

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：12501
 研究種目：基盤研究(B) (一般)
 研究期間：2019～2021
 課題番号：19H03664
 研究課題名(和文) GFP発現ラットによる肺移植および骨髄移植技術を用いた肺高血圧症の包括的研究

 研究課題名(英文) The study of pulmonary arterial hypertension with lung and bone marrow transplantation by GFP expressing rats

 研究代表者
 坂尾 誠一郎(Sakao, Seiichiro)

 千葉大学・大学院医学研究院・准教授

 研究者番号：80431740
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、骨髄移植および肺移植を介して、肺動脈性肺高血圧症(PAH)における血管病変構成細胞の起源を解明することを目的とした。本研究では、緑色蛍光タンパク質(GFP)ラットから骨髄移植したキメララットを、さらに雄ラットに雌ラットの肺を移植したラットを用いて、Sugen5416+慢性低酸素症(Su/Hx)により肺高血圧症(PH)を誘発した。その結果、肺血管病変構成細胞は骨髄由来細胞である可能性が高く、骨髄移植により骨髄機能を落とすことで重症肺高血圧症が抑制されたため、同細胞の動員・集積過剰がその病態進行に關与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺動脈性肺高血圧症(PAH)の臨床課題は、薬剤抵抗性病変の克服である。内皮細胞の障害とその修復異常が同病変のカギとなる。修復は血管内皮前駆細胞(EPCs)がおこなうが、おもに組織由来、骨髄由来の二種類がある。前者は生理的障害の、後者はより強い障害の修復をになう。本研究では同病変に骨髄由来EPCsが存在し、その動員・集積過剰がその病態進行に關与する可能性が示唆された。本研究結果から、骨髄由来EPCsを正常に操れば薬剤抵抗性病変への新たな治療展開ができる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To trace BM-derived cells, we prepared chimeric rats transplanted with BM cells from green fluorescent protein (GFP) transgenic rats. Male rats were transplanted with lungs obtained from female rats and vice versa. Pulmonary hypertension was induced in the transplanted rats via Sugen5416 treatment and subsequent chronic hypoxia (Su/Hx). In the chimeric Su/Hx models, GFP-positive cells were observed in the pulmonary vascular area. Moreover, the right ventricular systolic pressure was significantly lower compared with wild-type Su/Hx rats without BM transplantation ($P = 0.009$). In male rats that received LT and Su/Hx, BM-derived cells carrying the Y chromosome were also detected in neointimal occlusive lesions of the transplanted lungs received from female rats. BM-derived cells participate in pulmonary vascular remodelling in the Su/Hx rat model, whereas BM transplantation may contribute to suppression of development of PAH.

研究分野：呼吸器内科関連

キーワード：肺動脈性肺高血圧症(PAH) 血管内皮前駆細胞(EPCs) 肺移植 緑色蛍光タンパク質(GFP)発現ラット

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究の学術的背景、研究課題の核心をなす学術的「問い」

(1) 学術的背景

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の肺動脈病変には、現行の選択的肺血管拡張薬でも残存する薬剤抵抗性病変が存在する。薬剤抵抗性病変では、内皮細胞の障害とその後の修復異常が報告されている。その修復は血管内皮前駆細胞 (EPCs) がなすが、おもに組織由来、骨髄由来の二種類がある。内皮細胞に生理的または非生理的な細胞死がおこると、肺組織にあるEPCs (Lung-EPCs) が活性化され新たな細胞に置きかわる。しかし、より強い障害がおこると、炎症細胞や骨髄由来のEPCs (BM-EPCs) が動員され、炎症反応とともに修復反応がおこる (Korbling M et al. Bone Marrow Transplant. 2003)。私たちは、マウスモデル (Hxモデル) のGFP骨髄移植実験、およびラットモデル (Su/Hxモデル) の異性間肺移植実験から、薬剤反応性中膜病変には主にLung-EPCsが、薬剤抵抗性plexiform lesionなどには、BM-EPCsが存在する可能性を示した。

(2) 研究課題の核心をなす学術的「問い」

PAH患者のさらなる予後改善のため、薬剤抵抗性病変の克服が現状の課題である。私たちは薬剤反応性病変にはLung-EPCsが、薬剤抵抗性病変にはBM-EPCsが存在する可能性を示した。これらの結果を踏まえ、それぞれの病変部位にあるEPCsの特徴をしらべ、由来を明らかにし、その機能を正常に操れば、薬剤抵抗性病変に対するこれまでにない新しいコンセプトの治療薬開発が出来ると考えた。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的

