の解析

NHBE および SAEC を培養した後、CSE で 48 時間まで刺激を行った。その後、培養上清中のエクソソームを超遠心法で画分し、エクソソームの粒子数、粒子径を NanoSight により確認した。さらに、CD81 および CD9 抗体を用いたタンパク質発現解析によりエクソソーム発現量を評価した上で、エクソソームから RNA を抽出し、エクソソームに内包される miR さらに遺伝子発現をマイクロアレイ法で解析する予定とした。

3) タバコ抽出液刺激による気道上皮細胞由来エクソソームの解析

気道上皮細胞株 BEAS-2B を培養し、サブコンフルエントの状態に CSE 刺激を 6 日間行った。予備実験として、複数の希釈濃度の CSE 刺激を行い、細胞増殖曲線より至適濃度を決定した。6 日間の CSE 刺激後、細胞継代を行い、その翌日から LPS(1 µg/ml)または IL-1β/TNFα(10 ng/ml) 刺激を 2 日間行った。この一連の処理後の細胞上清 50 ml を回収し、超遠心法によりエクソソームを採取した。採取したエクソソームの粒子数および粒子径を、NanoSight を用いて解析した。また、CD81 および CD9 抗体を用いたタンパク質発現解析によりエクソソーム発現量を評価した。さらに、エクソソームから total RNA を抽出し、miR-146a 発現に関して、定量 PCR 法を用いて解析した。内因性コントロールは RNU48 を用いた。

4) タバコ煙曝露マウスの気道分泌型エクソソームの解析

4 か月齢、雄性の SMP30-KO マウスに、30 分/日、5 日間/週のタバコ煙曝露を 8 週間行い、最終曝露の翌日に 1 mg/kg の LPS を単回気管内投与し、その 3 日後に解剖して気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid; BALF) の回収を行った。BALF 中の細胞分画を評価した上で、BALF から超遠心法によりエクソソームを画分し、上記 1) と同様の解析を行った。さらにエクソソームから total RNA の抽出を行い、miR-146a 発現を解析した。内因性コントロールは miR-16 を用いた。

5) miR-146a ノックアウトマウスを用いたエラストーゼ誘導性肺気腫の解析

8 週齢の雄 miR-146aKO マウス (B6(FVB)-*Mir146^{tm1.1Ba}*/J) と対照マウス (C57BL/6J) それぞれにエラストーゼ 1.5 単位、3 単位を経口投与し、4 週間後に解剖を行い、肺組織の評価を行った。

4. 研究成果

1) 末梢および中枢の気道上皮細胞におけるタバコ煙曝露に対する反応性の解析

CSE 曝露により 2 倍以上の発現変動が認められた遺伝子を抽出した。その結果、どちらか一方でも発現亢進が確認されたのは 155 遺伝子であり、そのうち 72 遺伝子 (46%) が SAEC のみで亢進していた。一方、NHBE のみで亢進していたのは 39 遺伝子 (25%) であった。また、CSE 曝露により有意に発現減少した遺伝子は 149 であり、そのうち SAEC でのみ減少していたのは 55 遺伝子 (37%)、NHBE でのみ減少していたのは 71 遺伝子 (48%) であった。

パスウェイ解析の結果、SAEC において多くの変動パスウェイがあり、KEGG データベースに基づいた解析では、TNF signaling pathway や NF-κB signaling pathway など 10 のパスウェイが NHBE と比較して有意に亢進していた。また、遺

伝子機能解析でも同様の傾向であり、inflammatory response や positive regulation of NF-κB import into nucleus などの遺伝子群が SAEC で有意に検出された。一方、有意に抑制されたパスウェイはいずれの細胞からも検出されなかった。

