

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02821

研究課題名（和文）リプログラミングによるヒト肺上皮細胞の直接誘導法の開発と分子基盤の解明

研究課題名（英文）Development of a direct induction method for human lung epithelial cells by reprogramming and elucidation of its molecular basis

研究代表者

石井 誠（ISHII, Makoto）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授

研究者番号：30317333

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、代表者らがマウスで特異的4因子を用いて初めて成功した2型肺胞上皮細胞への直接誘導（直接リプログラミング）に関して、ヒトSFTPCリポーター線維芽細胞を用いてヒト2型肺胞上皮細胞の直接誘導を試みた。選定した16の候補因子から転写因子の組み合わせによる条件検討により、最終的にリプログラミング因子として3因子を選定した。本誘導SFTPC陽性細胞に関して、詳細な遺伝子プロファイルは今後検討していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後、今回誘導に成功した誘導細胞の遺伝子発現プロファイルを検討することで、2型肺胞上皮細胞により近似した細胞であるかを確認する。直接リプログラミングにより、ヒトで誘導2型肺胞上皮細胞誘導に成功したことが確認できれば、iPS細胞から誘導する方法に比べて、短期間かつ腫瘍形成性の可能性が低い新規の誘導方法として重要な意義がある。具体的には、難治性呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患等）に対する誘導細胞による細胞治療、誘導細胞を用いた新規薬剤の毒性スクリーニング試験、疾患特異的な誘導細胞を用いた疾患病態機序の解明等のiPS細胞が現在担っている役割の少なくとも一部を担うことが可能となる。

研究成果の概要（英文）：Our group was the first to successfully induce type 2 alveolar epithelial cells in mice by direct reprogramming using specific four factors. In the present study, we attempted to directly induce human type 2 alveolar epithelial cells using human SFTPC reporter fibroblasts. From 16 candidate factors selected, 3 factors were finally selected as reprogramming factors by combination experiments of transcription factors. The detailed genetic profile of these induced SFTPC-positive cells will be investigated in the near future.

研究分野：呼吸器再生学

キーワード：直接リプログラミング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 難治性呼吸器疾患に対する新たな治療戦略確立の必要性

慢性閉塞性肺疾患や特異性肺線維症などの呼吸器疾患は、不可逆かつ進行性に肺組織が破壊されていく慢性進行性難治性疾患である。これらの肺の不可逆的な破壊病変に対しては、根治的な治療は開発されていない。肺移植は根治的治療として一つの選択肢となりうるが、ドナー不足などの問題もあり、本邦では、約 40%の待機患者が、肺移植を受けることなく、待機中に死亡している (日本臓器移植ネットワークホームページ資料

<https://www.jotnw.or.jp/datafile/index.html>)。また、術後の拒絶反応も未だ大きな課題である。そのため、肺機能の根本的な回復のためには、正常な機能を持つ肺の細胞の再生が必要であり、再生医学を駆使した新たなアプローチからの新規治療法の確立が望まれる。

(2) 従来の再生医療が抱える問題点

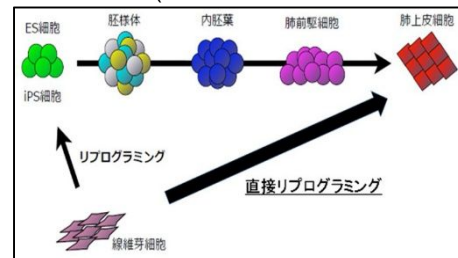
現在の再生医学は、induced pluripotent stem cells (iPS 細胞)や embryonic stem cells (ES 細胞)などの幹細胞を利用する手法が主流である。幹細胞から肺上皮細胞を得るためには、発生段階をなぞり、分化過程の各ステップで種々の増殖因子を添加するなど複雑に培養条件を変化させる必要があり (Gotoh S et al. Stem Cell Reports, 2014)、煩雑で臨床的応用性が難しい。また、無限増殖能を持つ幹細胞を使用するため、奇形腫などの腫瘍形成の可能性がある。肺再生の実用化のためには、簡潔かつ短期間に目的細胞を得られる、腫瘍形成の可能性が少ない手法の確立が必要と考える。

(3) 効率化を追求した再生医療の新規技術として報告された直接リプログラミング

幹細胞を用いない新たな再生医療の手法として、近年直接リプログラミング法が注目されている。これは、終末分化した体細胞 (線維芽細胞など)に特異的遺伝子を過剰発現させることによって、幹細胞を経ずに、ワンステップで目的の細胞を誘導する手法である。

