

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08650

研究課題名（和文）トランスオミクスが紐解くCOPDの新規バイオマーカーと病態解明

研究課題名（英文）Discovery of novel BM and pathogenesis in COPD by trans-omics

研究代表者

武田 吉人（Takeda, Yoshito）

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：40452388

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）：慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、多様な表現型を含む全身性炎症性疾患であるが、呼吸機能のみに診断を依存しているものの、個別化医療のためには、鑑別や治療に有用なバイオマーカー（BM）開発が急務である。近年、バイオテクノロジーの飛躍的進歩のおかげで、網羅的解析（オミクス）によるビッグデータから、生命現象の全体像を捉えることも夢ではない。エクソソームの最新プロテオミクスを駆使したアプローチから、種々の炎症性呼吸器疾患においてエクソソーム蛋白が、表現型を示唆するだけでなく、マウスとヒトにおいて病勢を反映する新規BM候補を発見し、病態解明や治療応用を示唆する知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者は、オミクス専門家と最新テクノロジーを駆使して、難関オミクスとされるプロテオミクスを克服した。本研究では、豊富な臨床検体と独自のモデル動物を駆使して、各階層オミクスとバイオインフォマティクスチームの専門家で構成する異分野連携チームにより、個別化医療を目指した炎症性呼吸器疾患のBM開発と病態解明を目指した。本法の妥当性が検証されたことから、今後、種々の炎症性疾患へのアプローチが可能である。さらに、血清由来エクソソームを用いたオミクスから、新規治療薬開発を示唆する知見も得られたため、創薬開発のストラテジーになりうる。

研究成果の概要（英文）：There is an unmet need for novel biomarkers in the diagnosis of multifactorial COPD. We applied next-generation proteomics to serum extracellular vesicles (EVs) to discover novel COPD biomarkers. This is a novel strategy not only for biomarker discovery but also for clarification of pathogenesis.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：バイオマーカー 個別化医療 プロテオミクス エクソソーム トランスオミクス COPD 創薬開発

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

気管支喘息や COPD などの慢性炎症性肺疾患は、個々の遺伝子やタンパク質の変異そのものが病態を形成するというよりも、それらが相互作用して形成された分子ネットワークの破綻として捉えるが妥当である。このように複雑な生体反応のメカニズム全貌を解明するには、特定分子にフォーカスする従来の仮説駆動型アプローチでは限界があり、分子の動態を偏りなく網羅的に定量計測するデータ駆動型アプローチが必要とされる。

近年、次世代シーケンサーや質量分析器などのテクノロジーの進歩により、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームなどのオミクスによるビッグデータから、生命現象の全体像を捉えることも夢ではなく、新規 BM 開発や個別化医療に繋がるのでは?と考えられる。プロテオミクスとメタボロミクスは、表現型により近いため BM 開発や病態解明に期待されるが、核酸と異なり増幅ができず、情報やサンプルが複雑であるため解析手法の開発が遅れていた。特に、血清プロテオミクスは、経時的・非侵襲的に採取可能なことから要のオミクスと期待されるが、血清の複雑性、煩雑な操作のため、その活用は一部のエキスパートに限られる。さらに、複数オミクスを統合する研究手法(トランスオミクス)が欠かせないが、各種オミクス計測に卓越した研究者と情報・数理系研究者が密に連携した拠点は、国内にほとんど整備されていない。

申請者は、血清エクソソームに注目することで、大量の夾雑物を含む血清プロテオミクスという大きなハードルを解決してきた。とりわけ、末梢エクソソームの最新プロテオミクスから、疾患エクソソームの蛋白プロフィールが、表現型だけでなく、鑑別診断や病勢、慢性炎症を示唆する BM を含むこと、すなわち炎症性呼吸器疾患におけるエクソソームの『Liquid Biopsy』としての有用性を実証した。

