

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461153

研究課題名(和文)新規遺伝子改変マウスによる間質性肺炎発症および増悪に関するCCL1の機能解析

研究課題名(英文)Functional analysis of CCL1 on development and exacerbation of interstitial pneumonia by SPC-CCL1 transgenic mice.

研究代表者

井上 純人 (INOUE, Sumito)

山形大学・医学部・助教

研究者番号：70466621

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：肺特異的にCCL1を過剰発現するCCL1 transgenic マウス(SPC-CCL1 Tgマウス)を作製し、BCG感染モデルで検討を行ったところ、本マウスで肉芽腫の増加、肺間質の炎症抑制を認めた。DNA microarray解析で“生物学的ストレスに対する応答”に関連する47の遺伝子で発現増加を認め、小胞体ストレスと肉芽腫形成に関わるErn1、免疫グロブリン関連遺伝子のIghg、IGHV、Igk-V5発現亢進を認めた。Ern1がコードする小胞体膜貫通型キナーゼであるIre1の自己リン酸化体であるPhospho-Ire1の発現亢進を認めた。

研究成果の概要(英文)：CCL1 transgenic mice (SPC-CCL1 Tg mice), overexpressing CCL1 specifically in the lungs were newly produced and examined in a BCG infection model. As a result, there was an increase in granuloma and suppression of interstitial inflammation in the lung in these mice. DNA microarray analysis revealed increased expression in 47 genes associated with "response to biological stress", Ern1 involved in endoplasmic reticulum stress and granulomatous formation, immunoglobulin related genes such as Ighg, IGHV, Igk-V5 expressions enhancement were observed. Enhancement of expression of Phospho-Ire1, an autophosphorylated form of Ire1 which is an Ern-1 encoded endoplasmic reticulum transmembrane kinase, was observed.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：間質性肺炎 ケモカイン CCL-1

1. 研究開始当初の背景

間質性肺炎は肺野に両側びまん性の陰影を認める疾患のうち、肺の間質を炎症の主座とする疾患である。原因は職業性や薬剤によるものが挙げられるが、中でも原因を特定できない間質性肺炎を特発性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonias; IIPs) と呼ぶ。IIPs の有病率は 10 万人に 20 人程度とされているが、IIPs の中で最も多いとされている特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) は 5 年生存率が 50% と非常に予後不良な疾患であることが知られている。

IIPs の臨床的な問題点としては、これまでに発症原因が分かっていないことから、病態の解明が不十分であること、慢性期におけるエビデンスのある有効な治療法が存在しないこと、また感染症などを契機として急性増悪を起こした場合効率に致死的となることである。これらの病態の解明と対策の構築は医療における急務の課題である。

これまでの我々の知見では慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease; COPD) 患者の疫学的調査により、免疫細胞の遊走における中心的な役割を演じるとされる Chemokine (C-C motif) ligand の一つである CCL1 の遺伝子多型 (NCBI: rs2282691) が COPD 患者における気道感染性および生命予後を支配する重要な因子であることを発見した (図 1)。この遺伝子多型は転写因子の親和性に差をもたらすことが示され、当 SNP A-allele では CCL1 の発現量が減弱しているものと推定された。(Takabatake et.al. Am J Respir Crit Care Med. 2006)。

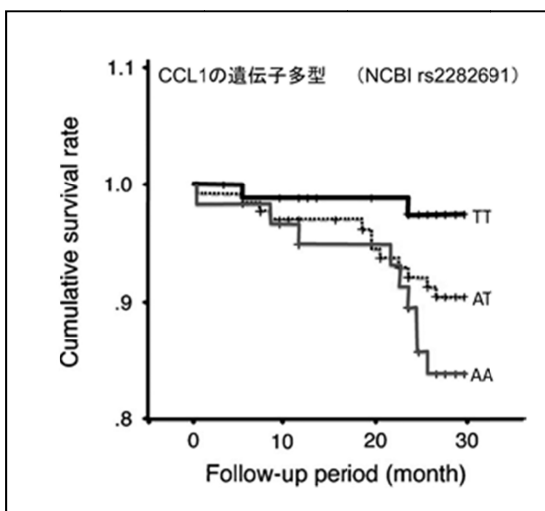


図 1 CCL1 の遺伝子多型により COPD 患者の急性増悪による予後が異なる。COPD 患者を CCL1 の遺伝子多型により 3 群に分けると、A アレルを有する群では有意に生存率が低下していることが示された。