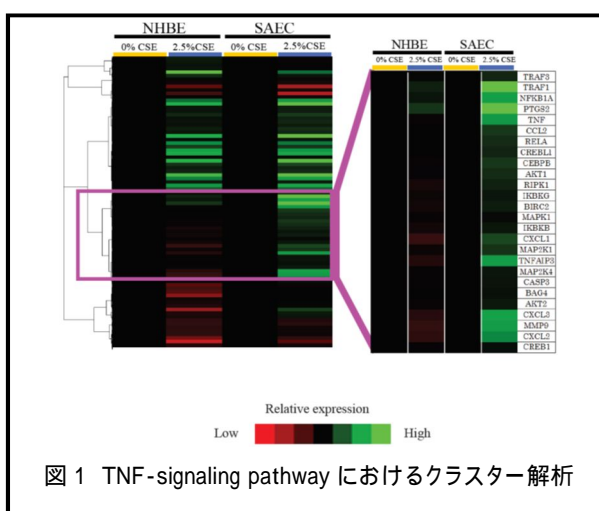


図 1 TNF-signaling pathway におけるクラスター解析

ここでわれわれは、TNF signaling pathway に含まれ、特に SAEC で CSE により誘導される遺伝子として PTGS2 (COX-2) に着目した(図 1)。NHBE および SAEC に 24 時間の CSE 曝露を行った結果、COX-2 が SAEC で有意に発現亢進することを、mRNA およびタンパク質レベルで確認した。さらに、両細胞に対して、複数のタイムポイントで COX-2 の発現解析を行ったところ、NHBE と比較して SAEC でより早期から有意に発現亢進することが mRNA およびタンパク質レベル(図 2) で確認された。

また、5 日間のタバコ煙曝露を行った C57BL/6J マウス肺を用いた免疫組織染色を追加し、COX-2 がタバコ煙曝露により末梢気道において中枢気道よりも有意に発現することを確認した。

2) 気道上皮細胞から分泌されるエクソソームと内包される miR の解析

SAEC および NHBE をサブコンフルエントまで培養した後、2.5% CSE にて 24 時間刺激を行った。細胞上清を約 50 mL 回収し、超遠心法によりエクソソームを画分した。採取したエクソソームを NanoSight で解析したところ、直径 100 nm 前後の粒子のエクソソームの存在が確認できた。両細胞において CSE の有無によってエクソソーム分泌量に変化はみられなかった。また、エクソソーム分画での CD81 および CD9 の発現も、CSE の有無による変化は観察されなかった。その後、エクソソームから total RNA を抽出し、microRNA 発現プロファイルの違いを検討する予定であったが、上清 50mL 中のエクソソームから抽出される RNA 量が十分でなく、マイクロアレイ解析は施行できなかった。

3) タバコ抽出液刺激による気道上皮細胞由来エクソソームの解析

SAEC 細胞、NHBE 細胞いずれも継代可能回数に限界があり、また増殖効率も高くないことから、詳細な解析に十分なエクソソームを再現性良く得ることが困難であった。そこで、気道上皮細胞実験としてはセルライン化された BEAS-2B 細胞株を用いることに変更した。

CSE 6 日間前処置 → LPS または IL-1 β /TNF α 2 日間刺激の処置を施した BEAS-2B の培養上清を約 50 mL 回収し、超遠心法によりエクソソームを分画した。採取したエクソソームを NanoSight で解析したところ、直径 100 nm 前後の粒子のエクソソームの存在が確認できた。また、CSE 処置なしの群に比べて CSE 処置ありの群で粒子数が増えている傾向があることが分かった。また、エクソソーム分画での CD81 および CD9 の発現も、空気曝露群に比べてタバコ煙曝露群で亢進する傾向にあった(図 3)。さらに、エクソソームから total RNA を抽出し、miR-146a の発現量を調べてみたところ、CSE 処置なしに比べて CSE 処置ありの条件下で発現量が増加している傾向があった(図 4)。

4) タバコ煙曝露マウスの気道分泌型エクソソームの解析

8 週間のタバコ煙曝露後に LPS を投与したマウスから回収した BALF 中の炎症性細胞数は、LPS 投与によって増加し、分画としては好中球の増加が最も大きかった。しかしながら、タバコ煙曝露群と新鮮大気曝露群(コントロール)の間で差は見られ

