

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K08145

研究課題名(和文)特発性肺線維症に対する革新的な分子標的治療法の開発

研究課題名(英文)Development of innovative molecularly targeted therapies for idiopathic pulmonary fibrosis.

研究代表者

角川 智之(Kakugawa, Tomoyuki)

山口大学・医学部・教授(特命)

研究者番号：90570953

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：HSP47 inhibitorは線維芽細胞の増殖およびmigrationを抑制した。さらに、HSP47 inhibitorは、HSP47のシャペロン機能を抑制することを通して、線維芽細胞におけるI型コラーゲン産生を抑制することが示された。HSP47 inhibitorは線維化進展を抑制する理想的な薬剤となる可能性がある。肺癌周囲の線維芽細胞におけるHSP47 高発現群では低発現群と比較して、生存期間、無増悪生存期間が有意に短かった。多変量解析により、癌間質の線維芽細胞におけるHSP47発現はその後の有意な再発リスク因子だった。血清抗HSP47抗体価はクローン病の活動性と関連していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特発性肺線維症は不可逆的な肺線維化をきたす進行性難治性疾患である。本邦だけでも1万人以上の特発性肺線維症患者がいるが、根本的治療はなく、診断後の平均生存期間は3年程度と予後は極めて不良である。そのため、特発性肺線維症の根治治療を可能にする新規治療薬の開発は喫緊の課題である。この問題を解決するべく本研究課題では、特発性肺線維症の新規治療ターゲットおよびバイオマーカーとしてHSP47の有用性を提案し、実地臨床での応用実現を目指し研究を行った。本研究結果からは、HSP47 inhibitorは線維化進展を抑制するための理想的な薬剤となる可能性があるものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：The HSP47 inhibitor was found to suppress fibroblast proliferation and migration. Moreover, the HSP47 inhibitor suppressed the production of type I collagen in fibroblasts by inhibiting the chaperone function of HSP47. This suggests that the HSP47 inhibitor may be an ideal drug for inhibiting the progression of fibrosis.

The patients with a high number of HSP47-positive fibroblasts had a shorter disease-free survival than those with a low number of HSP47-positive fibroblasts. Multivariate analysis identified only the presence of a high number of HSP47-positive fibroblasts as an independent risk factor for recurrence of lung cancer after surgery.

The serum anti-HSP47 antibody titer was found to be associated with the activity of Crohn's disease.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：特発性肺線維症 HSP47 抗線維化 分子標的治療 肺癌 クローン病 炎症性腸疾患

## 1. 研究開始当初の背景

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は不可逆的な肺線維化をきたす進行性難治性疾患である。本邦だけでも 1 万人以上の IPF 患者がいるが、根本的治療はなく、診断後の平均生存期間は 3 年程度と予後は極めて不良である。そのため、IPF の根治治療を可能にする新規治療薬の開発は喫緊の課題である。この問題を解決するべく本研究課題では、IPF の新規治療ターゲットおよびバイオマーカーとして heat shock protein (HSP) 47 の有用性を提案し、実地臨床での応用実現を目指し研究を行った。

HSP47 はコラーゲン特異的分子シャペロンであり、コラーゲン合成に必要不可欠な蛋白質であるが、他方、各種線維化疾患においては線維化進展を促進し負の生理作用をもたらす。本研究代表者らはこれまでに、HSP47 が肺線維症モデルマウスにおいて線維化の進行と比例して発現が上昇することを見出した。また、ヒトの間質性肺炎においても、(1)HSP47 は線維化病変局所において特異的に強く発現する、(2)間質性肺疾患の病理分類ごとに HSP47 発現量が異なる、(3)その発現量は間質性肺疾患の予後予測因子であることなどを明らかにしてきた。

HSP47 はコラーゲン合成に必要不可欠な蛋白質であるため、HSP47 を抑制することにより細胞内でのコラーゲン合成を阻害することができる。IPF では、活性化した線維芽細胞からコラーゲンが大量に産生され、間質に膠原線維が沈着することにより不可逆的な線維化が進行していくことが知られている。従って、HSP47 はこれまで有効な治療法がなかった IPF の新たな分子標的治療のターゲットになると考えられる。本研究では“HSP47 をターゲットとした分子標的治療”という新しい観点から、肺線維症の根本的治療薬開発を目指した。

近年、siRNA などの核酸医薬が次世代の治療薬として注目され開発が進んでいる。核酸医薬は従来の低分子医薬品やバイオ医薬品では標的にできなかった分子を標的にすることが可能であり、規格化・品質管理が容易で特異性及び効果が高い。そのため、HSP47 に対する siRNA 医薬は IPF に対する新たな治療手段として有用であると考えられる。