2. 研究の目的

本研究では、当教室にて構築した疾患モデル動物を用いて、各種オミクス・データを取得するとともに、最新イメージング技術を用いるマルチモーダルな病態把握(フェノタイピング)に挑む。これらフェノタイピングデータと各種オミクスを独自の TargetMine を用いて統合解析し、複雑多様な COPD の個別化医療を目指した BM 開発と病態解明に挑戦する。これら動物モデルによるトランスオミクスをヒトへの応用に展開し、COPD 患者の BM 開発と病態解明、治療法開発に役立てることである。

3. 研究の方法

I 個別化医療を目指した各階層オミクスの発展

Transcriptome (大阪大学 DNA チップセンター)

臨床応用も進みつつある疾患トランスクリプトームに関しては、当科においても疾患メカニズムを多くのアレイから同定してきた。肺線維症モデルにおける表現型解析だけでなく、CD9 KO mouse(肺気腫感受性)と CD151 KO mouse(肺線維症感受性)の TargetMine による比較解析から肺気腫と肺線維症の共通・相違遺伝子を同定した。ヒトへの応用へ向けて、既に COPD 患者由来の血清エクソソーム microRNA/mRNA も解析を進めている。

Proteome (医薬基盤研 プロテオームチーム)

本研究では、既に申請者がエクソソームから同定した COPD や喘息における新規 BM 候補について、疾患特異性、病勢(呼吸機能低下)急性増悪、予後の観点から当科所有の血清バンク(3000 検体)にて絞り込む。プロテオーム専門家による定量性と再現性を向上させた次世代プロテオミクス(MRM)を駆使して、大量の BM 候補を効率的に絞り込む。さらに、COPD 患者の肺組織と血清エクソソームのプロテオミクスを比較解析するとともに、マウスモデルでは、ヒトでは回収困難な BAL/肺組織/併存臓器も経時的に解析することで、疾患特異的な BM 発見だけでなく、病態と臓器連関をオミクスから解明する。

Metabolome (大阪大学 薬学部)

表現型に最も近いオミクスであるメタボロミクスは、プロテオームやトランスクリプトームといったゲノム情報の媒体の流れの解析では困難な生体反応解明の有望技術と期待されている。研究連携者の水口は、メタボロミクスの代謝解析経路システム「CrossPath」も完備し、オミクス第三層目の解析手法を発展させる。

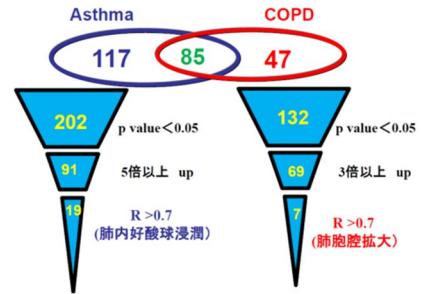
II 次世代オミクスの統合による新規 BM 開発と病態解明

バイオインフォマティクス (基盤研 水口賢司)

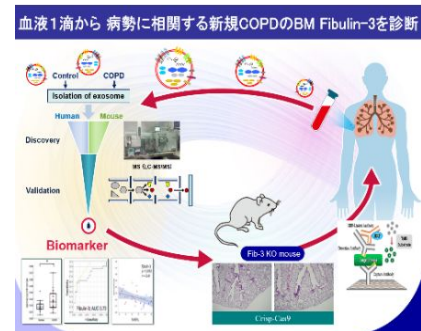
本研究では、オミクスにおける最難関のプロテオミクスのハードルを、次世代プロテオミクスとエクソソームによりクリアしたため、上記計画から発展させた次世代オミクスのデータを統合し、多階層ビッグデータの統合解析を TargetMine により挑む。