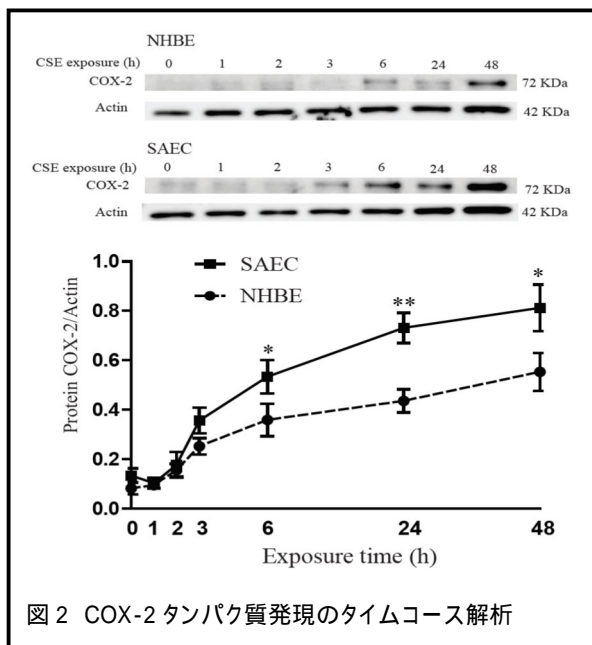


図 2 COX-2 タンパク質発現のタイムコース解析

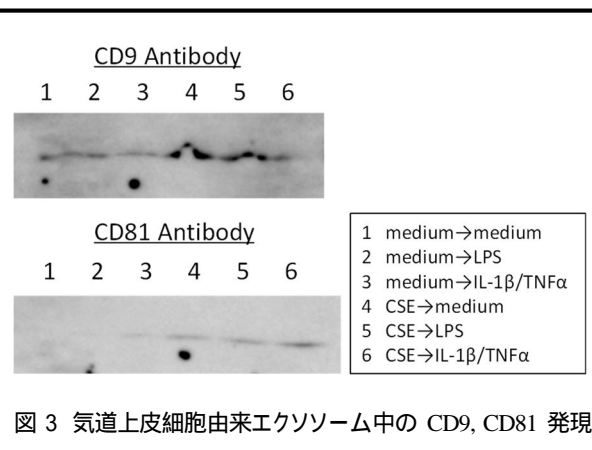


図 3 気道上皮細胞由来エクソソーム中の CD9, CD81 発現

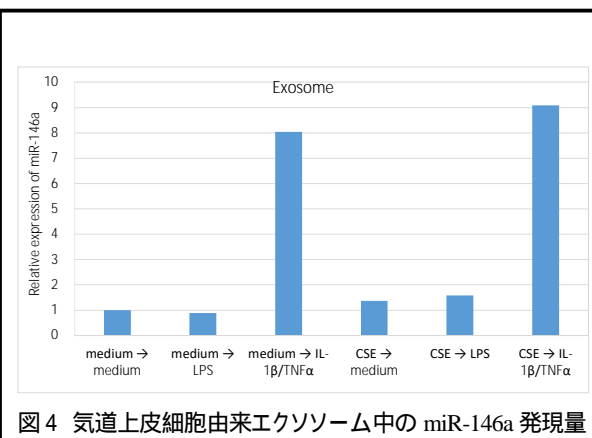


図 4 気道上皮細胞由来エクソソーム中の miR-146a 発現量

なかった。次に、BALF 中のエクソソーム解析を行った。1 群 4 または 5 匹分の BALF を合わせてエクソソームを採取したところ、 10^{11} particles/mL のエクソソームを得ることができた。このエクソソームから total RNA を抽出し、miR-146a の発現量を調べたところ、やはり LPS を投与した群で miR-146a の発現量は増加しており、さらに空気曝露群に比べてタバコ煙曝露群で高い発現を示した(図 5)。

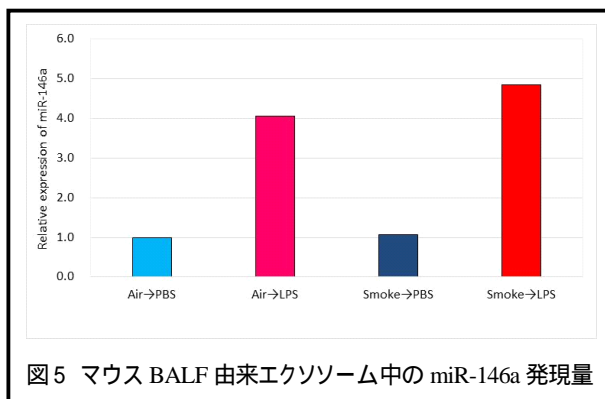


図5 マウス BALF 由来エクソソーム中の miR-146a 発現量

5) miR-146a ノックアウトマウスを用いたエラストラーゼ誘導性肺気腫の解析

miR-146a のノックアウト (KO) マウスである B6(FVB)-*Mir146^{tm1.1Bal}/J* マウスに対して、事前検討として 8 週間のタバコ煙曝露実験を行った結果、マウス肺病理解組織においてタバコ煙曝露の影響は明らかでなかった。そこで、より激しく肺胞構造の破壊が生じることが知られるエラストラーゼ誘導性の肺気腫モデルを作成した。その結果、対照マウス、miR-146aKO マウスいずれにおいてもエラストラーゼ用量依存性に肺気腫を発症したが、その程度は miR-146aKO マウスで顕著であった(図 6)。