CCL1 はリンパ球や単球等から分泌され、細胞性免疫を司る Regulatory T cell (Treg) の機能を制御していることが報告されている (Hoelzinger et.al. J Immunol. 2010)。また結核などの慢性感染においての機能が検討されている報告がある (Thuong et.al. PLoS Pathog. 2008)。

これらの知見を元に我々は CCL1 の機能を解明するために CCL1 を肺特異的に強発現させる遺伝子改変マウスを独自に作成した (図 2)。本マウスに Bacille de Calmette et Guérin (BCG) の気管内投与を行なったところ、コントロール群と比較して、遺伝子改変マウス群では肺組織内での肉芽形成が促進され、肺間質における炎症は抑制されているという結果を得た。更に同様の実験モデルから RNA を抽出しマイクロアレイにより遺伝子発現の差異を検討したところ、遺伝子改変マウス群では炎症性サイトカインである Tumor necrosis factor (TNF) - α 、Interleukin (IL)-1 が抑制されており、M2 免疫系因子である CD163 の発現が亢進しているという結果が得られた。

すなわち CCL1 は肺組織の炎症において重要な役割を演じていると想定され、感染による炎症反応だけでなく、IIPs のような原因不明な炎症反応に対しても、抑制的に作用している可能性が考えられた。間質性肺炎においては発症から増悪の過程における病態に不明な点が未だに多く残されており、その病態の解明は間質性肺炎の診療において最も重要な課題と言える。その中で CCL1 は間質性肺炎の発症や増悪に関わる因子である可能性が極めて高いことが予想される。

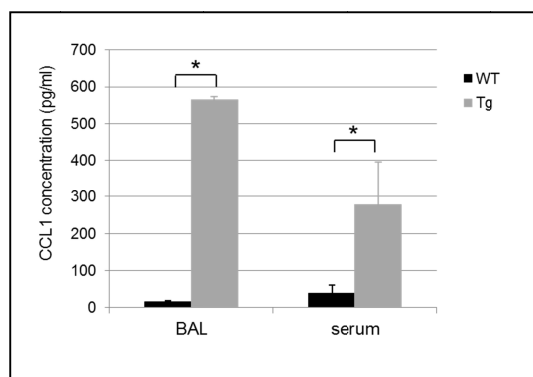


図 2 (左). 遺伝子改変マウス (Tg) では気管支肺胞洗浄 (BAL) 液および血清いずれも有意に CCL1 濃度が上昇していた。

2. 研究の目的

当研究の目的は、間質性肺炎の病態形成において CCL1 がどのような役割を演じているのかを明らかにすることである。本遺伝子改変マウスに対し実験的間質性肺炎を作成することで、肺における CCL1 タンパクの発現量の差が肺局所での炎症反応や、結果として

引き起こされる間質性肺炎の発症に対してどのような影響を及ぼすかを検討する。本研究により間質性肺炎の発症や増悪に至る病態が明らかにされることが期待できる。

CCL1 の間質性肺炎発症における機能解析は殆どなく、本研究から新知見が得られると想定される。また CCL1 遺伝子改変マウスは我々が独自に作成し、他の研究施設は所有していない。これらの点から本マウスを用いた研究は非常に独創性が高いと考えられる(研究の独創性)。

更に本マウスへ間質性肺炎を誘発するモデルは間質性肺炎発症や増悪のメカニズムを解析する上では、最も生体に近い状態で研究可能という点では有用性の高い動物モデルとすることができる。(学術的な特色)。本研究により CCL1 の機能を詳細に検討することにより、これまで殆ど明らかにできていなかった間質性肺炎の病態解明や治療法を飛躍的に進歩させることができる可能性があると考えられる(新規治療法開発の可能性)。