4. 研究成果

(1) 喘息モデルとして標準とされる OVA 誘導性喘息モデルを、疾患コントロール (COPD) と比較することで、疾患特異的な BM 探索に挑戦する。末梢血由来エクソソームを、ノンラベル・定量プロテオミクス (Linear Trap Quadropole (LTQ) Orbitrap Velos Mass Spectrometry) により 750 種類の蛋白同定に成功した。EV-Second にて単離したエクソソームは、電子顕微鏡にて形態を確認するだけでなく、CD9 によるウェスタンブロット (WB) にてエクソソームであることを確認した。本解析により喘息特異的な BM (増加群) を 142 種類、COPD (肺気腫) 特異的な BM を 109 種類、COPD と喘息 共通の BM を 85 種類同定することに成功した。さらに、喘息モデルにおいては、肺内好酸球浸潤と相関する新規 BM を 19 種類同定し、COPD (肺気腫) モデルにおいては肺胞径と相関する新規 BM を 7 種類同定した。喘息モデル肺における好酸球浸潤とエクソソームにおけるタンパクとの相関を検討したところ、68 種類の BM は、肺局所における好酸球浸潤と相関を認めるものであった ($r > 0.7$, $r < -0.7$)。さらに、上記 BM 候補の中から、10 種類の BM について肺内における発現を検討したところ、9 種類は喘息において、5 種類は COPD の肺内における発現増加を認めた (右図)。

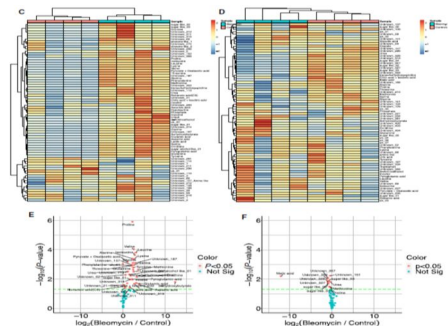


(2) COPD を対象とした先行研究において、最新定量プロテオミクス (LC/MS/MS) により 1900 種類タンパクを検出し、ターゲットプロテオミクス (MRM) により効率的に大量の BM 候補の絞り込みを行った。マウス肺気腫モデルにおいても同様の手法を試み、弾性線維成分である Fibulin-3 という共通 BM を同定した。多数検体による MRM 検証に成功した COPD 新規 BM は、呼吸機能・肺気腫と相関することを示した。



さらに、見出した BM : Fibulin-3 は肺胞破壊を示唆することから、KO マウスを作成したところ、無刺激で加齢とともに肺気腫を発症することを見出した (特許, ERJ Open 2021、日経新聞、右図)。以上より、末梢血由来エクソソームは、呼吸器疾患の病態や病勢を反映しており、新規 BM 同定はもとより、病態解明や創薬に繋がることが示唆された。

(3) メタボロミクスは、表現型に最も近いオミクスとされ、ゲノムだけでは解明できない生体反応の有望解析技術とされる。大阪大学工学部 福崎先生との共同研究から、肺線維症モデルを用いた解析から、新規パスウェイと BM 候補を同定した (右図、Front Genet. 2020)。