本研究の研究協力者である家田真樹教授は、直接リプログラミング法によってマウス線維芽細胞から心筋細胞を作製することに世界で初めて成功した (Ieda M, et al. Cell, 2010)。さらにマウス生体内での直接リプログラミングや (Inagawa K et al. Circ Res, 2012)、ヒト心臓の線維芽細胞を用いた直接リプログラミングにも成功している (Wada R et al. PNAS, 2013)。また、神経細胞 (Vierbuchen T. et al. Nature, 2011) や、肺と同じ内胚葉系の肝細胞 (Huang P et al. Nature, 2011) (Sekiya S et al. Nature, 2011) でも直接リプログラミングの成功が報告されている。

一方、肺の上皮細胞へ直接誘導する報告はこれまでに存在しない (Xu J et al. Cell Stem Cell, 2015)。代表者らは、特異的 4 因子を導入することでマウス線維芽細胞から肺上皮様細胞を直接リプログラミングにより誘導する事に成功し、induced pulmonary cells (iPUL 細胞)と命名した。iPUL 細胞は、II 型肺胞上皮細胞に特徴的な Lamellar 体を有し、2 型肺胞上皮細胞のマーカー遺伝子 (Sftpc, Sftpa1, Sftpb) の発現は著明に上昇し、線維芽細胞 (間葉系) マーカー (Col1a1, Thy1) は著明に減少していた (未発表)。



2. 研究の目的

本研究は、直接リプログラミングによって、線維芽細胞から、臨床応用を意識した、シンプルで効率的な 2 型肺胞上皮細胞への誘導法をヒトの細胞で開発する事を目的とする。

本研究は、生体内に多く存在する体細胞である線維芽細胞を細胞供給源とし、幹細胞を経ずに短時間で効率的に生体適応性の高い肺上皮細胞を直接誘導することを目指す点で、従来の幹細胞を使用した再生医療とは一線を画する研究と考える。肺上皮細胞の直接リプログラミングの報告はこれまで報告がなく、今回代表者らは初めてマウスで成功した。本研究では臨床応用にむけて、ヒト線維芽細胞 (臨床患者検体等) を用いて肺上皮細胞の直接リプログラミングをめざす点で独自性がある。幹細胞を使用しないため、誘導細胞が腫瘍化するリスクが低い点も特徴である。

3. 研究の方法

以下の様にヒトの線維芽細胞を用いた直接リプログラミングによる 2 型肺胞上皮細胞の誘導を試みる。

(1) 因子の選定

因子の選定は、マウスで成功した 4 因子を含め肺の発生に重要な候補因子を選定する。

(2) ヒト線維芽細胞に関して

臨床手術肺検体からの初代培養肺線維芽細胞

臨床手術検体から初代培養として単離するヒト肺線維芽細胞は、不死化した細胞株に比べ、より可塑性がありリプログラミングに有利と考えられる。全肺から線維芽細胞を単離するプロトコールは、dispase による酵素処理で単細胞とし、溶血後に磁気抗体ビースで上皮・血球・内皮各細胞を除去後に接着細胞を採取する方法で行う。

線維芽細胞細胞株

ヒトの直接リプログラミングの既存の報告に従い(Morita R et al. PNAS. 2015)、ヒトの胎児由来 (HFL-1)、新生児皮膚 (NB1RGB)、成人皮膚 (HDFa)の線維芽細胞の3種の細胞株でも試みる。培養は、マウスと同様に導入翌日にマトリジェルでの3次元培養を行う。

(3) 遺伝子導入方法

レンチウイルスシステム(CSII-CMV-RfA ベクター)を用いた導入を行う(Muraoka N, et al. EMBO J. 2014)。

(4) 評価方法

リプログラミング因子同定の為の SP-C mRNA(SFTPC)及び SP-C 蛋白発現の検討
リプログラム因子の同定は、全候補因子から1因子ずつ除去し全種-1の因子で評価する等で絞り込み、またマウスで成功した4因子を基本に検討も行う。候補因子導入後の評価として2型肺胞上皮細胞のマーカーである SP-C 遺伝子発現や、免疫蛍光染色(IF)で SP-C 蛋白の発現を検討する。さらにリプログラミングによる誘導細胞に対してさらに以下の詳細な検討を加える。