3. 研究の方法

独自に作成した肺特異的 CCL1 強発現マウスを用いて下記の項目につき検討する。

1) CCL1 過剰発現が実験間質性肺炎モデルに及ぼす影響の検討: 血液、気管支肺胞洗浄(BAL)細胞、BAL 液、肺組織、肺組織 RNA、肺組織蛋白質を実験マウスから採取し、コントロールと比較する。

2) DNA マイクロアレイから得られた網羅的遺伝子発現データの検証: 肺組織 RNA を用いて網羅的な遺伝子発現解析を行い、包括的な遺伝子発現変化を観察する。

3) CCL1 の実験間質性肺炎におけるケモカインとしての役割の検証: CCL1 の間質性肺炎におけるケモカインとしての機能を分子生物学的に検証する。

平成 26 年度

< CCL1 過剰発現が実験間質性肺炎モデルに及ぼす影響の検討 >

肺特異的 CCL1 発現マウスおよびコントロールマウスに対し、代表的な間質性肺炎のモデルとして知られるプレオマイシン気管内投与を行い、間質性肺炎を誘導する。両マウスから採血、気管支肺胞洗浄(BAL)、肺組織摘出、その他の臓器摘出を行い、臓器からは組織標本作製、RNA 抽出、蛋白質抽出を行う。そして、各サンプルから以下の測定を行う。

血液: 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数・分画、炎症性サイトカイン濃度、KL-6、surfactant protein (SP)-A、SP-D

BAL 液: 酸化ストレス (lipid peroxide)、炎症性サイトカイン濃度、matrix metalloproteinases (MMPs) 濃度・活性、SP-A、SP-D、IP-10、TGF-

BAL 細胞 (サイトスピン検体): 免疫染色 [chemokine receptors (CCRs), matrix metalloproteinases (MMPs), HO-1、Nrf2]、ヒドロキシラジカル産生量定量

組織標本: 免疫染色 [CCRs、MMPs、HO-1、Nrf2、SP-A、SP-B、SP-C、SP-D、細胞外マトリックス成分 (コラーゲン、ヒアルロン酸など)]

Total RNA: RT-PCR (MMPs、HO-1、Nrf2、SP-A、SP-B、SP-C、SP-D)

蛋白質: ELISA もしくはウェスタンブロット (MMPs、炎症性サイトカイン、SP-A、SP-B、SP-C、SP-D) ヒドロキシプロリン定量、

さらに、以下の評価を行う。

A. DNA マイクロアレイ

前述の行程で抽出した total RNA に対して、DNA マイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現変化の解析を委託にて行う。

B. 肺組織: 線維化の定量評価

作成した HE 標本を光学顕微鏡を用い、肺組織障害の程度を定量評価する。さらに、エラスチカマッソン染色や免疫染色にて、細胞外マトリックス成分の量や分布の変化を観察する。

C. 呼吸機能検査

プレオマイシン投与後にマウス呼吸機能に変化を生じているかどうかを、呼吸機能測定システム (Buxco Research Systems) にて評価する。肺活量、0.1 秒量、静肺コンプライアンスを評価指標とする。

平成 27 年度

< DNA マイクロアレイから得られた網羅的遺伝子発現データの検証 >

平成 26 年度に得られた DNA マイクロアレイ解析によりこれまでの既存の知見からは全く想定されなかった遺伝子に発現差が生じてくることも想定される。その結果を踏まえて以下の項目を検討する。

A. マイクロアレイによって発現の差が認められた遺伝子 (候補遺伝子) について、肺組織から得られた mRNA を用いて RT-PCR を行い、遺伝子発現の定量化を行う。

B. 肺組織中から採取されている蛋白を用いて、マイクロアレイで差が認められた因子につき Western blotting を用いて蛋白発現の差を検討する。

C. 培養細胞を用いた検討: 候補遺伝子が主に発現している細胞を、文献的にかつ免疫組織染色所見を基に判定する。その細胞に相当する培養細胞を用いて候補遺伝子の機能を解析する (RNAi で発現抑制後にプレオマイシン刺激を行い、炎症性サイトカインの発現などの発現変化が生じるか評価する)。