本研究では、GFP発現ラットへの肺移植および骨髄移植により以下の目的を達成する。

- A) EPCsの機能解析：PAHおよび正常ラットのEPCsを分取し、オミックス解析・機能解析によりその特徴を明らかにする。
- B) 非Lung-EPCsの由来解明：ラットモデルの骨髄細胞をトラッキングし、肺動脈病変部へ動員された非Lung-EPCsの由来を明らかにする。
- C) 新たな治療法開発への応用展開：BM-EPCsを含めた骨髄由来細胞の動員・集積の抑制、正常骨髄への置換、またはアポトーシスの誘導により治療効果を確認する。

3. 研究の方法

(1) PAHおよび正常ラットにおけるEPCsの機能解析

私たちは、GFPマウス骨髄移植モデルや、ラットの異性間肺移植モデルで、中膜病変にはLung-EPCsが、plexiform lesionなどより進行した複雑な病変に非Lung-EPCsが集積することを示した。本解析では、PAHと正常ラットのLungおよび非Lung-EPCsを分取し、オミックス解析・機能解析により比較し、その特徴を明らかにする。特に非Lung-EPCsはアポトーシス抵抗性や増殖能に注目する。

(2) ラットモデルで肺動脈病変部へ動員された非Lung-EPCsの由来解明

ラットの異性間肺移植実験により、肺動脈病変部で非Lung-EPCsの存在する可能性が示されたが、その由来は不明である。一般的にBM-EPCsと予測されるが、他組織の正常血管にあるEPCsであれば、骨髄由来にくらべ効率的に修復再生をになう可能性が高い。肺動脈病変部へ動員された細胞の由来を明らかにするため、骨髄細胞をトラッキングする。同様に肺および骨髄移植実験をおこない、肺動脈病変部へ動員されたGFP陽性細胞を病理学的に確認する。

(3) 新たな治療法開発への応用展開

肺動脈病変部の非Lung-EPCsが骨髄由来であり、アポトーシス抵抗性や高増殖能、代謝プロファイルなどの特徴が明らかとなった場合、同細胞の動員・集積が過剰なのか、それとも動員された細胞がモノクローナルに増殖しているのかを確認する。それらの結果を応用し、肺動脈病変の進行を抑制する新たな治療法を目指す。

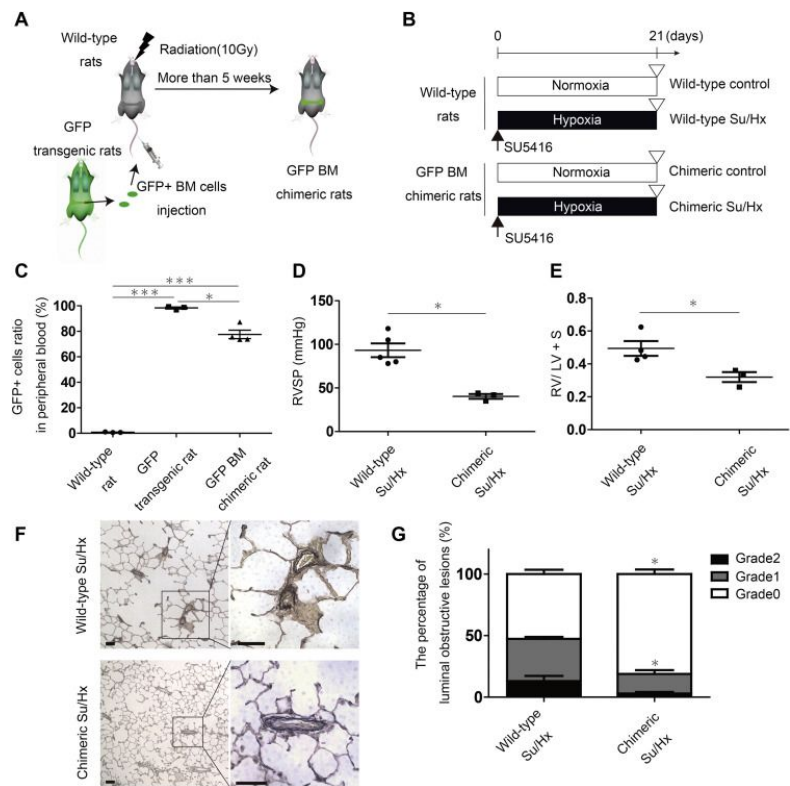
4. 研究成果

上述した(1) PAHおよび正常ラットにおけるEPCsの機能解析、では両肺から分離した細胞群でメタボローム解析を実施した。しかし、そのデータの解釈に時間を要し、未だその結果のバリデーションが未実施のため本報告書では割愛する。(2) ラットモデルで肺動脈病変部へ動員された非Lung-EPCsの由来解明、についてはCan J Cardiol. 2021 Jun;37(6):913-923.の結果を提示し成果報告とする。(3) 新たな治療法開発への応用展開、については未だ具体的な治療戦略の成果に結びついていないが、本研究では骨髄細胞の動員・集積過剰がその病態進行に与する可能性が示唆されたため、今後はこの点に注目して次戦略を目指す。以下に現在までの結果を提示する。