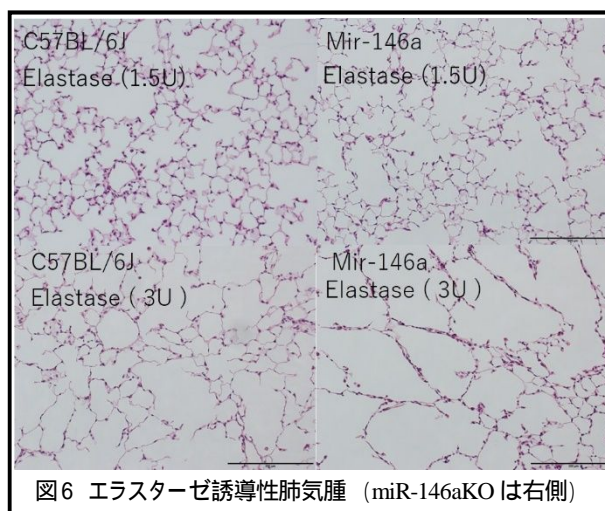


図6 エラストラーゼ誘導性肺気腫 (miR-146aKO は右側)

本研究により、末梢気道を端緒とする炎症反応の重要な因子として COX-2 が同定された。佐藤らにより、COPD 肺の線維芽細胞ではコントロール細胞と比べて、炎症サイトカイン刺激による COX-2 誘導が顕著であることが報告されている⁷⁾。そのメカニズムとして、COPD 線維芽細胞では炎症サイトカインによる miR-146a の発現誘導が軽度であり、miR-146a が COX-2 の mRNA に直接結合し、mRNA の安定性を低下させることで、COX-2、さらには PGE₂ の発現に対して抑制的に働くことが見出されている。すなわち、miR-146a は、COPD の重要な病態である過剰な炎症反応を制御しうると考えられる。気道上皮細胞 BEAS-2B において炎症刺激によりエクソソーム分泌量が増加し、これに内包される miR-146a も増加することが明らかとなっている。これらから、末梢気道上皮細胞において、CSE 刺激後に miR-146a を多く含むエクソソームが分泌され、これが中枢あるいはより末梢(肺胞)へ情報を伝達することで異常な炎症反応を抑制するように働いていること、またこのメカニズムが COPD の状態では破たんしていることが推察される。miR-146aKO マウスを用いたエラストラーゼ誘導性肺気腫の検討により、miR-146a が肺気腫発症に保護的に働く可能性が示されたことから、今後、より長期間の曝露、あるいは、急性増悪モデルでの検討が、COPD 病態における miR-146a の役割を解明する上で有用である可能性を考えている。