平成 28 年度

< CCL1 の実験間質性肺炎におけるケモカインとしての役割の検証 >

A . CCL1-CCR8 の生体内での interaction の評価:CCL1 の作用にはその受容体である CCR8 の役割が重要と考えられる。CCR8 は CCL1 の結合により Natural killer (NK)細胞や B リンパ球、樹状細胞といった免疫系細胞を誘導する役割を担っている。CCR8 陽性細胞の肺組織内での分布や受容体の発現量について、免疫染色を用いて評価を行う。

B . BAL 液中の CCR8 陽性細胞の同定: 本遺伝子改変マウスとコントロールマウスにプレオマイシン気管内投与を行い、6、12、24、48 時間、7、14 日後に BAL を施行する。BAL から作成されたサイトスピン標本に対して、CCR8 免疫染色を行い、発現細胞と発現強度の差異を検討する。さらに、Flow cytometry を用いて詳細に定量評価を行う。

C . CCR8 陽性細胞の機能の評価: 本遺伝子改変マウスとコントロールマウスにプレオマイシン気管内投与を行い、BAL を施行する。Flow cytometry によるソーティングにて CCR8 陽性細胞を分離し、その細胞の特性を遺伝子発現、表面マーカーなどで検討する。さらに細胞の種類が特定された後に、その細胞種における特異的な機能の差異を評価する。

4 . 研究成果

Surfactant protein C promoter を用いて肺特異的に CCL1 を過剰発現する CCL1 transgenic マウス (SPC-CCL1 Tg マウス) を作製した。SPC-CCL1 Tg マウスに Bacille de Calmette et Guérin (BCG) 気管内投与を行い感染モデルを作製し、肺における病態を評価した。また、DNA microarray 解析を用いてこれらのマウスの肺における遺伝子発現を検討した。顕微鏡的観察では、SPC-CCL1 Tg マウスで有意に肉芽腫の増加を認めた。また肺間質における炎症は抑制されていた。DNA microarray 解析では、SPC-CCL1 Tg マウスは野生型に比べ、“生物学的ストレスに対する応答”に関連するタグをもつ 47 の遺伝子で顕著な発現増加を認め、小胞体ストレスと肉芽腫形成に重要な役割を果たしている Ern1 が野生型に比べ SPC-CCL1 Tg マウスで発現が亢進していた。

CCL1 の過剰発現は、肺 BCG 感染時に肉芽腫形成を増加させた。Ern1 はこの肉芽腫形成促進に重要な役割を演じている可能性が示された。

また免疫グロブリン関連遺伝子である Ighg、IGHV、Ilgk-V5 遺伝子の発現が亢進していることが示された。Ern1 がコードしている小胞体膜貫通型キナーゼである Ire1 の自己リン酸化体である Phospho-Ire1 を免疫染色で評価したところ、SPC-CCL1 Tg マウスで発現の亢進を認めた (図 3)。

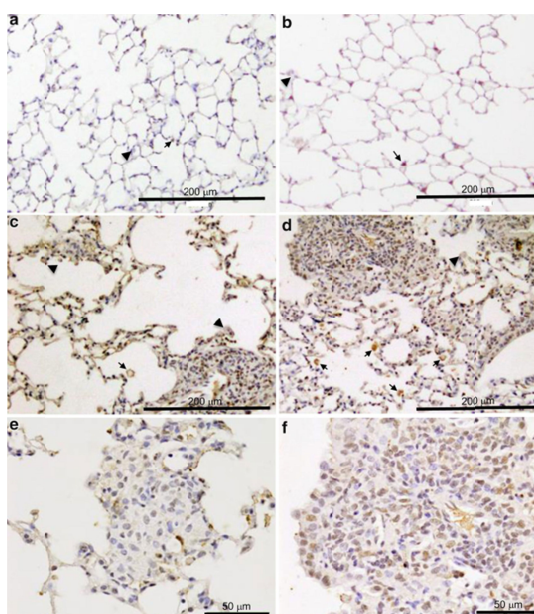


図 3 BCG 気管内投与後による肺組織中 Phospho-Ire1 の発現は (免疫染色) SPC-CCL1 Tg マウスにおいて亢進している。

- a, コントロール無処置
- b, Tg 無処置
- c, コントロール BCG 投与後
- d, Tg BCG 投与後
- e, コントロール BCG 投与後 (強拡大)
- f, Tg BCG 投与後 (強拡大)