(1) GFPラット骨髄細胞の移植後Su/Hx処理をしたラットでは、軽度の肺高血圧症を発症した

図1AおよびBに、それぞれGFP骨髄キメララットおよびSu/Hxラットを生成するためのプロト

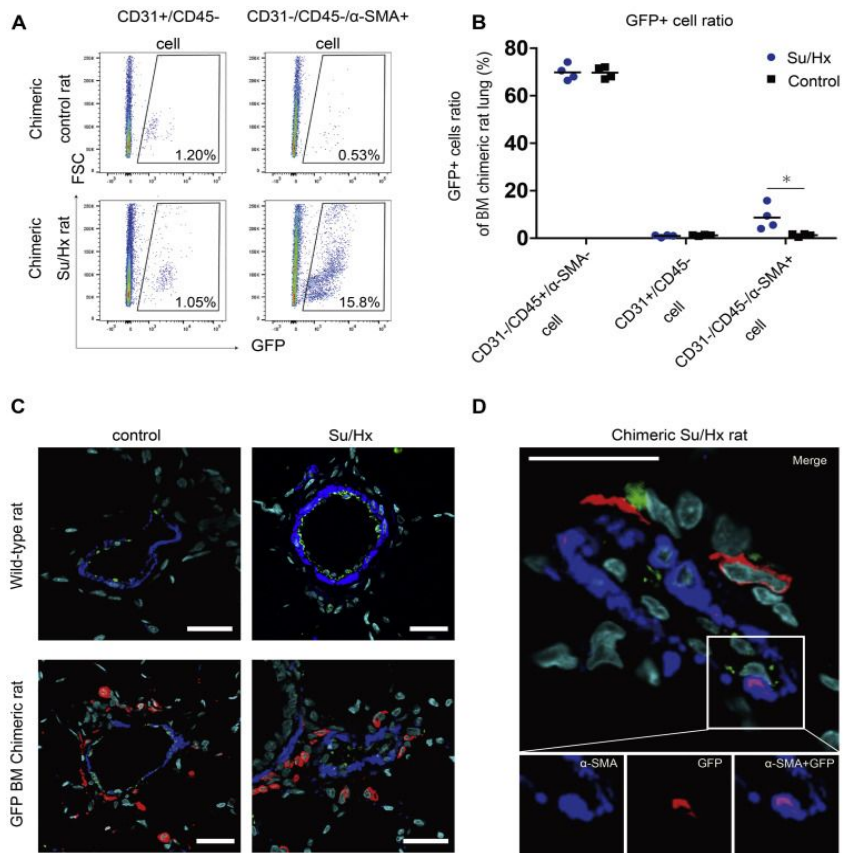
コルを示す。GFP陽性細胞の末梢血中濃度は、野生型ラットよりもGFP骨髄キメラおよびGFPトランスジェニックラットで高値を示した(図1C)。野生型コントロールとキメラコントロールの右室収縮期圧(RVSP)は、それぞれ 23.3 ± 1.6 および 22.5 ± 1.3 mm Hg ($P = 0.7$)であった。骨髄移植の有無にかかわらず、Su/HxラットのRVSP値は、それぞれ 93.2 ± 7.8 および 40.3 ± 2.7 mm Hgであった($P = 0.003$; 図1D)。一方、RV / LV + S値は、野生型コントロールとキメラコントロールの間で差が無かった(0.27 ± 0.03 対 0.23 ± 0.01 , $P = 0.3$)。さらに、RV / LV + S値は、野生型Su/Hxラットと比較してGFP骨髄キメラSu/Hxラットで低かった($P = 0.03$; 図1E)。肺動脈リモデリングに関して、GFP骨髄キメラSu/Hxラットでのグレード1と2病変の合計比率は $18.9 \pm 3.8\%$ であり、野生型Su/Hxラットの $47.3 \pm 3.6\%$ に比し、明らかに低値であった($P = 0.003$; 図1F、G)。