< 引用文献 >

- 1) Ishigami A, Fujita T, Handa S, et al., Senescence marker protein-30 knockout mouse liver is highly susceptible to tumor necrosis factor- α - and Fas-mediated apoptosis. *Am J Pathol*, 2002. 161(4): 1273-81.
- 2) Sato T, Seyama K, Sato Y, et al., Senescence marker protein-30 protects mice lungs from oxidative stress, aging, and smoking. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174(5): 530-7.
- 3) Koike K, Kondo Y, Sekiya M, et al., Complete lack of vitamin C intake generates pulmonary emphysema in senescence marker protein-30 knockout mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010. 298(6): L784-92.
- 4) Koike K, Ishigami A, Sato Y, et al., Vitamin C prevents cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in mice and provides pulmonary restoration. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014. 50(2): 347-57.
- 5) Sato T, Liu X, Nelson A et al., Reduced miR-146a increases prostaglandin E(2)in chronic obstructive pulmonary disease fibroblasts. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. 182(8): 1020-9.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Karasutani Keiko, Baskoro Hario, Sato Tadashi, Arano Naoko, Suzuki Yohei, Mitsui Aki, Shimada Naoko, Kodama Yuzo, Seyama Kuniaki, Fukuchi Yoshinosuke, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 151
2. 論文標題 Lung Fixation under Constant Pressure for Evaluation of Emphysema in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	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） 10.3791/58197	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 Mikawa Ryuta, Sato Tadashi, Suzuki Yohei, Baskoro Hario, Kawaguchi Koichiro, Sugimoto Masataka	4. 巻 10
2. 論文標題 p19Arf Exacerbates Cigarette Smoke-Induced Pulmonary Dysfunction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 462 ~ 462
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biom10030462	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 Baskoro H, Sato T, Karasutani K, Suzuki Y, Mitsui A, Arano N, Nurwidya F, Kato M, Takahashi F, Kodama Y, Seyama K, Takahashi K	4. 巻 18
2. 論文標題 Regional heterogeneity in response of airway epithelial cells to cigarette smoke	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Pulm Med	6. 最初と最後の頁 148
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12890-018-0715-4	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 Mikawa R, Suzuki Y, Baskoro H, Kanayama K, Sugimoto K, Sato T, Sugimoto M	4. 巻 17
2. 論文標題 Elimination of p19ARF-expressing cells protects against pulmonary emphysema in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 e12827
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ace1.12827	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 Suzuki Yohei, Sato Tadashi, Sugimoto Masataka, Baskoro Hario, Karasutani Keiko, Mitsui Aki, Nurwidya Fariz, Arano Naoko, Kodama Yuzo, Hirano Shin-ichi, Ishigami Akihito, Seyama Kuniaki, Takahashi Kazuhisa	4. 巻 492
2. 論文標題 Hydrogen-rich pure water prevents cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in SMP30 knockout mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 74 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.08.035	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7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yohei Suzuki, Tadashi Sato, Masataka Sugimoto, Hario Baskoro, Keiko Karasutani, Aki Mitsui, Fariz Nurwidya, Naoko Arano, Yuzo Kodama, Shin-ichi Hirano, Akihito Ishigami, Kuniaki Seyama, Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題 Hydrogen-rich pure water prevents cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in SMP30 knockout mice
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 佐藤匡、Hario Baskoro、荒野直子、鈴木洋平、烏谷恵子、三井亜樹、児玉裕三、瀬山邦明、高橋和久
2. 発表標題 末梢気道と中枢気道におけるタバコ煙曝露に対する反応性の違い
3. 学会等名 第91回閉塞性肺疾患研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yohei Suzuki, Tadashi Sato, Masataka Sugimoto, Hario Baskoro, Keiko Karasutani, Aki Mitsui, Yuzo Kodama, Mitsuaki Sekiya, Akihito Ishigami, Kuniaki Seyama, Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題 Hydrogen-rich pure water prevents cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in SMP30 knockout mice
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hario Baskoro, Tadashi Sato, Keiko Karasutani, Yohei Suzuki, Naoko Arano, Moegi Komura, Mitsuaki Sekiya, Yuzo Kodama, Kuniaki Seyama, Kazuhisa Takahashi
2. 発表標題 Regional heterogeneity of airway epithelial cells in response to cigarette smoke extract
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 荒野直子、佐藤匡、烏谷恵子、Hario Baskoro、鈴木洋平、三井亜樹、児玉裕三、近藤嘉高、石神昭人、瀬山邦明、高橋和久
2. 発表標題 COPDモデルマウスを用いたビタミンC治療による肺胞修復メカニズムの遺伝子学的解析
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 小村萌起、荒野直子、佐藤匡、鈴木洋平、吉川仁美、柳下薫寛、佐々木信一、高橋和久
2. 発表標題 COPD増悪症例における再増悪と安定期治療との関連について
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 鈴木洋平、佐藤匡、杉本昌隆、Hario Baskoro、烏谷恵子、三井亜樹、荒野直子、児玉裕三、佐藤文平、平野伸一、黒川亮介、石神昭人、瀬山邦明、高橋和久
2. 発表標題 水素分子が慢性タバコ煙曝露によるマウス肺組織傷害に与える影響
3. 学会等名 第7回日本分子状水素医学生物学会大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Tadashi Sato, Kuniaki Seyama	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 352
3. 書名 Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Systemic Inflammatory Disease	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>順天堂大学医学部附属順天堂医院呼吸器内科 大学院研究について 慢性閉塞性肺疾患(COPD)研究 https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/kokyukinaika/guidance/copd.html</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
研究分担者	瀬山 邦明 (Seyama Kuniaki) (10226681)	順天堂大学・医学部・教授 (32620)	
研究分担者	高橋 史行 (Takahashi Fumiyuki) (70327823)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	

	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
研究協力者	レナード ステファン (Rennard Stephen)	ネブラスカ大学医療センター・呼吸器内科・教授	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	落谷 孝広 (Ochiya Takahiro)	東京医科大学医学総合研究所・分子細胞治療研究部門・教授	
研究協力者	吉岡 祐亮 (Yoshioka Yuusuke)	東京医科大学医学総合研究所・分子細胞治療研究部門・講師	
研究協力者	荒野 直子 (Arano Naoko)	順天堂大学・医学部・大学院生	
連携研究者	石神 昭人 (Ishigami Akihito) (50270658)	東京都健康長寿医療センター研究所・老化制御研究チーム・研究部長 (82674)	

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