Ern1 および活性化した Ire1 により誘導される転写因子である Xbp1 (X-box binding protein 1) を real time PCR で定量評価したが、両群で有意な差異を認めなかった。

肺癌や呼吸器感染症、慢性閉塞性肺疾患急性増悪患者の血清検体において CCL-1 の濃度を ELISA 法にて測定を行ったが、いずれの検体も検出限界以下という結果であった。これらの結果より CCL-1 は遺伝子レベルにおいて何らかの差異を有するものの、血清における蛋白レベルでは検出限界以下のレベルでしか発現していないことが明らかとなった。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

- 1) Impact of restrictive lung disorder on cardiovascular mortality in a general population: The Yamagata (Takahata) study. Honda Y, Watanabe T, Shibata Y, Otaki Y, Kadowaki S, Narumi T, Takahashi T, Kinoshita D, Yokoyama M, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Inoue S, Miyamoto T, Konta T, Kawasaki R, Daimon M, Kato T, Ueno Y, Kayama T, Kubota I. Int J Cardiol. 2017 Apr 20. pii: S0167-5273(17) 31010-0. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.049. 査読有

- 2) Decreased left ventricular stroke volume is associated with low-grade exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Inoue S, Shibata Y, Kishi H, Nitobe J, Iwayama T, Yashiro Y, Nemoto T, Sato K, Sato M, Kimura T, Igarashi A, Tokairin Y, Kubota I. *BMJ Open Respir Res.* 2017; 4: e000158. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000158. 査読有
- 3) MafB enhances the phagocytic activity of RAW264.7 macrophages by promoting Fcgr3 expression. Nemoto T, Shibata Y, Inoue S, Igarashi A, Tokairin Y, Yamauchi K, Kimura T, Sato M, Sato K, Nakano H, Abe S, Nishiwaki M, Kubota I. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 482: 375-381. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.070. 査読有
- 4) Role of chemokine C-C motif ligand-1 in acute and chronic pulmonary inflammations. Kishi H, Sato M, Shibata Y, Sato K, Inoue S, Abe S, Kimura T, Nishiwaki M, Yamauchi K, Nemoto T, Igarashi A, Tokairin Y, Nakajima O, Kubota I. *Springerplus.* 2016; 5: 1241. doi: 10.1186/s40064-016-2904-z. 査読有
- 5) Predictors for mortality from respiratory failure in a general population. Kobayashi M, Shibata Y, Inoue S, Igarashi A, Sato K, Sato M, Nemoto T, Abe Y, Nunomiya K, Nishiwaki M, Tokairin Y, Kimura T, Daimon M, Makino N, Watanabe T, Konta T, Ueno Y, Kato T, Kayama T, Kubota I. *Sci Rep.* 2016; 6: 26053. doi: 10.1038/srep26053. 査読有
- 6) Reference values of MostGraph measures for middle-aged and elderly Japanese individuals who participated in annual health checkups. Abe Y, Shibata Y, Igarashi A, Inoue S, Sato K, Sato M, Nemoto T, Kobayashi M, Nishiwaki M, Kimura T, Tokairin Y, Kayama T, Kubota I. *Respir Investig.* 2016; 54: 148-155. doi: 10.1016/j.resinv.2015.12.004. 査読有
- 7) Low arterial blood oxygenation is associated with calcification of the coronary arteries in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Inoue S, Shibata Y, Kishi H, Hasegawa H, Nitobe J, Iwayama T, Yashiro Y, Nemoto T, Sato K, Nakano H, Sato M, Nunomiya K, Aida Y, Yamauchi K, Igarashi A, Abe S, Kubota I. *Respir Investig.* 2015;53: 111-116. doi: 10.1016/j.resinv.2015.01.002. 査読有
- 8) Inhibition of elastase-pulmonary emphysema in dominant-negative MafB transgenic mice. Aida Y, Shibata Y, Abe S, Inoue S, Kimura T, Igarashi A, Yamauchi K, Nunomiya K, Kishi H, Nemoto T, Sato M, Sato-Nishiwaki M, Nakano H, Sato K, Kubota I. *Int J Biol Sci.* 2014 ;10(8):882-894. doi: 10.7150/ijbs.8737. 査読有
- 9) Association between plasma adiponectin levels and decline in forced expiratory volume in 1 s in a general Japanese population: the Takahata study. Sato K, Shibata Y, Abe S, Inoue S, Igarashi A, Yamauchi K, Aida Y, Nunomiya K, Nakano H, Sato M, Kimura T, Nemoto T, Watanabe T, Konta T, Ueno Y, Kato T, Kayama T, Kubota I. *Int J Med Sci.* 2014;11(8): 758-764. doi: 10.7150/ijms.8919. 査読有
- 10) Relationship between Serum Level of Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor-1 and Prognosis in Patients with Lung Cancer. Nunomiya K, Shibata Y, Abe S, Inoue S, Igarashi A, Yamauchi K, Kimura T, Aida Y, Nemoto T, Sato M, Kishi H, Nakano H, Sato K, Kubota I. *J Cancer.* 2014;5(3):242-247. doi: 10.7150/jca.8486. 査読有
- [学会発表](計 17 件)
- 1) 佐藤建人,阿部祐紀,佐藤正道,根本貴子,西脇道子,木村友美,山内啓子,五十嵐朗,東海林佳兼,井上純人,柴田陽光,久保田功. 低鉄状態が Lipopolysaccharide 誘発急性肺障害に及ぼす影響についての検討. 第 56 回日本呼吸器学会総会. 2016 年 4 月 10 日. 国立京都国際会館(京都府京都市).
- 2) 佐藤正道,井上純人,五十嵐朗,東海林佳兼,根本貴子,佐藤建人,小林真紀,阿部祐紀,柴田陽光,久保田功. COPD 増悪入院患者の予後因子の検討. 第 56 回日本呼吸器学会総会. 2016 年 4 月 10 日. 国立京都国際会館(京都府京都市).
- 3) 根本貴子,阿部祐紀,小林真紀,佐藤建人,佐藤正道,西脇道子,木村友美,山内啓子,五十嵐朗,東海林佳兼,井上純人,柴田陽光,久保田功. 転写因子 MafB のマクロファージ貪食能に与える影響の検討. 2016 年 4 月 9 日. 国立京都国際会館(京都府京都市).
- 4) 佐藤建人,阿部祐紀,佐藤正道,根本貴子,西脇道子,木村友美,山内啓子,五十嵐朗,東海林佳兼,井上純人,柴田陽光,久保田功. 高齢者肺炎における血清鉄と予後の関係. 2016 年 4 月 8 日. 国立京都国際会館(京都府京都市).
- 5) 佐藤正道,柴田陽光,井上純人,五十嵐朗,東海林佳兼,根本貴子,佐藤建人,小林真紀,阿部祐紀,久保田功. マウス肺組織における Ireb2 の局在と発現の検討. 2016 年 4 月 8 日. 国立京都国際会館(京都府京都市).