研究分担者は、メタボロミクスの代謝解析経路システム「CrossPath」も完備し、オミクス第三層目の解析手法を発展させる。現在、プロテオミクスを済ませた IP 患者血清から、メタボロミクスを解析済みであり、プロテオミクスとメタボロミクスの統合解析を進行中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Masuhiro K, Tamiya M, Fujimoto K, Koyama S, Naito Y, Osa A, Hirai T, Suzuki H, Okamoto N, Shiroyama T, Nishino K, Adachi Y, Nii T, Kinugasa-Katayama Y, Irie T, Takeda Y, Kumagai T, Hirashima T, Kumanogoh A	4. 巻 1
2. 論文標題 Bronchoalveolar lavage fluid reveals factors contributing to the efficacy of PD-1 blockade in lung cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/jci.insight.157915	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 Futami Y, Takeda Y, Koba T, Narumi R, Nojima Y, Ito M, Nakayama M, Ishida M, Yoshimura H, Naito Y, Fukushima K, Takimoto T, Edahiro R, Matsuki T, Nojima S, Hirata H, Koyama S, Iwahori K, Nagatomo I, Shirai Y, Suga Y, Satoh S, Futami S, Miyake K, Shiroyama T, Inoue Y, Adachi J, Tomonaga T, Ueda K, Kumanogoh A	4. 巻 1
2. 論文標題 CD14 and lipopolysaccharide-binding protein as novel biomarkers for sarcoidosis by proteomics of serum extracellular vesicles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/intimm/dxac009	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 Nakagawara K, Namkoong H, Terai H, Masaki K, Tanosaki T, Saito F, Ishioka K, Takahashi S, Nakamura M, Goto A, Harada N, Kusaka Y, Nakano Y, Nishio K, Tateno H, Edahiro R, Takeda Y, Kumanogoh A	4. 巻 8
2. 論文標題 Comprehensive and long-term surveys of COVID-19 sequelae in Japan, an ambidirectional multicentre cohort study: study protocol	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 e001015 ~ e001015
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjresp-2021-001015	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 Matsumoto Kinnosuke, Shiroyama Takayuki, Kuge Tomoki, Miyake Kotaro, Yamamoto Yuji, Yoneda Midori, Yamamoto Makoto, Naito Yujiro, Suga Yasuhiko, Fukushima Kiyoharu, Koyama Shohei, Iwahori Kota, Hirata Haruhiko, Nagatomo Izumi, Takeda Yoshito, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 162
2. 論文標題 Impact of treatment timing and sequence of immune checkpoint inhibitors and anti-angiogenic agents for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 175 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2021.11.008	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 Suga Y, Nagatomo I, Kinehara Y, Futami Y, Koba T, Satoh S, Hosono Y, Miyake K, Fukushima K, Shiroyama T, Iwahori K, Hirata H, Takeda Y, Kumanogoh A	4. 巻 207
2. 論文標題 IL-33 Induces Sema4A Expression in Dendritic Cells and Exerts Antitumor Immunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1456 ~ 1467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2100076	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 Niiitsu Takayuki, Shiroyama Takayuki, Hirata Haruhiko, Noda Yoshimi, Adachi Yuichi, Enomoto Takatoshi, Hara Reina, Amiya Saori, Uchiyama Akinori, Takeda Yoshito, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 83
2. 論文標題 Cytomegalovirus infection in critically ill patients with COVID-19	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection	6. 最初と最後の頁 496 ~ 522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jinf.2021.07.004	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 Koba Taro, Takeda Yoshito	4. 巻 7
2. 論文標題 Proteomics of serum extracellular vesicles identifies a novel COPD biomarker, fibulin-3 from elastic fibres	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ERJ Open Research	6. 最初と最後の頁 00658 ~ 2020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/23120541.00658-2020	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 Adachi Yuichi, Shiroyama Takayuki, Yamaguchi Yuta, Murakami Teruaki, Hirata Haruhiko, Amiya Saori, Niitsu Takayuki, Noda Yoshimi, Hara Reina, Enomoto Takatoshi, Morita Takayoshi, Kato Yasuhiro, Uchiyama Akinori, Takeda Yoshito, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 82
2. 論文標題 Predicting recurrence of respiratory failure in critically ill patients with COVID-19: A preliminary study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection	6. 最初と最後の頁 e33 ~ e35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jinf.2021.01.016	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 COVID-19 Host Genetics Initiative, Niemi Mari E. K., Fiorentino Giuseppe, Castori Marco,	4. 巻 600
2. 論文標題 Mapping the human genetic architecture of COVID-19	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 472 ~ 477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-021-03767-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 -

