

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08558

研究課題名（和文）炎症制御による移植免疫寛容誘導の確立

研究課題名（英文）Establishment of transplantation tolerance induction by controlling inflammation

研究代表者

藤野 真之（Fujino, Masayuki）

国立感染症研究所・エイズ研究センター・客員研究員

研究者番号：50392329

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、炎症制御が抑制型獲得免疫を誘導するとの概念を基にしている。本研究では、糖鎖変異エイズウイルスの感染が過剰な免疫反応亢進を抑制する機序の解析ならびに、生ワクチンにより誘導されるサブタイプの異なるエイズウイルスの感染制御機序をex-vivoモデルにて解析した。また、水素水、天然ハーブ由来成分、アミノ酸等の炎症・免疫制御効果を、各種疾患動物モデル（炎症疾患モデル、自己免疫疾患モデル、臓器移植モデル）を用いて明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本で生体肝移植が開始され30年以上経過しているが、移植後の拒絶反応抑制のために、臓器移植患者は終生の免疫抑制剤投与が必要とされる。一方、長期に渡る免疫抑制剤の投与は、感染症ならびに癌の発生頻度を上昇させる。そのために、免疫抑制剤の投与量の減量あるいは離脱方法が検討されているが、安全に減量あるいは離脱可能な方法は未だ開発されていない。本研究の成果は、炎症の制御が移植免疫寛容誘導の確立に寄与するとの仮説を証明するものであり、今後移植免疫寛容の誘導につながる炎症制御方法を見出すことにより、長期安定的な移植免疫寛容の誘導確立に繋がることを期待される。

研究成果の概要（英文）：This study is based on the concept that the regulation of inflammation induces suppressive type of acquired immunity. In this study, we analyzed the mechanism by which infection with glycan-mutated AIDS viruses suppresses excessive immune response, and the mechanism of infection control by different subtypes of AIDS viruses induced by live vaccines in ex-vivo models. In addition, the effects of hydrogenated water, natural herb-derived ingredients, and amino acids on inflammation and immune regulation were clarified using various animal models of disease (inflammatory disease model, autoimmune disease model, and organ transplantation model).

研究分野：炎症・免疫制御

キーワード：炎症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

臓器移植においては移植に伴って生じる炎症を制御することにより、Th1 型の免疫系過剰亢進を制御することが、移植臓器の生着延長効果および移植免疫寛容誘導に寄与することが明らかとなっている (Kidney Int Suppl.;(119):S2-12)。我々は、臓器移植前に臓器保存液を用い適切な保存を行うことにより、炎症反応が制御され、アロ移植臓器に対する拒絶反応が抑制されることを見いだした (unpublished data)。

一方、SIV/HIV 感染症では、炎症による過剰な Th1 型の免疫反応の抑制がウイルス制御に必要であると考えられるようになってきている (Front Immunol. 2014;5:417)。我々は、SIV/HIV 感染症においては、糖鎖変異ウイルスの感染が、宿主の免疫によって制御されることを報告した (J Virol.2001;75(9):4023, J Virol.2005;79(16):10386, PLoS One. 2010;5(7):e11678)。糖鎖変異ウイルスが宿主の免疫制御下におかれる機序は、CTL および中和抗体のみではなかった。極めて興味深いことに、糖鎖変異ウイルス感染は、野生型ウイルス感染により引き起こされる過剰な Th1 指向性の免疫反応の過剰な亢進が抑制されることにより、宿主の免疫制御下におかれる可能性が示唆された (J Virol. 2017;91(13):e00439)。本研究は、これらの研究結果を踏まえ、両者の共通点としての炎症を制御し、移植免疫寛容を誘導する新たな方法を試みる。

2. 研究の目的

本研究は、炎症制御が抑制型獲得免疫を誘導するとの概念を基にしている。我々は糖鎖変異ウイルスの感染が過剰な免疫反応亢進を抑制する詳細な機序を解析し、臓器移植に応用することで、既存の免疫抑制剤に代わる、免疫抑制方法の確立を試みる。

既存の免疫抑制剤による免疫抑制は、広範囲な免疫を抑制するため、その副作用が問題となっている。本研究で用いる炎症制御を介した抑制型獲得免疫の誘導は、生体が本来持つ特異的な獲得免疫機序を利用した免疫制御方法であり、副作用および免疫抑制剤の永久投与による精神的、経済的な損失を軽減することが期待される。