- 都市).
- 6) マウス肺組織における Fam13a の局在と発現の解析. 佐藤正道, 柴田陽光, 井上純人, 五十嵐朗, 東海林佳兼, 根本貴子, 佐藤建人, 小林真紀, 阿部祐紀, 久保田功. 2016年4月8日. 国立京都国際会館(京都府京都市).
 - 7) 山形高畠研究における呼吸機能と生命予後の関連. 井上純人. 第56回日本呼吸器学会総会. 2016年4月8日. 国立京都国際会館(京都府京都市).
 - 8) 根本貴子, 阿部祐紀, 佐藤建人, 佐藤正道, 布宮慶子, 西脇道子, 木村友美, 五十嵐朗, 井上純人, 阿部修一, 柴田陽光, 久保田功. マクロファージ転写因子 MafB は肺における腫瘍免疫に関与するか. 第55回日本呼吸器学会総会. 2015年4月19日. 東京国際フォーラム(東京都千代田区).
 - 9) 佐藤正道, 柴田陽光, 岸宏幸, 阿部修一, 井上純人, 五十嵐朗, 木村友美, 西脇道子, 布宮慶子, 根本貴子, 佐藤建人, 阿部祐紀, 久保田功. SPC-CCL1 Tg マウスにおける遺伝子発現および肉芽腫の形成の違い. 第55回日本呼吸器学会総会. 2015年4月18日. 東京国際フォーラム(東京都千代田区).
 - 10) 佐藤建人, 阿部祐紀, 佐藤正道, 根本貴子, 布宮慶子, 西脇道子, 木村友美, 山内啓子, 五十嵐朗, 井上純人, 阿部修一, 柴田陽光, 久保田功. 当院における Pirfenidone 治療を受けた特発性肺線維症の検討. 第55回日本呼吸器学会総会. 2015年4月17日. 東京国際フォーラム(東京都千代田区).
 - 11) 阿部祐紀, 佐藤建人, 佐藤正道, 根本貴子, 布宮慶子, 西脇道子, 木村友美, 山内啓子, 五十嵐朗, 井上純人, 阿部修一, 柴田陽光, 久保田功. 住民健診からのモストグラフ検査基準値の検討. 第55回日本呼吸器学会総会. 2015年4月18日. 東京国際フォーラム(東京都千代田区).
 - 12) 佐藤建人, 阿部祐紀, 佐藤正道, 根本貴子, 布宮慶子, 西脇道子, 木村友美, 山内啓子, 五十嵐朗, 井上純人, 阿部修一, 柴田陽光, 久保田功. 鉄欠乏状態における肺の鉄代謝の解析. 第55回日本呼吸器学会総会. 2015年4月18日. 東京国際フォーラム(東京都千代田区).
 - 13) M. Sato, H. Kishi, S. Abe, S. Inoue, K. Sato, H. Nakano, T. Nemoto, K. Nunomiya, Y. Aida, T. Kimura, K. Yamauchi, A. Igarashi, I. Kubota, Y. Shibata. The differentiation in the expression of Ern1 and the formation of granulomas in SPC-CCL1 Tg mice. American Thoracic Society. 2014年5月17日. San Diego (USA).
 - 14) 中野寛之, 柴田陽光, 佐藤建人, 佐藤正道, 根本貴子, 曾田康子, 布宮慶子, 岸宏幸, 木村友美, 山内啓子, 五十嵐朗, 井上純人, 阿部修一, 久保田功. 抗核抗体価と非喫煙男性における混合性換気障害との関連性