1. 著者名 Tripathi Lokesh P., Itoh Mari N., Takeda Yoshito, Tsujino Kazuyuki, Kondo Yasushi, Kumanogoh Atsushi, Mizuguchi Kenji	4. 巻 11
2. 論文標題 Integrative Analysis Reveals Common and Unique Roles of Tetraspanins in Fibrosis and Emphysema	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2020.585998	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 Shiroyama Takayuki, Hirata Haruhiko, Nagatomo Izumi, Takeda Yoshito, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Pulmonary metastases of lung adenocarcinoma mimicking COVID-19 pneumonia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 6125 ~ 6126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd-20-2393	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 Nojima Yosui, Takeda Yoshito, Maeda Yohei, Bamba Takeshi, Fukusaki Eiichiro, Itoh Mari N., Mizuguchi Kenji, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 10
2. 論文標題 Metabolomic analysis of fibrotic mice combined with public RNA Seq human lung data reveal potential diagnostic biomarker candidates for lung fibrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 2427 ~ 2436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12982	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 Shirai Yuya, Honda Suguru, Ikari Katsunori, Kanai Masahiro, Takeda Yoshito, Kamatani Yoichiro, Morisaki Takayuki, Tanaka Eiichi, Kumanogoh Atsushi, Harigai Masayoshi, Okada Yukinori	4. 巻 79
2. 論文標題 Association of the RPA3-UMAD1 locus with interstitial lung diseases complicated with rheumatoid arthritis in Japanese	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 1305 ~ 1309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2020-217256	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 Katayama Daisuke, Yanagawa Masahiro, Matsunaga Keiko, Watabe Hiroshi, Watabe Tadashi, Kato Hiroki, Kijima Takashi, Takeda Yoshito, Kumanogoh Atsushi, Shimosegawa Eku, Hatazawa Jun, Tomiyama Noriyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Greater reductions in blood flow after anti-angiogenic treatment in non-small cell lung cancer patients are associated with shorter progression-free survival	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86405-w	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 Futami S, Takimoto T, Nakagami F, Satoh S, Hamaguchi M, Kuroyama M, Miyake K, Koyama S, Iwahori K, Hirata H, Nagatomo I, Takeda Y, Kida H, Kumanogoh A.	4. 巻 19
2. 論文標題 A lung abscess caused by secondary syphilis - the utility of polymerase chain reaction techniques in transbronchial biopsy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Infect Dis.	6. 最初と最後の頁 598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-019-4236-4.	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 -