感染症において炎症反応の制御が、ウイルス制御および病原性に重要であると考えられている。本研究では、非病原株性糖鎖変異ウイルス感染における炎症制御機序を明らかにする。さらに、移植免疫寛容の誘導に大きく関与している炎症に対して、上述の炎症制御機序を応用することによる、移植免疫寛容へと免疫系を誘導する可能性とその詳細な機序を問う。また、本研究は SIV/HIV 感染症の感染制御法の樹立に寄与することが出来る。本研究では、SIV 初期感染サル各種免疫細胞ごとに発現する炎症制御遺伝子を明らかにすることにより、糖鎖変異ウイルス感染による炎症反応制御機序の解明を行う。そして同炎症制御遺伝子による、動物臓器移植モデルを用いた移植抗原特異的免疫制御を行う。

3. 研究の方法

1) 糖鎖欠損ウイルス感染によるサル PBMC およびリンパ節細胞における遺伝子発現解析

先行研究 (J Virol. 2017;91(13):e00439) は、糖鎖変異ウイルスの初期感染における炎症制御機構を介した免疫抑制の重要性を示している。この結果の詳細を明らかにするため、糖鎖変異ウイルスが免疫細胞種ごとに及ぼす影響を解析する。先行実験の遺伝子発現データを細胞種ごとに検討するため、蛍光多重染色したウイルス感染初期 PBMC

およびリンパ節細胞をセルソーターにて、T細胞、B細胞、monocyte、DC等にソートする。次いで microarray あるいは RNA-seq にて細胞種ごとの mRNA および miRNA 遺伝子発現を検討し、炎症制御遺伝子を発現する免疫細胞を明らかにする。

2) 幅広い抗原に対するワクチン効果を示す免疫応答の解析

糖鎖変異 SIV ワクチンはワクチン株とはサブタイプが異なる SIV に有効な防御免疫を誘導する。感染制御群と非感染制御群の免疫を比較することにより亜種ウイルスに有効な防御免疫の同定を試みる。感染制御群と非感染制御群の比較解析を行い、各群における細胞の頻度の違いを明らかにする。

3) 炎症反応制御による移植抗原特異的免疫寛容の確立検討

移植臓器への免疫寛容を誘導方法の確立に向けて、免疫が関連する炎症性疾患モデルおよび臓器職モデルにおける炎症制御遺伝子誘導物質の効果を検討する。自己免疫性疾患モデル、マウスアロ心臓を用いる。生体内における移植抗原特異的な免疫寛容を、FCM 等により免疫制御性細胞（制御性 T 細胞、制御性樹状細胞等）の分化を指標に解析を行う。また、免疫寛容誘導後の細胞を取り出し、免疫抑制能を MLR、ELISA 等により評価する。