他の肺上皮細胞マーカー遺伝子(real-time PCR:qPCR)や蛋白発現の検討(免疫蛍光染色)

各種遺伝子の発現の RNA-sequence による網羅的解析、遺伝子オントロジー解析

電子顕微鏡による解析 (Lamellar 体などの肺胞上皮細胞に特徴的に認める構造の確認)

4. 研究成果

- (1) 候補因子として、マウスで選定した4因子を含む16因子を選定した。
- (2) 線維芽細胞の種類として各種検討したが、手術肺検体由来の初代ヒト線維芽細胞がレトロウイルスを用いた誘導効率が高いため、以後の検討は初代ヒト線維芽細胞で行った。
- (3) 16候補因子の中から、1因子を除いた15因子で検討を行う等、因子を絞り込み、最も SP-C 遺伝子 (SFTPC) を発現する因子の組み合わせとして3因子を選定した。
- (4) またあらたに、初代ヒト線維芽細胞に SP-C 遺伝子 (SFTPC) 発現時に EGFP 発光を認めるカセットを組み込み SFTPC リポーターヒト線維芽細胞を作成した。
- (5) SFTPC リポーターヒト線維芽細胞に上記3因子を導入し強制発現させることで、SFTPC 陽性細胞が導入5日後で約30 - 40%認められた。
- (6) 今後培養条件をさらに調整して、SFTPC 陽性細胞を FACS にてソートして、RNAseq による網羅的遺伝子解析を予定している。