1. 著者名 Eda Hiro Ryuya, Shirai Yuya, Nakada Taka-Aki, Abe Ryuzo, Namkoong Ho, Tanaka Hiromu, Lee Ho, Fukunaga Koichi, Hirata Haruhiko, Takeda Yoshito, Okuzaki Daisuke, Kumanogoh Atsushi, Okada Yukinori, Japan COVID-19 Task Force	4. 巻 11
2. 論文標題 Single-cell analyses and host genetics highlight the role of innate immune cells in COVID-19 severity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-023-01375-1	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 Niitsu Takayuki, Fukushima Kiyoharu, Komukai Sho, Takata So, Abe Yuko, Nii Takuro, Kuge Tomoki, Iwakoshi Shinichi, Shiroyama Takayuki, Miyake Kotaro, Tujino Kazuyuki, Tanizaki Satoshi, Iwahori Kota, Hirata Haruhiko, Miki Keisuke, Yanagawa Masahiro, Takeuchi Noriyuki, Takeda Yoshito, Kida Hiroshi, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 9
2. 論文標題 Real-world impact of antifibrotics on prognosis in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 RMD Open	6. 最初と最後の頁 e002667 ~ e002667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/rmdopen-2022-002667	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 S?ndergaard Jonas N?rskov, Tulyeu Janyerkye, Eda Hiro Ryuya, Shirai Yuya, Yamaguchi Yuta, Murakami Teruaki, Morita Takayoshi, Kato Yasuhiro, Hirata Haruhiko, Takeda Yoshito, Okuzaki Daisuke, Sakaguchi Shimon, Kumanogoh Atsushi, Okada Yukinori, Wing James Badger	4. 巻 120
2. 論文標題 A sex-biased imbalance between Tfr, Tph, and atypical B cells determines antibody responses in COVID-19 patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2217902120	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 16.Chubachi S, Namkoong H, Asakura T, Tanaka H, Otake S, Nakagawara K, Morita A, Fukushima T, Watase M, Mutoh Y, Suzuki Y, Murakami K, Takeda Y, Okada Y, Koike R, Kitagawa Y, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K	4. 巻 22
2. 論文標題 Characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during the first to fifth waves of infection: a report from the Japan COVID-19 Task Force	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-022-07927-w	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 Kawasaki Takahiro, Takeda Yoshito, Edahiro Ryuya, Shirai Yuya, Adachi Jun, Okada Yukinori, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 42
2. 論文標題 Next-generation proteomics of serum extracellular vesicles combined with single-cell RNA sequencing identifies MACROH2A1 associated with refractory COVID-19	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-022-00243-5	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 Yamaguchi Yuta, Kato Yasuhiro, Edahiro Ryuya, Takeda Yoshito, Okada Yukinori, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 7
2. 論文標題 Consecutive BNT162b2 mRNA vaccination induces short-term epigenetic memory in innate immune cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.163347	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 Wang Qingbo S., Edahiro Ryuya, Namkoong Ho, Koji Sakamoto, Ogawa Seishi, Kanai Takanori, Fukunaga Koichi, Okada Yukinori	4. 巻 13
2. 論文標題 The whole blood transcriptional regulation landscape in 465 COVID-19 infected samples from Japan COVID-19 Task Force	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-32276-2	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19件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 So Takata ¹ , Yoshito Takeda ¹ , Haruhiko Hirata ¹ , Takayoshi Morita ¹ , Yu Futami ¹ , Yujiro Naito ¹ , Kentaro Masuhiro ¹ , Mana Nakayama ¹ , Tetsuji Naka ² , Atsushi Kumanogoh ¹ .
2. 発表標題 Leucine-Rich a2-Glycoprotein as a Potential Biomarker for multicentric Castleman disease with pulmonary involvement
3. 学会等名 第61回呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 網屋沙織, 武田吉人, 足立雄一, 榎本貴俊, 新津敬之, 野田成美, 原 伶奈, 白井雄也, 白山敬之, 三宅浩太郎, 平田陽彦, 足立 淳, 伊藤眞里, 夏目やよい, 熊ノ郷淳