4. 研究成果

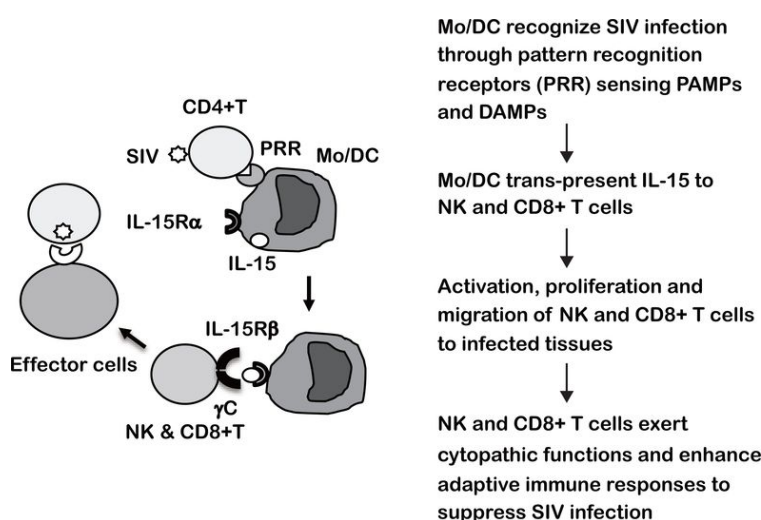
SIV 初期感染、免疫細胞における遺伝子発現の網羅的解析

糖鎖変異生ワクチン Δ5G と野生株 SIVmac239 感染 7 日に採取した 4 群（SIV 発症型感染、SIV 感染制御、Δ5G 生ワクチン感染、非感染）の末梢血単核球を用い、RNA-seq による遺伝子発現解析を行った。細胞ごとの群間比較では、DC、CD4+T 細胞において有意な遺伝子発現レベルの違いが多く多くの遺伝子で見られた。発現変動遺伝子をカテゴライズしたところ、遺伝子発現調節と免疫応答関連の遺伝子が多く検出された。CD4+T、CD8+T、B 細胞では SIVmac239 感染と Δ5G 感染において共通のクラスタを形成した。RNA-Seq による解析は、マイクロアレイによる全末梢血単核球解析から得られた発現変動遺伝子について各免疫細胞の寄与を明らかにした。次いで、群間の遺伝子発現の違いが個体差ではないことを確認するために、追加解析を行った。その結果、SIV 感染（SIVmac239>Δ5G）では、多数のインターフェロン刺激遺伝子（ISG）の高発現を報告したが、発現遺伝子数は DC+NK 細胞>CD4+T 細胞>CD8+T 細胞に確認された。CXCR3+細胞誘導ケモカイン CXCL10 は単球>DC+NK 細胞に確認された。Δ5G 感染、感染制御感染（SIVmac239）>病原性感染（SIVmac239）では、全細胞画分に共通して種々のミトコンドリア遺伝子の高発現が見られたことから、高代謝 = 活性化が確認された。IFN-γ 発現と関連する GADD45B 遺伝子は CD4+T、CD8+T 細胞に確認された。CXCR4 高発現は、DC+NK 細胞、CD4+T、CD8+T 細胞に確認された。さらに単球のみに複数遺伝子の高発現が確認された。これらの発現の違いは、病原性感染と感染制御感染の初期感染における宿主応答の違いと対応すると推測された。

エイズウイルス感染制御における IL-15 応答エフェクター細胞の重要性の解析

糖鎖変異 SIV ワクチンはワクチン株とはサブタイプが異なる SIVsmE543-3 に有効な防御免疫を誘導する。しかし、感染制御は個体によって差が生じる。そこで感染制御群と非感染制御群の免疫を比較することにより亜種ウイルスに有効な防御免疫の同定を試みた。CD8 抗体投与により感染制御個体から CD8⁺細胞を一時的に減少さ

せると感染制御が一時的に失われることから、CD8⁺細胞 (CD8⁺T, NK 細胞) が感染防御に働くことが判明した。しかし SIV 特異的 CD8⁺T 細胞レベルには、感染制御群と非感染制御群の間に統計学的に有意な違いは見られなかった。ところが、単球・樹状細胞に依存する IL-15 応答性の CD8⁺T 細胞と NK 細胞レベルに有意の違いが検出された。次に末梢リンパ球を構成する免疫細胞の抗 SIV 感染阻害活性について IL-15 刺激の影響を調べた。抗 SIV 活性はワクチン接種個体のみから検出され、IL-15 刺激により

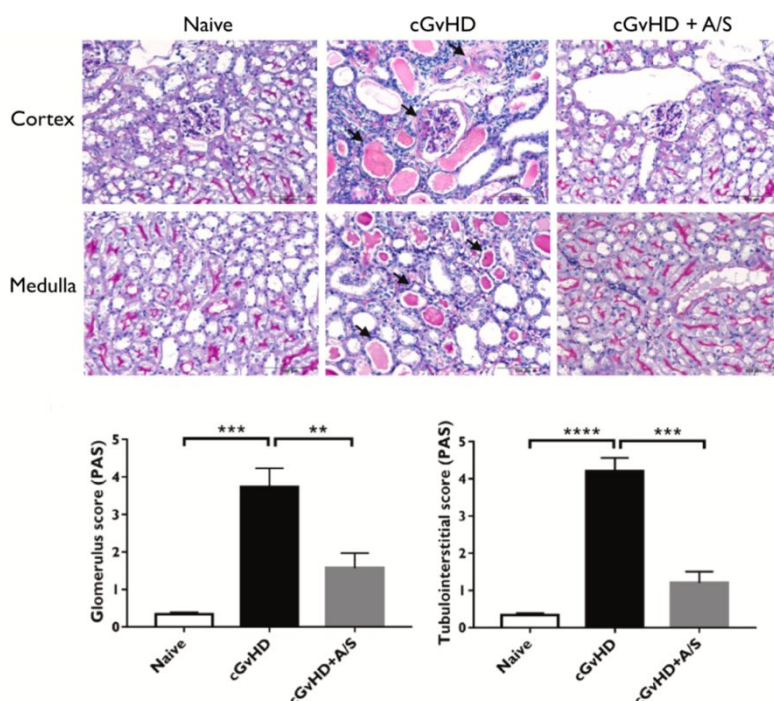


感染阻害は上昇し、ほぼ 100%の感染阻害が見られた。これらの結果から、IL-15 応答性の自然免疫は獲得免疫による防御免疫において重要な役割をすることが示唆された (図 1)。