以上

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Suzuki Shoji, Ishii Makoto, Asakura Takanori, Namkoong Ho, Okamori Satoshi, Yagi Kazuma, Kamata Hirofumi, Kusumoto Tatsuya, Kagawa Shizuko, Hegab Ahmed E., Yoda Masaki, Horiuchi Keisuke, Hasegawa Naoki, Betsuyaku Tomoko	4. 巻 -
2. 論文標題 ADAM17 protects against elastase-induced emphysema by suppressing CD62L+ leukocyte infiltration in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology	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） 10.1152/ajplung.00214.2019	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 Kimizuka Yoshifumi, Hoshino Yoshihiko, Nishimura Tomoyasu, Asami Takahiro, Sakakibara Yumi, Morimoto Kozo, Maeda Shinji, Nakata Noboru, Abe Takayuki, Uno Shunsuke, Namkoong Ho, Fujiwara Hiroshi, Funatsu Yohei, Yagi Kazuma, Fujie Toshihide, Ishii Makoto, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Retrospective evaluation of natural course in mild cases of Mycobacterium avium complex pulmonary disease	5. 発行年 2019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.0216034	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 Uwamino Yoshifumi, Nishimura Tomoyasu, Sato Yasunori, Tamizu Eiko, Asakura Takanori, Uno Shunsuke, Mori Masaaki, Fujiwara Hiroshi, Ishii Makoto, Kawabe Hiroshi, Murata Mitsuru, Hasegawa Naoki	4. 巻 19
2. 論文標題 Low serum estradiol levels are related to Mycobacterium avium complex lung disease: a cross-sectional study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	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） 10.1186/s12879-019-4668-x	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 Asakura Takanori, Suzuki Shoji, Fukano Hanako, Okamori Satoshi, Kusumoto Tatsuya, Uwamino Yoshifumi, Ogawa Takunori, So Matsuo, Uno Shunsuke, Namkoong Ho, Yoshida Mitsunori, Kamata Hirofumi, Ishii Makoto, Nishimura Tomoyasu, Hoshino Yoshihiko, Hasegawa Naoki	4. 巻 6
2. 論文標題 Sitafloxacin-Containing Regimen for the Treatment of Refractory Mycobacterium avium Complex Lung Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Open Forum Infectious Diseases	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) 10.1093/ofid/ofz108	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 Hegab Ahmed E., Ozaki Mari, Meligy Fatma Y., Kagawa Shizuko, Ishii Makoto, Betsuyaku Tomoko	4. 巻 33
2. 論文標題 High fat diet activates adult mouse lung stem cells and accelerates several aging-induced effects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 25 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2018.10.006	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 Hegab Ahmed E., Ozaki Mari, Meligy Fatma Y., Nishino Makoto, Kagawa Shizuko, Ishii Makoto, Betsuyaku Tomoko	4. 巻 13
2. 論文標題 Calorie restriction enhances adult mouse lung stem cells function and reverses several ageing-induced changes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 295 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/term.2792	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 Asakura Takanori, Ishii Makoto, Namkoong Ho, Suzuki Shoji, Kagawa Shizuko, Yagi Kazuma, Komiya Takaki, Hashimoto Takafumi, Okamori Satoshi, Kamata Hirofumi, Tasaka Sadatomo, Kihara Akio, Hegab Ahmed E., Hasegawa Naoki, Betsuyaku Tomoko	4. 巻 11
2. 論文標題 Sphingosine 1-phosphate receptor modulator ONO-4641 stimulates CD11b+Gr-1+ cell expansion and inhibits lymphocyte infiltration in the lungs to ameliorate murine pulmonary emphysema	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 1606 ~ 1620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-018-0077-5	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 Namkoong Ho, Ishii Makoto, Fujii Hideki, Yagi Kazuma, Asami Takahiro, Asakura Takanori, Suzuki Shoji, Hegab Ahmed E., Kamata Hirofumi, Tasaka Sadatomo, Atarashi Koji, Nakamoto Nobuhiro, Iwata Satoshi, Honda Kenya, Kanai Takanori, Hasegawa Naoki, Koyasu Shigeo, Betsuyaku Tomoko	4. 巻 14
2. 論文標題 Clarithromycin expands CD11b+Gr-1+ cells via the STAT3/Bv8 axis to ameliorate lethal endotoxic shock and post-influenza bacterial pneumonia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	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.ppat.1006955	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 Asami Takahiro, Ishii Makoto, Namkoong Ho, Yagi Kazuma, Tasaka Sadatomo, Asakura Takanori, Suzuki Shoji, Kamo Tetsuro, Okamori Satoshi, Kamata Hirofumi, Zhang Haiyue, Hegab Ahmed E., Hasegawa Naoki, Betsuyaku Tomoko	4. 巻 20
2. 論文標題 Anti-inflammatory roles of mesenchymal stromal cells during acute Streptococcus pneumoniae pulmonary infection in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cytotherapy	6. 最初と最後の頁 302 ~ 313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcyt.2018.01.003	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 Ueda Soichiro, Fukunaga Koichi, Takihara Takahisa, Shiraishi Yoshiki, Oguma Tsuyoshi, Shiomi Tetsuya, Suzuki Yusuke, Ishii Makoto, Sayama Koichi, Kagawa Shizuko, Hirai Hiroyuki, Nagata Kinya, Nakamura Masataka, Miyasho Taku, Betsuyaku Tomoko, Asano Koichiro	4. 巻 60
2. 論文標題 Deficiency of CRTH2, a Prostaglandin D2 Receptor, Aggravates Bleomycin-induced Pulmonary Inflammation and Fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 289 ~ 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1165/rcmb.2017-03970C	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 Namkoong Ho, Ishii Makoto, Fujii Hideki, Asami Takahiro, Yagi Kazuma, Suzuki Shoji, Azekawa Shuhei, Tasaka Sadatomo, Hasegawa Naoki, Betsuyaku Tomoko	4. 巻 513