について. 第54回日本呼吸器学会総会. 2014年4月25日. 大阪国際会議場(大阪府大阪市).

- 15) 佐藤建人, 中野寛之, 佐藤正道, 根本貴子, 布宮慶子, 曾田康子, 木村友美, 山内啓子, 五十嵐朗, 井上純人, 阿部修一, 柴田陽光, 久保田功. 日本人における血清フィブリノーゲン値と呼吸機能の関連. 第54回日本呼吸器学会総会. 2014年4月26日. 大阪国際会議場(大阪府大阪市).
- 16) 曾田康子, 西脇道子, 阿部修一, 佐藤正道, 根本貴子, 布宮慶子, 木村友美, 山内啓子, 五十嵐朗, 井上純人, 柴田陽光, 久保田功. マウス気腫肺モデルにおいて転写因子 MafB が気腫化に及ぼす影響の検討. 第54回日本呼吸器学会総会. 2014年4月26日. 大阪国際会議場(大阪府大阪市).
- 17) 柴田陽光, 井上純人, 五十嵐朗, 山内啓子, 阿部修一, 曾田康子, 布宮慶子, 佐藤正道, 根本貴子, 木村友美, 中野寛之, 佐藤建人, 久保田功. Elevated Serum Iron Is a Potent Biomarker for Spirometric Resistance to Cigarette Smoke among Japanese Males: The Takahata Study. 第54回日本呼吸器学会総会. 2014年4月25日. 大阪国際会議場(大阪府大阪市).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 純人 (INOUE, Sumito)
山形大学・医学部・助教
研究者番号: 70466621

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

柴田 陽光 (SHIBATA, Yoko)
山形大学・医学部・講師
研究者番号: 60333978

阿部 修一 (ABE, Shuichi)
山形大学・医学部・非常勤講師
研究者番号: 40400543

五十嵐 朗 (IGARASHI, Akira)
山形大学・医学部・助教
研究者番号: 40637170