(図 1) IL-15 を介した SIV 異種感染封じ込めのための免疫応答を説明するためのワーキングモデル

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) の免疫・炎症制御効果に関する検討

ヘム合成の前駆体である 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) は制御性の免疫反応を誘導することが知られている。我々は、5-ALA のループス腎炎に対する治療効果を、マウスの慢性移植片対宿主病 (cGvHD) により誘導されるループス腎炎モデルを用いて検証した。その結果、5-ALA 投与により、抗 ds-DNA 自己抗体、血中 BUN、Cre 値が有意に低下し、腎炎症性 DC と B 細胞の活性化が抑えられ、Tregs が増加し、TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ および DC マーカー mRNA 発現を抑制した。さらに、5-ALA により、DC と Treg の HO-1 発現が同時に増加し、Treg の数が増加し、活性化 DC、B 細胞、



(図 2) 5-ALA 投与による cGvHD モデルマウスのループス腎炎の腎病理の改善

上段: 各群の腎臓の代表的な PAS 病理組織学的染色 (スケールバーは 100 μ m を表す)。下段: PAS 染色に基づく糸球体および尿細管間質の損傷スコア。平均値 \pm SD。 ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$ 。

CD8+T 細胞の集団が減少することも見いだした。このように、5-ALA は、ループス腎炎を改善することを明らかにした (図 2)。また、5-ALA が、GvHD より誘導される全身性硬化症 (SSc) において、皮膚および耳における進行性の炎症および線維症を有意に減少させ、TGF- β 、I 型コラーゲンおよび炎症性サイトカインの mRNA 発現を抑制することを明らかにした。これらの知見は、5-ALA がループス腎炎および SSc の治療に対する可能性の高い治療方法であることを示唆した。同様に、5-ALA が、GVHD による肝障害ならびに腎障害に対する治療効果が有ることを明らかにした。また、5-ALA が、免疫抑制剤 CsA による慢性腎障害の in vitro モデルであるマウス腎近位尿管上皮細胞への CsA 誘導性細胞障害を抑制すること、急性アルコール性肝障害を抑制することを明らかにした。

水素 (H₂) 水の炎症制御効果に関する検討

近年の研究により、水素 (H₂) 分子は炎症因を抑制し、様々な疾患に対して治療効果を発揮することが報告されている。我々は H₂ 生理食塩水の非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) マウスに対する保護効果を検討した。H₂ は、NASH における ALT、AST、炎症性サイトカインの発現、組織学的損傷、脂肪沈着ならびに線維化を抑制した。これは、酸化ストレスおよび炎症反応の軽減によるものと考えられた。HO-1/AMPK/PPAR- α /PPAR- γ 経路を介した H₂ による Sirt1 誘導は、パルミチン酸による脂肪代謝異常を抑制することが示された。脂肪肝は、肝移植を含む肝臓手術において、虚血再灌流 (I/R) 傷害に対する耐性が低い。脂肪肝における I/R 後の肝損傷を改善するために、脂肪肝モデルマウスにおける I/R 肝損傷に対する H₂ の保護効果を検討した。H₂ は、脂肪肝における I/R 傷害の徴候を有意に抑制した。さらに、H₂ により肝臓、KCs、肝細胞の Bcl-2、HO-1、Sirt1 の発現は増加し、カスパーゼ活性化、Bax、p53 のアセチル化は抑制された。これらの結果から、H₂ は肝細胞のアポトーシスを抑制し、マクロファージの活性化と炎症性サイトカインを抑制し、HO-1 と Sirt1 の発現を誘導することによって、脂肪肝における I/R 肝損傷を改善することが示された。また、低酸素虚血性脳障害における H₂ の効果を検討した結果、低酸素虚血傷害によるミクログリアの炎症反応誘導が、H₂ により抑制されることがわかった。その抑制効果は、投与期間が長くなるにつれて、より顕著になった。さらに、低酸素虚血による神経細胞の損傷、アポトーシス因子である P-JNK および p53 の発現の増加が、H₂ により抑制された。低酸素虚血による、脳の成熟期における長期空間記憶障害も H₂ によって改善された。H₂ は低酸素虚血より引き起こされる脳への深刻な長期障害を緩和させる可能性があることが明らかになった。