2. 論文標題 Obesity worsens the outcome of influenza virus infection associated with impaired type I interferon induction in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 405 ~ 411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.211	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 Ishii Makoto, et al.	4. 巻 81
2. 論文標題 Clinical characteristics of 345 patients with coronavirus disease 2019 in Japan: A multicenter retrospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection	6. 最初と最後の頁 e3 ~ e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jinf.2020.08.052	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 Namkoong Ho, Omae Yosuke, Asakura Takanori, Ishii Makoto, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Genome-wide association study in patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 1902269 ~ 1902269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.02269-2019	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 Yagi Kazuma, Ishii Makoto, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical Features and Prognosis of Nontuberculous Mycobacterial Pleuritis: A Multicenter Retrospective Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of the American Thoracic Society	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) 10.1513/AnnalsATS.202008-9380C	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 Takeshita Masaru, Nishina Naoshi, Moriyama Saya, Takahashi Yoshimasa, Uwamino Yoshifumi, Nagata Mika, Aoki Wataru, Masaki Katsunori, Ishii Makoto, Saya Hideyuki, Kondo Yasushi, Kaneko Yuko, Suzuki Katsuya, Fukunaga Koichi, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 555
2. 論文標題 Incomplete humoral response including neutralizing antibodies in asymptomatic to mild COVID-19 patients in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virology	6. 最初と最後の頁 35 ~ 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virol.2020.12.020	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 Fukushima Takahiro, Kabata Hiroki, Yamamoto Ryo, Suhara Tomohiro, Uwamino Yoshifumi, Kondo Yasushi, Masaki Katsunori, Kamata Hirofumi, Nagata Hiromasa, Homma Koichiro, Kaneko Yuko, Ishii Makoto, Sasaki Junichi, Morisaki Hiroshi, Hasegawa Naoki, Fukunaga Koichi	4. 巻 59
2. 論文標題 The real-time reverse transcription-polymerase chain reaction threshold cycle values for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 predict the prognosis of coronavirus disease 2019 pneumonia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 360 ~ 363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2020.12.011	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 Uwamino Yoshifumi, Nagata Mika, Aoki Wataru, Fujimori Yuta, Nakagawa Terumichi, Yokota Hiromitsu, Sakai-Tagawa Yuko, Iwatsuki-Horimoto Kiyoko, Shiraki Toshiki, Uchida Sho, Uno Shunsuke, Kabata Hiroki, Ikemura Shinnosuke, Kamata Hirofumi, Ishii Makoto, Fukunaga Koichi, Kawaoka Yoshihiro, Hasegawa Naoki, Murata Mitsuru	4. 巻 74
2. 論文標題 Accuracy and stability of saliva as a sample for reverse transcription PCR detection of SARS-CoV-2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pathology	6. 最初と最後の頁 67 ~ 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jclinpath-2020-206972	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 Nakagawara Kensuke, Masaki Katsunori, Uwamino Yoshifumi, Kabata Hiroki, Uchida Sho, Uno Shunsuke, Asakura Takanori, Funakoshi Takeru, Kanzaki Sho, Ishii Makoto, Hasegawa Naoki, Fukunaga Koichi	4. 巻 99
2. 論文標題 Acute onset olfactory/taste disorders are associated with a high viral burden in mild or asymptomatic SARS-CoV-2 infections	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 19 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2020.07.034	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 Tsutsumi Akihiro, Ozaki Mari, Chubachi Shotaro, Irie Hidehiro, Sato Minako, Kameyama Naofumi, Sasaki Mamoru, Ishii Makoto, Hegab Ahmed E., Betsuyaku Tomoko, Fukunaga Koichi	4. 巻 63
2. 論文標題 Exposure to Cigarette Smoke Enhances the Stemness of Alveolar Type 2 Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 293 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1165/rcmb.2019-01880C	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 Asakura Takanori, Kimizuka Yoshifumi, Nishimura Tomoyasu, Suzuki Shoji, Namkoong Ho, Masugi Yohei, Sato Yasunori, Ishii Makoto, Hasegawa Naoki	4. 巻 26
2. 論文標題 Serum Krebs von den Lungen 6 level in the disease progression and treatment of Mycobacterium avium complex lung disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respirology	6. 最初と最後の頁 112 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/resp.13886	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 Matsuda Shuichi, Asakura Takanori, Morimoto Kozo, Suzuki Shoji, Fujiwara Keiji, Furuuchi Koji, Osawa Takeshi, Namkoong Ho, Ishii Makoto, Kurashima Atsuyuki, Tatsumi Koichiro, Ohta Ken, Hasegawa Naoki, Sasaki Yuka	4. 巻 171