(2) キメララットの肺動脈病変におけるGFP陽性細胞の分布と局在

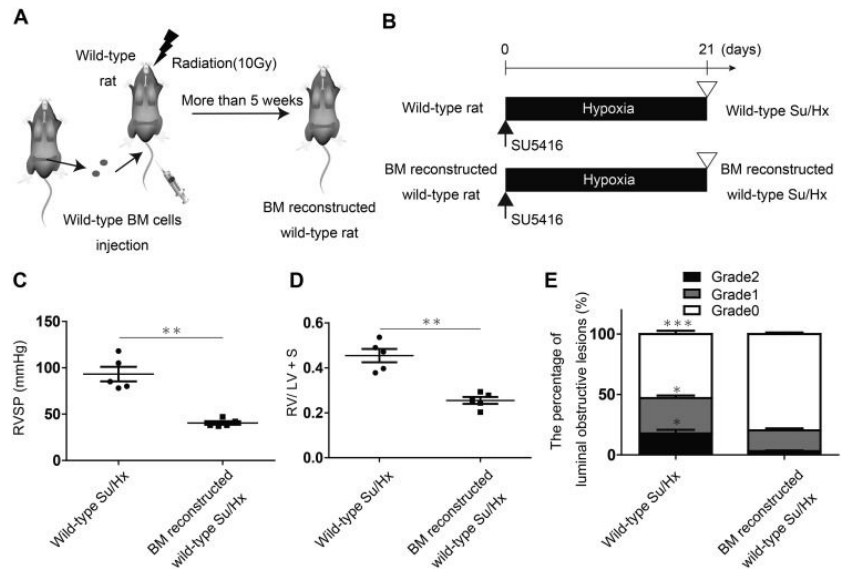
GFP骨髄キメララット肺細胞におけるGFP陽性細胞を、フローサイトメトリーによって確認した(図2A)。コントロールおよびSu/Hxラットにおける造血幹細胞(HC: CD31- / CD45+ / -SMA-)の割合は、それぞれ $69.7 \pm 1.3\%$ および $69.8 \pm 1.7\%$ であった(図2B)。これらの結果は、以前の我々の報告と一致した(Nishimura R et al. Am J Physiol Lung Cell Mol

Physiol, 308 (2015), pp. L746-L758)。GFP 陽性肺間葉系細胞 (CD31- / CD45- / -SMA+) は、コントロールラットと比較して、GFP 骨髄キメラ Su/ Hx ラットで有意に増加した (図 2B; P = 0.03)。逆に、GFP 陽性肺血管内皮細胞 (PVEC) (CD31 + / CD45-) では有意差はなかった (図 2B)。免疫蛍光法により、GFP 骨髄キメララットでは、コントロールおよび Su/Hx ラットともに肺組織に GFP 陽性細胞が確認されたが、野生型ラットでは確認されなかった (図 2C)。さらに、GFP 骨髄キメラ Su/Hx ラットでは、肺動脈病変の内膜に GFP および α -SMA とともに陽性となる細胞が確認された (図 2D)。



(3) 骨髄細胞移植後ラットでは、Su/Hxによる肺動脈圧上昇が抑制された

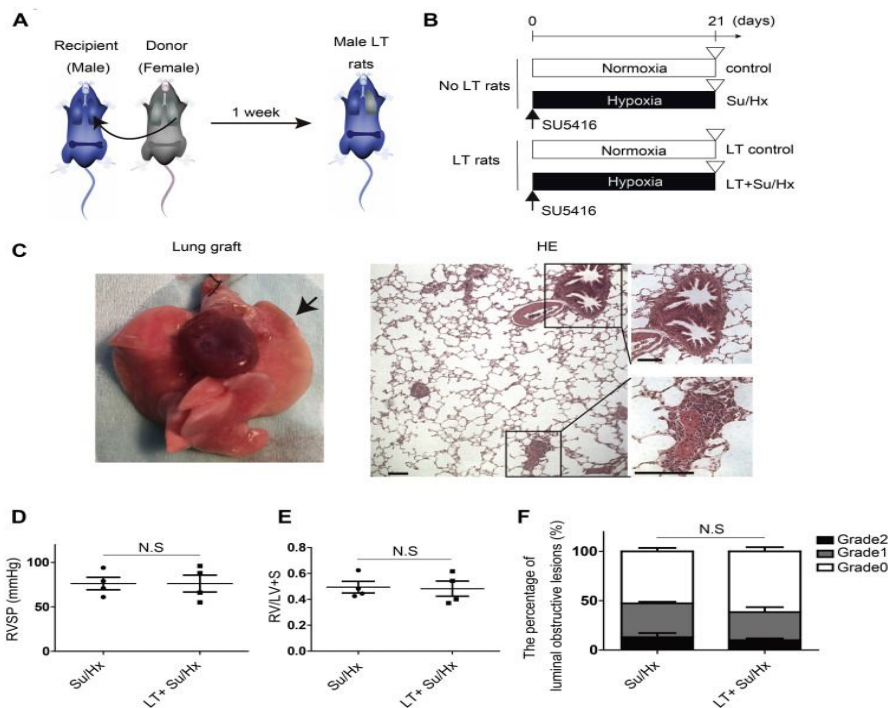
上述した結果より、移植による骨髄再建が肺高血圧症を抑制する可能性が示唆された。そこで、Su/Hx ラットにおける PAH 発症に対する BM 再建の影響を評価するために、同種異系の骨髄移植を、GFP トランスジェニック修飾なしの野生型ラットで実施し、続いて Su/Hx により肺高血圧を誘導した (図 3A、B)。骨髄再構成された Su/Hx ラットは、再構成なしの Su/Hx ラットよりも有意に低い RVSP および RV/(LV + S) 値を示した (図 3C、D)。さらに、再構築された Su/Hx ラットは、再構成なしの Su/Hx ラットと比較して、閉塞性病変 (グレード 1 および 2) が有意に少なかった (図 3E)。