その他の炎症・免疫制御試料を用いた炎症・免疫制御に関する検討

サルビアノール酸 B による急性 GVHD、自然流産の抑制効果、グルカンによるコンカナバリン A 誘導性の肝炎モデルへの影響ならびに心臓移植における移植臓器生着延長効果を明らかにした。抗 CD70 抗体およびオリドニンの心臓移植における移植臓器生着延長および免疫寛容誘導効果を明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 17件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Watanabe Satoru, Fujino Masayuki, Saito Yohei, Ahmed Nursarat, Sato Hirotaka, Sugimoto Chie, Okamura Tomotaka, Hanaki Kenichi, Nakayama Emi E., Shioda Tatsuo, Matsushima Kouji, Ansari Aftab A., Villinger Francois, Mori Kazuyasu	4. 巻 205
2. 論文標題 Protective Immune Responses Elicited by Deglycosylated Live-Attenuated Simian Immunodeficiency Virus Vaccine Are Associated with IL-15 Effector Functions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1331 ~ 1344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1901431	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 Kobayakawa Takuya, Yokoyama Masaru, Tsuji Kohei, Fujino Masayuki, Kurakami Masaki, Boku Sayaka, Nakayama Miyuki, Kaneko Moemi, Ohashi Nami, Kotani Osamu, Murakami Tsutomu, Sato Hironori, Tamamura Hirokazu	4. 巻 11
2. 論文標題 Small-Molecule Anti-HIV-1 Agents Based on HIV-1 Capsid Proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 208 ~ 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11020208	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 Tsuji Kohei, Wang Rongyi, Kobayakawa Takuya, Owusu Kofi Baffour-Awuah, Fujino Masayuki, Kaneko Moemi, Yamamoto Naoki, Murakami Tsutomu, Tamamura Hirokazu	4. 巻 30
2. 論文標題 Potent leads based on CA-19L, an anti-HIV active HIV-1 capsid fragment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115923 ~ 115923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2020.115923	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 Kobayakawa Takuya, Ebihara Kento, Tsuji Kohei, Kawada Takuma, Fujino Masayuki, Honda Yuzuna, Ohashi Nami, Murakami Tsutomu, Tamamura Hirokazu	4. 巻 28
2. 論文標題 Bivalent HIV-1 fusion inhibitors based on peptidomimetics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115812 ~ 115812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2020.115812	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 Tsuji Kohei, Owusu Kofi Baffour-Awuah, Kobayakawa Takuya, Wang Rongyi, Fujino Masayuki, Kaneko Moemi, Yamamoto Naoki, Murakami Tsutomu, Tamamura Hirokazu	4. 巻 28
2. 論文標題 Exploratory studies on CA-15L, an anti-HIV active HIV-1 capsid fragment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115488 ~ 115488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2020.115488	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 Zhao Jing, Que Weitao, Du Xiaoxiao, Fujino Masayuki, Ichimaru Naotsugu, Ueta Hisashi, Tokuda Nobuko, Guo Wen-zhi, Zabrocki Piotr, de Haard Hans, Nonomura Norio, Li Xiao-Kang	4. 巻 11
2. 論文標題 Monotherapy With Anti-CD70 Antibody Causes Long-Term Mouse Cardiac Allograft Acceptance With Induction of Tolerogenic Dendritic Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 555996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.555996	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 Li Shao-Wei, Takahara Terumi, Que Weitao, Fujino Masayuki, Guo Wen-Zhi, Hirano Shin-Ichi, Ye Li-Ping, Li Xiao-Kang	4. 巻 320
2. 論文標題 Hydrogen-rich water protects against liver injury in nonalcoholic steatohepatitis through HO-1 enhancement via IL-10 and Sirt 1 signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G450 ~ G463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00158.2020	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 Que Weitao, Hu Xin, Fujino Masayuki, Terayama Hayato, Sakabe Kou, Fukunishi Nahoko, Zhu Ping, Yi Shuang-Qin, Yamada Yoshio, Zhong Lin, Li Xiao-Kang	4. 巻 104
2. 論文標題 Prolonged Cold Ischemia Time in Mouse Heart Transplantation Using Supercooling Preservation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 1879 ~ 1889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000003089	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 Liu Nan-Bo, Wu Min, Chen Chen, Fujino Masayuki, Huang Jing-Song, Zhu Ping, Li Xiao-Kang	4. 巻 2019
2. 論文標題 Novel Molecular Targets Participating in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Cardioprotection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiology Research and Practice	6. 最初と最後の頁 1~16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/6935147	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 Wang Peipei, Zhao Mingyi, Chen Zhiheng, Wu Guojiao, Fujino Masayuki, Zhang Chen, Zhou Wenjuan, Zhao Mengwen, Hirano Shin-ichi, Li Xiao-Kang, Zhao Lingling	4. 巻 2020
2. 論文標題 Hydrogen Gas Attenuates Hypoxic-Ischemic Brain Injury via Regulation of the MAPK/HO-1/PGC-1a Pathway in Neonatal Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oxidative Medicine and Cellular Longevity	6. 最初と最後の頁 1~16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/6978784	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 Wang Jing, Liu Chi, Que Weitao, Fujino Masayuki, Tong Guoqing, Yan Hua, Li Xiao-Kang	4. 巻 137