2. 論文標題 Clinical significance of anti-glycopeptidolipid-core IgA antibodies in patients newly diagnosed with Mycobacterium avium complex lung disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 106086 ~ 106086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2020.106086	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 Nakazawa Maho, Suzuki Katsuya, Takeshita Masaru, Inamo Jun, Kamata Hirofumi, Ishii Makoto, Oyamada Yoshitaka, Oshima Hisaji, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 73
2. 論文標題 Distinct Expression of Coinhibitory Molecules on Alveolar T Cells in Patients With Rheumatoid Arthritis?Associated and Idiopathic Inflammatory Myopathy?Associated Interstitial Lung Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 576 ~ 586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41554	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 Ozaki Mari, Kagawa Shizuko, Ishii Makoto, Hegab E. Ahmed	4. 巻 16
2. 論文標題 Optimizing the in vitro colony-forming assay for more efficient delineation of the interaction between lung epithelial stem cells and their niche	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Stem Cells and Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 50 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.46582/jsrm.1602009	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 Kimura Shunsuke, Mutoh Mami, Hisamoto Meri, Saito Hikaru, Takahashi Shun, Asakura Takanori, Ishii Makoto, Nakamura Yutaka, Iida Junichiro, Hase Koji, Iwanaga Toshihiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Airway M Cells Arise in the Lower Airway Due to RANKL Signaling and Reside in the Bronchiolar Epithelium Associated With iBALT in Murine Models of Respiratory Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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) 10.3389/fimmu.2019.01323	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 Kamo Tetsuro, Tasaka Sadatomo, Suzuki Takeshi, Asakura Takanori, Suzuki Shoji, Yagi Kazuma, Namkoong Ho, Ishii Makoto, Morisaki Hiroshi, Betsuyaku Tomoko	4. 巻 19
2. 論文標題 Prognostic values of the Berlin definition criteria, blood lactate level, and fibroproliferative changes on high-resolution computed tomography in ARDS patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	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) 10.1186/s12890-019-0803-0	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 Kusumoto Tatsuya, Asakura Takanori, Suzuki Shoji, Okamori Satoshi, Namkoong Ho, Fujiwara Hiroshi, Yagi Kazuma, Kamata Hirofumi, Ishii Makoto, Betsuyaku Tomoko, Hasegawa Naoki	4. 巻 57
2. 論文標題 Development of lung cancer in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 157 ~ 164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2018.11.004	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 Asakura Takanori, Nakagawa Taku, Suzuki Shoji, Namkoong Ho, Morimoto Kozo, Ishii Makoto, Kurashima Atsuyuki, Betsuyaku Tomoko, Ogawa Kenji, Hasegawa Naoki	4. 巻 25
2. 論文標題 Efficacy and safety of intermittent maintenance therapy after successful treatment of Mycobacterium avium complex lung disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 218 ~ 221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2018.07.021	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 Asakura T., Ishii M., Ishii K., Suzuki S., Namkoong H., Okamori S., Kamata H., Yagi K., Funatsu Y., Betsuyaku T., Hasegawa N.	4. 巻 22
2. 論文標題 Health-related QOL of elderly patients with pulmonary M. avium complex disease in a university hospital	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease	6. 最初と最後の頁 695 ~ 703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5588/ijtld.17.0433	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 Suzuki Shoji, Asakura Takanori, Namkoong Ho, Okamori Satoshi, Yagi Kazuma, Kamata Hirofumi, Uwamino Yoshifumi, Funatsu Yohei, Nakano Yasushi, Nishimura Tomoyasu, Ishii Makoto, Ebihara Tamotsu, Betsuyaku Tomoko, Hasegawa Naoki	4. 巻 138
2. 論文標題 Aspergillus precipitating antibody in patients with Mycobacterium avium complex lung disease: A cross-sectional study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2018.03.013	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 Yagi Kazuma, Asakura Takanori, Namkoong Ho, Suzuki Shoji, Asami Takahiro, Okamori Satoshi, Kusumoto Tatsuya, Funatsu Yohei, Kamata Hirofumi, Nishimura Tomoyasu, Ishii Makoto, Betsuyaku Tomoko, Hasegawa Naoki	4. 巻 18
2. 論文標題 Association between six-minute walk test parameters and the health-related quality of life in patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	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) 10.1186/s12890-018-0686-5	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 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Kusumoto T, Ishii M, Yotsukura M, Hegab AE, Saito F, Hamamoto J, Asakura T, Kamata H, Namkoong H, Suzuki S, Okamori S, Ogawa T, So M, Asamura H, Ieda M, Betsuyaku T.
2. 発表標題 Direct reprogramming of mouse fibroblasts into pulmonary epithelial-like cells.
3. 学会等名 The 115th annual International Conference of American thoracic society. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 楠本竜也, 石井 誠, 四倉正也, Hegab Ahmed E., 齋藤史武, 浜本純子, 朝倉崇徳, 鎌田 浩史, 南宮湖, 岡森慧, 淺村尚生, 家田真樹, 別役智子.
2. 発表標題 直接リプログラミングによる肺上皮細胞の分化誘導法の確立と誘導細胞を用いたインフルエンザ感染に対する保護的効果の検討
3. 学会等名 日本呼吸器学会学術集会
4. 発表年 2018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
---------	---------