2. 発表標題 エクソソームの次世代プロテオミクスによるサルコイドーシスの新規バイオマーカー探索
3. 学会等名 第61回呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内藤 祐二郎, 田宮 基裕, 益弘 健太郎, 小山 正平, 白山 敬之, 井上 貴子, 西野 和美, 鈴木 秀和, 岡本 紀雄, 平島 智徳, 熊谷 融, 武田 吉人, 熊ノ郷 淳
2. 発表標題 気管支肺胞洗浄液を用いた肺癌微小環境の免疫解析によるニボルマブ効果予測因子の探索
3. 学会等名 第61回呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榎本貴俊, 武田吉人, 足立雄一, 網屋沙織, 野田成美, 白井雄也, 福島清春, 白山敬之, 三宅浩太郎, 平田陽彦, 足立淳, 夏目やよい, 伊藤眞里, 熊ノ郷淳
2. 発表標題 次世代プロテオミクスによる進行性線維化を伴う間質性肺疾患の新規バイオマーカー探索
3. 学会等名 第61回呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安部 祐子, 武田 吉人, 木庭 太郎, 福島 清春, 白山 敬之, 平田 陽彦, 足立淳, 伊藤眞里, 横井 崇, 南 俊行, 栗林 康造, 木島 貴志, 熊ノ郷 淳
2. 発表標題 エクソソームの次世代プロテオミクスによる悪性胸膜中皮腫の新規バイオマーカー開発
3. 学会等名 第61回呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 足立雄一 武田吉人 榎本貴俊 網屋沙織 野田成美 原伶奈 新津敬之 白井雄也 福島清春 白山敬之 三宅浩太郎 平田晴彦 夏目やよい 足立淳 伊藤真里 熊ノ郷淳
2. 発表標題 次世代プロテオミクスとバイオインフォマティクスが紐解くIPFとNSIPの病態解明
3. 学会等名 第61回呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白井雄也、武田吉人、足立雄一、榎本貴俊、網屋沙織、野田成美、福島清春、白山敬之、三宅浩太郎、平田陽彦、足立淳、夏目やよい、伊藤真里、熊ノ郷淳
2. 発表標題 「PRISM」データから見えてきた新たな線維化バイオマーカー
3. 学会等名 第61回呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuko Abe, Yoshito Takeda, Hanako Yoshimura, Taro Koba, Yasuhiko Suga, Kiyoharu Fukushima, Takayuki Shiroyama, Syohei Koyama, Haruhiko Hirata, Kota Iwahori, Izumi Nagatomo, Atsushi Kumanogoh
2. 発表標題 Identification of novel biomarkers for malignant pleural mesothelioma by proteomics of serum exosomes
3. 学会等名 第80回 日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榎本貴俊, 武田吉人, 白井雄也, 足立淳, 伊藤真里, 夏目やよい, 熊ノ郷淳
2. 発表標題 次世代プロテオミクスによる進行性線維化を伴う間質性肺疾患の新規バイオマーカー探索
3. 学会等名 第8回日本細胞外小胞学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hanako Yoshimura, Yoshito Takeda, Taro Koba, Yasuhiko Suga, Kiyoharu Fukushima, Takayuki Shiroyama, Haruhiko Hirata, Shohei Koyama, Izumi Nagatomo, Kota Iwahori, Mari Itoh, Atsushi Kumanogoh
2. 発表標題 Discovery of novel biomarkers of small cell lung cancer by proteomics of exosomes
3. 学会等名 ATS 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木庭太郎、武田吉人、玄山宗到、木田博、熊ノ郷淳
2. 発表標題 血清エクソソームの最新プロテオミクスによる新規COPDバイオマーカーの同定
3. 学会等名 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木庭太郎、武田吉人、玄山宗到、木田博、熊ノ郷淳
2. 発表標題 血清エクソソームの最新プロテオミクスによる新規喘息・COPDバイオマーカーの探索
3. 学会等名 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田吉人
2. 発表標題 分子オーガナイザー：テトラスパニン ~肺の恒常性維持から老化まで~
3. 学会等名 日本細胞生物学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Koba, Y. Takeda, R. Narumi
2. 発表標題 Proteomic Profiling of Serum Exosomes to Identify Novel Biomarkers for COPD
3. 学会等名 アメリカ胸部学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yu Nishijima-Futami 1Yoshito Takeda, 2Ryohei Narumi
2. 発表標題 Proteomic profiling of serum exosomes to find novel biomarkers in sarcoidosis
3. 学会等名 アメリカ胸部学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Takimoto1, Yoshito Takeda1, Takashi Shiromizu2
2. 発表標題 Proteomic profiling of serum exosomes to identify novel biomarkers for lymphangiomyomatosis
3. 学会等名 アメリカ胸部学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉村華子、武田吉人、熊ノ郷淳
2. 発表標題 次世代プロテオミクスによる気管支喘息T2炎症の新規BM開発
3. 学会等名 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原 伶奈, 武田 吉人, 足立 淳, 夏目 やよい, 伊藤 眞里, 井上 義一, 広瀬 雅樹, 熊ノ郷 淳
2. 発表標題 エクソソームの次世代プロテオミクスによる過敏性肺炎の新規バイオマーカー開発
3. 学会等名 日本プロテオーム学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白井雄也, 武田吉人, 榎本貴俊, 足立雄一, 足立淳, 夏目やよい, 伊藤眞里, 熊ノ郷淳
2. 発表標題 「PRISM」データから見えてきた新たな線維化バイオマーカー
3. 学会等名 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>最新プロテオミクスによる呼吸器疾患における新規バイオマーカーの開発 http://www.imed3.med.osaka-u.ac.jp/research/r-resp08.html</p> <p>大阪大学 呼吸器・免疫内科教室 http://www.imed3.med.osaka-u.ac.jp/research/r-resp.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

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