2. 論文標題 Immunomodulatory effects of Salvianolic acid B in a spontaneous abortion mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 103075 ~ 103075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2019.103075	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 Liu Chi, Fujino Masayuki, Zhu Shuoji, Isaka Yoshitaka, Ito Hidenori, Takahashi Kiwamu, Nakajima Motowo, Tanaka Tohru, Zhu Ping, Li Xiao Kang	4. 巻 9
2. 論文標題 5 ALA/SFC enhances HO 1 expression through the MAPK/Nrf2 antioxidant pathway and attenuates murine tubular epithelial cell apoptosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 1928 ~ 1938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12729	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 Wang Jing, Liu Chi, Fujino Masayuki, Tong Guoqing, Zhang Qinxu, Li Xiao-Kang, Yan Hua	4. 巻 19
2. 論文標題 Stem Cells as a Resource for Treatment of Infertility-related Diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 539 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1566524019666190709172636	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 Wu Guojiao, Chen Zhiheng, Wang Peipei, Zhao Mingyi, Fujino Masayuki, Zhang Chen, Zhou Wenjuan, Hirano Shin-Ichi, Li Xiao-Kang, Zhao Lingling	4. 巻 244
2. 論文標題 Hydrogen inhalation protects hypoxic-ischemic brain damage by attenuating inflammation and apoptosis in neonatal rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 1017 ~ 1027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1535370219855399	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 Liu Chi, Zhu Ping, Fujino Masayuki, Zhu Shuoji, Ito Hidenori, Takahashi Kiwamu, Nakajima Motowo, Tanaka Tohru, Zhuang Jian, Li Xiao Kang	4. 巻 43
2. 論文標題 5 ALA/SFC Attenuated Binge Alcohol-Induced Gut Leakiness and Inflammatory Liver Disease in HIV Transgenic Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Alcoholism: Clinical and Experimental Research	6. 最初と最後の頁 1651 ~ 1661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/acer.14117	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 Zhao Jing, Yang Xing-Chen, Fujino Masayuki, Ichimaru Naotsugu, Que Weitao, Li Xiao-Kang, Takahara Shiro	4. 巻 55
2. 論文標題 Salvianolic acid B ameliorates liver injury in a murine aGvHD model by decreasing inflammatory responses via upregulation of HO-1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplant Immunology	6. 最初と最後の頁 101203 ~ 101203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trim.2019.03.002	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 Zhao M, Yang M, Que W, Zhong L, Fujino M, Li XK.	4. 巻 23
2. 論文標題 Myeloid heme oxygenase-1 a new therapeutic target in anti-inflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Bioscience	6. 最初と最後の頁 2001 ~ 2015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2741/4685	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 Liu Chi, Yang Xue, Zhu Ping, Fujino Masayuki, Ito Hidenori, Takahashi Kiwamu, Nakajima Motowo, Tanaka Tohru, Wang Jiucun, Zhuang Jian, Zou Hejian, Li Xiao-Kang	4. 巻 27
2. 論文標題 Combination of 5-aminolevulinic acid and iron prevents skin fibrosis in murine sclerodermatous graft-versus-host disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 1104 ~ 1111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/exd.13730	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 Li Shaowei, Fujino Masayuki, Ichimaru Naotsugu, Kurokawa Ryosuke, Hirano Shinichi, Mou Lisha, Takahara Shiro, Takahara Terumi, Li Xiao-Kang	4. 巻 8
2. 論文標題 Molecular hydrogen protects against ischemia-reperfusion injury in a mouse fatty liver model via regulating HO-1 and Sirt1 expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-32411-4	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 Liu Chi, Zhu Ping, Fujino Masayuki, Isaka Yoshitaka, Ito Hidenori, Takahashi Kiwamu, Nakajima Motowo, Tanaka Tohru, Zhuang Jian, Li Xiao-Kang	4. 巻 508
2. 論文標題 5-aminolaevulinic acid (ALA), enhances heme oxygenase (HO)-1 expression and attenuates tubulointerstitial fibrosis and renal apoptosis in chronic cyclosporine nephropathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 583 ~ 589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.11.175	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 Toyama Sumika, Migita Ohsuke, Fujino Masayuki, Kunieda Tetsuo, Kosuga Motomichi, Fukuhara Yasuyuki, Nagahara Yukitoshi, Li Xiao Kang, Okuyama Torayuki	4. 巻 61
2. 論文標題 New treatment method for mucopolysaccharidosis type VI by liver transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 180~189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13751	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9件(うち招待講演 0件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Li S, Takahara T, Fujino M Li XK, Takahara S
2. 発表標題 Astaxanthin Prevents Ischemia-Reperfusion Injury of the Steatotic Liver in Mice
3. 学会等名 7th International Congress of The Transplantation Society (国際学会)
4. 発表年 2018年~2019年