(4) 肺移植後にSu/Hx処理をされたラットは重度のPAHを発症した

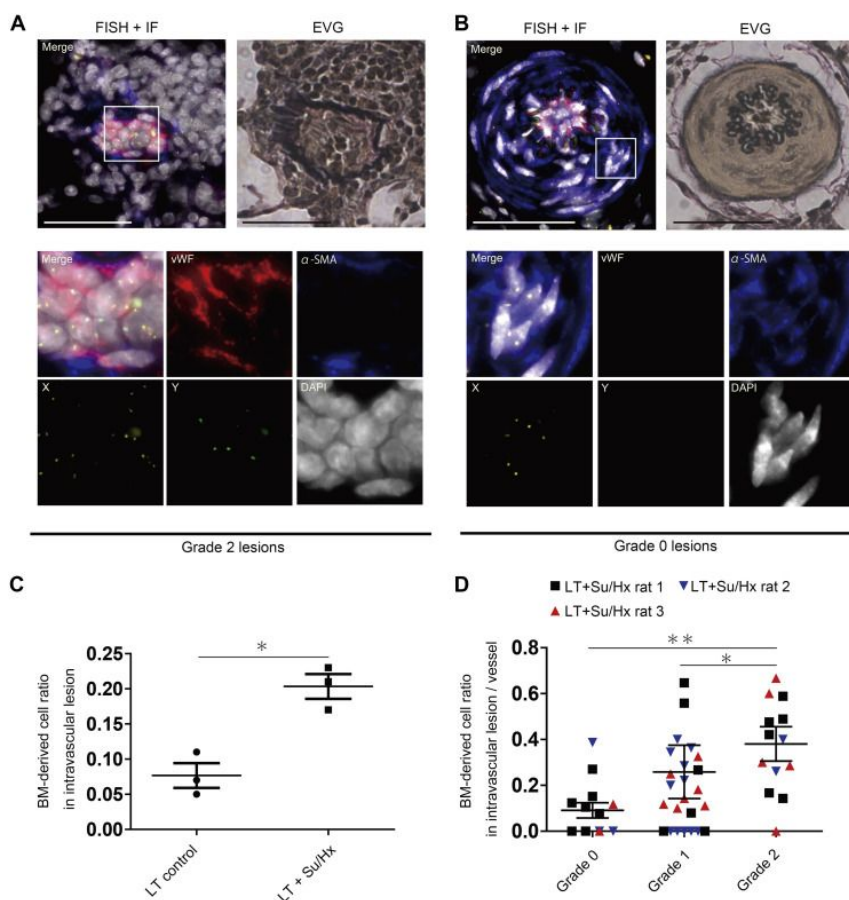
骨髄細胞が肺血管病変の進展に関与することを確認するため、肺移植 (LT) 実験を実施した (図 4A)。LT1 週間後、レシピエントラットは Su/Hx 処理を受けた (図 4B)。LT + Su/Hx ラットでは、単核細胞が肺血管および気管支周囲に集積した (図 4C)。コントロールおよび LT コントロールラットの RVSP 値は、それぞれ 23.3 ± 1.6 および 33.8 ± 1.3 mm Hg であった (P = 0.001)。Su/Hx ラットと LT + Su/Hx ラットの RVSP 値は、それぞれ 76.3 ± 9.5 および 76.3 ± 7.0 mm Hg であった (P > 0.999; 図 4D)。LT + Su/Hx ラットの RV/LV + S は 0.48 ± 0.06 であり、Su/Hx ラットと有意差はなかった (0.49 ± 0.04 , P = 0.9; 図 4E)。血管リモデリングに関