1. 発表者名 Murakami T, X Ebihara K, Fujino M, Honda Y, Kobayakawa T, Nomura W, Tamamura H
2. 発表標題 Development of new membrane fusion inhibitors against HIV-1 by "dimerization" strategy
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年~2019年

1. 発表者名 村上 努、海老原健人、藤野真之、本田柚奈、小早川拓也、野村 涉、玉村啓和
2. 発表標題 二量体化に基づいた新規抗HIV-1膜融合阻害薬の創出
3. 学会等名 第32回日本エイズ学会学術集会
4. 発表年 2018年~2019年

1. 発表者名 村上 努、木村康明、新美結士、藤野真之、片倉秀雄、鈴木哲朗、児玉栄一、阿部 洋
2. 発表標題 ウイルスポリメラーゼの不可逆阻害を目指した新規2'-& セレノ核酸アナログの創製
3. 学会等名 第32回日本エイズ学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Siarot Lowela, Chutiwitoonchai Nopporn, 佐藤洋隆、Chang Hao、小谷 治、横山 勝、佐藤裕徳、藤野真之、村上 勉、近藤恭光、本田香 り、長田裕之、上田一樹、伊藤嘉浩、青野俊裕、児玉栄一、黒田和道、武井正美、間 陽子
2. 発表標題 Characterization of novel HIV-1 inhibitors targeting Gag-TSG101 interaction
3. 学会等名 第32回日本エイズ学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 森 一泰、藤野真之
2. 発表標題 エイズウイルス病原性における糖鎖の役割
3. 学会等名 第5回糖鎖免疫研究会 Glyco-immunology 2019
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Murakami T, Fujino M, Yokoyama M, Kobayakawa T, Takeuchi H, Masuda T, Kotani O, Tamamura H, Sato H.
2. 発表標題 Biological and molecular characterization of a novel anti-HIV-1 compound created by in silico design and de novo organic synthesis
3. 学会等名 The 2018 Meeting on Retroviruses (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Li S, Takahara T, Fujino M Li XK, Takahara S
2. 発表標題 Astaxanthin Prevents Ischemia-Reperfusion Injury of the Steatotic Liver in Mice
3. 学会等名 27th International Congress of The Transplantation Society (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Mori K, Watanabe S, Fujino M, Okamura T, Sugimoto C
2. 発表標題 Protective immune responses elicited by a live-attenuated SIV vaccine required for containment of heterologous SIV infection
3. 学会等名 The 30th The International Workshop on Retroviral Pathogenesis (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019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
研究分担者	森 一泰 (Kazuyasu Mori) (20270655)	国立感染症研究所・エイズ研究センター・主任研究官 (82603)	
研究分担者	梨井 康 (Li Xiao-Kang) (60321890)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・移植免疫研究室・室長 (82612)	

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