しても、LT + Su/Hx ラットにおけるグレード1および2の病変の割合は $38.5 \pm 4.3\%$ であり、Su/Hx ラットと有意差はなかった ($P = 0.2$; 図 4F)。



(5) 重度の閉塞性病変に、多数のY染色体陽性細胞が存在した

血管病変におけるY染色体細胞を確認するため、XY染色体の蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) および免疫蛍光 (IF) 染色を行い、血管領域 (内膜、中膜、および血管内腔) におけるY染色体陽性細胞の集積を検出した。多数のY染色体陽性細胞が重度の閉塞性病変で確認された (グレード2; 図 5A、グレード0; 図 5B)。血管領域内の細胞の総数に対するY染色体細胞の割合を骨髓由来細胞比として計算した。骨髓由来細胞比は、LT + Su/Hx ラットでLTラットよりも高値であった (図 5C)。LT + Su/Hx ラットでは、閉塞性病変の重症度に応じて骨髓由来細胞比が増加した (図 5D)。



<引用文献> Miwa H, Sakao S, Sanada TJ, Suzuki H, Hata A, Shiina Y, Kobayashi T, Kato F, Nishimura R, Tanabe N, Voelkel N, Yoshino I, Tatsumi K. Cell Tracking Suggests Pathophysiological and Therapeutic Role of Bone Marrow Cells in Sugen5416/Hypoxia Rat Model of Pulmonary Arterial Hypertension. Can J Cardiol. 2021 Jun;37(6):913-923. doi: 10.1016/j.cjca.2021.02.006.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 19件／うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Miwa H, Sakao S, Sanada TJ, Suzuki H, Hata A, Shiina Y, Kobayashi T, Kato F, Nishimura R, Tanabe N, Voelkel N, Yoshino I, Tatsumi K.	4. 巻 37
2. 論文標題 Cell Tracking Suggests Pathophysiological and Therapeutic Role of Bone Marrow Cells in Sugen5416/Hypoxia Rat Model of Pulmonary Arterial Hypertension.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Can J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 913-923
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cjca.2021.02.006.	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 Sakao S, Kawakami E, Shoji H, Naito A, Miwa H, Suda R, Sanada TJ, Tanabe N, Tatsumi K.	4. 巻 23
2. 論文標題 Metabolic remodeling in the right ventricle of rats with severe pulmonary arterial hypertension.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Med Rep.	6. 最初と最後の頁 227
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/mmr.2021.11866.	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 Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, Sakao S, Abe K, Matoba S, Motoki H, Takama N, Ako J, Ikeda Y, Joho S, Maki H, Saeki T, Sugano T, Tsujino I, Yoshioka K, Shiota N, Tanaka S, Yamamoto C, Tanabe N, Tatsumi K; Study Group.	4. 巻 25
2. 論文標題 Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur Respir J.	6. 最初と最後の頁 2101694
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1183/13993003.01694-2021.	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 Takahashi Y, Yamamoto K, Sakao S, Takeuchi T, Suda R, Tanabe N, Tatsumi K.	4. 巻 21
2. 論文標題 The clinical characteristics, treatment, and survival of portopulmonary hypertension in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pulm Med.	6. 最初と最後の頁 89
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12890-021-01452-3.	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 Hiwasa T, Wang H, Goto KI, Mine S, Tanabe N, Sakao S, et al.	4. 巻 19
2. 論文標題 Serum anti-DID01, anti-CPSF2, and anti-FOXJ2 antibodies as predictive risk markers for acute ischemic stroke.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Med.	6. 最初と最後の頁 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12916-021-02001-9.	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 Yamamoto K, Tanabe N, Takahashi Y, Naito A, Sekine A, Suda R, Jujo Sanada T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K.	4. 巻 21
2. 論文標題 Characteristics of patients meeting the new definition of pre-capillary pulmonary hypertension (Nice 2018) in a single Japanese pulmonary hypertension center.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pulm Med.	6. 最初と最後の頁 260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-021-01623-2.	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 Kobayashi T, Kim JD, Naito A, Yanagisawa A, Jujo-Sanada T, Kasuya Y, Nakagawa Y, Sakao S, Tatsumi K, Suzuki T.	4. 巻 49
2. 論文標題 Multi omics analysis of right ventricles in rat models of pulmonary arterial hypertension: Consideration of mitochondrial biogenesis by chrysin.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Med.	6. 最初と最後の頁 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2022.5124.	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 Yanagisawa A, Naito A, Jujo-Sanada T, Tanabe N, Ishida K, Matsumiya G, Suda R, Kasai H, Sekine A, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K, Suzuki T.	4. 巻 21
2. 論文標題 Vascular involvement in chronic thromboembolic pulmonary hypertension is associated with spirometry obstructive impairment.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pulm Med.	6. 最初と最後の頁 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-021-01779-x.	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 Shoji H, Yoshida Y, Sanada TJ, Naito A, Maruyama J, Zhang E, Sumi K, Sakao S, Maruyama K, Hidaka H, Tatsumi K.	4. 巻 11
2. 論文標題 The Isoquinoline-Sulfonamide Compound H-1337 Attenuates SU5416/Hypoxia-Induced Pulmonary Arterial Hypertension in Rats.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells.	6. 最初と最後の頁 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11010066.	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 Sakao S.	4. 巻 58
2. 論文標題 Chronic lung disease-associated PH: PAH-approved drugs and established universal healthcare insurance in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respir Investig.	6. 最初と最後の頁 230-231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2020.03.002.	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 Sakao S.	4. 巻 59
2. 論文標題 Acute Eosinophilic Pneumonia and Heated Tobacco Products.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 2807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.5421-20.	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 Sanada TJ, Hosomi K, Shoji H, Park J, Naito A, Ikubo Y, Yanagisawa A, Kobayashi T, Miwa H, Suda R, Sakao S, Mizuguchi K, Kunisawa J, Tanabe N, Tatsumi K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in an SU5416/hypoxia rat model.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pulm Circ.	6. 最初と最後の頁 9147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2045894020929147.	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 Ikubo Y, Sanada TJ, Tanabe N, Naito A, Shoji H, Nagata J, Kuriyama A, Yanagisawa A, Kobayashi T, Yamamoto K, Kasai H, Suda R, Sekine A, Sugiura T, Shigeta A, Ishida K, Sakao S, Masuda M, Tatsumi K.	4. 巻 10
2. 論文標題 The extent of enlarged bronchial arteries is not correlated with the development of reperfusion pulmonary edema after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pulm Circ.	6. 最初と最後の頁 8677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2045894020968677.	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 Kobayashi T, Shigeta A, Terada J, Tanabe N, Sugiura T, Sakao S, Taniguchi K, Oto T, Tatsumi K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Severe thrombocytopenia in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension provided several strategies for lung transplantation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pulm Circ.	6. 最初と最後の頁 9103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2045894020969103.	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 Sakao Seiichiro, Tanabe Nobuhiro, Tatsumi Koichiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction and the Diffusing Capacity in Pulmonary Hypertension Secondary to Idiopathic Pulmonary Fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e013310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.119.013310	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 Sakao Seiichiro	4. 巻 57
2. 論文標題 The updated classification of PVOD/PCH: A slight but meaningful change.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 408-409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Suda R, Tanabe N, Terada J, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Sanada TJ, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K.	4. 巻 25
2. 論文標題 Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO2 level to avoid tissue hypoxia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respirology.	6. 最初と最後の頁 97-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yamamoto K, Nishimura R, Kato F, Naito A, Suda R, Sekine A, Jujo T, Shigeta A, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K.	4. 巻 299
2. 論文標題 Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 263-270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Sakao S.	4. 巻 57
2. 論文標題 Chronic obstructive pulmonary disease and the early stage of cor pulmonale: A perspective in treatment with pulmonary arterial hypertension-approved drugs.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respir Investig.	6. 最初と最後の頁 325-329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 20件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 坂尾誠一郎
2. 発表標題 Year Review in Assembly 7 肺循環・肺損傷学術部会 (YRA7)
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂尾誠一郎
2. 発表標題 ランチョンセミナー13 (LS13) : I群PAH診療の現状とIII群PH診療の展望.
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂尾誠一郎
2. 発表標題 シンポジウム12 (S12-5) : HPVと肺高血圧症.
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂尾誠一郎
2. 発表標題 教育講演2 (EL2-1) : 高血圧診療に役立つ呼吸生理.
3. 学会等名 第6回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sato S, Kawasaki T, Hatano R, Koyanagi Y, Takahashi Y, Sakao S, Ohnuma K, Morimoto C, Dudek SM, Tatsumi K.
2. 発表標題 LPS-Induced Lung Injury Is Attenuated in CD26/DPP4 Deficient Mice.
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference (2021.5.14-19) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sanada T.J., Ikubo Y., Hosomi K., Naito A., Shoji H., Park J., Suda R., Sekine A., Shigeta A., Sakao S., Tanabe N., Mizuguchi K., Kunisawa J., Tatsumi K.
2. 発表標題 Altered gut microbiota in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
3. 学会等名 European Respiratory Society International Congress (2021.9.5-9.8) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakayori M., Sekine A., Tanabe N., Naito A., Jujo T., Sugiura T., Shigeta A., Sakao S., Tatsumi K.
2. 発表標題 Characteristics and prognosis of autoantibody-positive patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.
3. 学会等名 European Respiratory Society International Congress (2021.9.5-9.8) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Suzuki E., Ikari J., Suzuki M., Shimada A., Yamamoto K., Tanaka N., Sekine A., Sakao S., Tatsumi K., Suzuki T.
2. 発表標題 The effect of pulmonary macrophage transplantation in the pulmonary fibrosis of mice.
3. 学会等名 European Respiratory Society International Congress (2021.9.5-9.8) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Suda R., Shigeta A., Tanabe N., Sekine A., Sugiura T., Sakao S., Tatsumi K.
2. 発表標題 Clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension and co-existing lung disease: analysis of the data from National Research Project of Intractable Disease in Japan.
3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (2021.11.20-21 京都) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Okaya T, Shigeta A, Tanabe N, Naito A, Suda R, Sekine A, Kasai H, Jujo T, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K, Suzuki T.
2. 発表標題 Clinical features of novel phenotype in pulmonary hypertension along with mild lung parenchymal change without severe ventilatory impairment.
3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (2021.11.20-21 京都) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Suzuki E, Ikari J, Suzuki M, Shimada A, Yamamoto K, Tanaka N, Sekine A, Sakao S, Tatsumi K, Suzuki T.
2. 発表標題 The effect of pulmonary macrophage transplantation on mice with bleomycin-induced pulmonary fibrosis.
3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (2021.11.20-21 京都) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂尾 誠一郎, 西村 倫太郎, 川崎 剛, 三輪 秀樹, 加藤 史照, 巽 浩一郎
2. 発表標題 肺血管リモデリングと 肺動脈性肺高血圧症: 病態機序の解明を目指して
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂尾 誠一郎, 猪狩英俊
2. 発表標題 肺の微小血栓の存在とその臨床
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会 緊急シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂尾誠一郎
2. 発表標題 COPDは肺血管も壊れるんです！ -COPDと肺高血圧症-
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会 ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂尾誠一郎
2. 発表標題 間質性肺炎と肺動脈性肺高血圧症，そして膠原病 -アンメットニースは解決できるか-
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会 コーヒーブレイクセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂尾誠一郎
2. 発表標題 肺循環・肺損傷学術部会 Year Review in Assembly 2019
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Seichiro Sakao
2. 発表標題 Metabolic remodeling in the right ventricle of PAH/PH: pathophysiology and future direction
3. 学会等名 The 59th Annual Meeting of the Japanese Respiratory Society International Symposium（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂尾誠一郎
2. 発表標題 肺高血圧症の分子病態から臨床へ
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂尾誠一郎
2. 発表標題 GRADE方式の診療ガイドラインから見た肺疾患に伴う肺高血圧症の現状
3. 学会等名 第40回生涯教育講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂尾誠一郎
2. 発表標題 肺高血圧症基礎研究からトランスレーショナルリサーチの実践まで - 当科における試み -
3. 学会等名 第4回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miwa H, Sakao S
2. 発表標題 An investigation of the origins of pulmonary artery lesion cells in pulmonary arterial hypertension rat models.
3. 学会等名 European Respiratory Society International Congress (国際学会)
4. 発表年 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	西村 倫太郎 (Nishimura Rintaro) (00756091)	千葉大学・大学院医学研究院・特任助教 (12501)	
研究分担者	巽 浩一郎 (tatsumi Koichiro) (10207061)	千葉大学・真菌医学研究センター・特任教授 (12501)	
研究分担者	吉野 一郎 (Yoshino Ichiro) (40281547)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	鈴木 秀海 (Suzuki Hidemi) (60422226)	千葉大学・医学部附属病院・講師 (12501)	
研究分担者	安西 尚彦 (Anzai Naohiko) (70276054)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	三輪 秀樹 (Miwa Hideki) (30832597)	千葉大学・大学院医学研究院・特任助教 (12501)	
研究分担者	椎名 裕樹 (Shina Yuki) (30782304)	千葉大学・医学部附属病院・医員 (12501)	

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