また、Ananthanarayanan 教授 (McMaster University) らは化合物ライブラリーのスクリーニングにより、HSP47 のシャペロン機能を抑制する化合物 (HSP47 inhibitor) (Christy A. et al. J. Med. Chem. 2005) を見いだした。この HSP47 inhibitor も IPF の新たな治療薬候補として注目されている。

また、近年癌の転移や治療耐性のメカニズムの原因の一つとして上皮間葉移行 (EMT: Epithelial Mesenchymal Transition) が注目されている。抗線維化薬である Pirfenidon が EMT を抑制するといった報告があり、線維化のマーカー、治療ターゲットとして注目されている。HSP47 も、EMT を介して癌の転移や治療耐性との関連が示唆されている。実際に、大腸癌において、癌間質における HSP47 陽性 spindle cell 発現数とその後の遠隔転移のリスク因子であるといった報告がある。

HSP47 は難治性肺線維化疾患だけでなく、炎症性腸疾患における腸管の線維性狭窄にも関与している可能性がある。炎症性腸疾患は一般的に潰瘍性大腸炎とクローン病に分類される。線維性狭窄はクローン病の主な合併症であるが、潰瘍性大腸炎ではほとんど認められない。クローン病における線維性狭窄形成に対する新規治療法を確立するためには、クローン病における線維性狭窄形成のメカニズムを解明する必要がある。HSP47 はクローン病の線維性狭窄形成に関与している可能性があるが、その役割は不明である。HSP47 は炎症性腸疾患患者におけるバイオマーカーとなる可能性があり、特にクローン病の活動性を反映する可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究は、(1)HSP47 に対する siRNA を用いた直接的な HSP47 発現抑制、(2)HSP47 inhibitor を用いた HSP47 シャペロン機能の抑制、という 2 つの異なるアプローチを用い、線維化を抑制する治療法を創出することを目的として研究を行った。また、肺癌組織での癌間質における HSP47 発現を検討することにより、癌間質の線維化とそこにおける HSP47 発現を検討し、癌間質の線維化や癌転移のメカニズムの解明を行うことを目的として研究を行った。さらに、炎症性腸疾患患者、特にクローン病患者における HSP47 の役割を検討することを目的として研究を行った。

## 3. 研究の方法

マウス肺線維芽細胞、ヒト肺線維芽細胞、ヒト肺胞上皮由来細胞を用いて、HSP47 siRNA および HSP47 inhibitor の細胞取り込み、HSP47 発現抑制効果、I 型コラーゲン発現抑制効果を検討した。また、肺癌手術標本を用い、HSP47 免疫染色を行い、HSP47 発現程度と予後や転移などとの関連を後方視的に解析した。潰瘍性大腸炎やクローン病における組織中の HSP47 発現程度を評価し、血清中の HSP47 濃度および抗 HSP47 抗体価を測定し、疾患活動性との関連を解析した。

具体的には下記のように検討を行った。

(1) TGF- $\beta$  刺激を加えたヒト正常肺線維芽細胞を用いて、HSP47 inhibitor 投与による HSP47 および I 型コラーゲン産生への影響を RT-PCR、Western blot を用いて検討した。

(2) プレオマイシン肺線維症モデルに HSP47 inhibitor を投与し *in vivo* での抗線維化効果を検討した。

(3) 2009 年からの 2 年間に長崎大学病院で行われた肺癌手術症例 133 例を対象とした。保存肺組織の HSP47 免疫染色を行い、肺癌細胞自体における発現、および肺癌周囲の線維芽細胞における発現を評価した。肺癌細胞自体における HSP47 の発現の強さを 0:non、1:weak、2:moderate、3:strong の 4 段階で評価し、score2、3 の割合が全体の 50%を超えるものを肺癌細胞における HSP47 陽性例とした。また、肺癌周囲の線維芽細胞における発現は、1mm<sup>2</sup> の範囲 3 カ所における HSP47 陽性の線維芽細胞数で評価し、術後再発における感度-(1-特異度)が最大となるように cut-off を設定し、高発現群と低発現群とに群分けした。術後生存期間、無増悪生存期間、臨床情報を肺癌細胞自体における発現の陽性群と陰性群、周囲の HSP47 陽性線維芽細胞数による高発現群と低発現群の 2 群間で比較した。また、術後再発のリスク因子を、肺癌細胞および周囲の線維芽細胞における HSP47 発現を含む臨床情報から検討した。

(4) 潰瘍性大腸炎患者 26 人とクローン病患者 32 人を対象とした。潰瘍性大腸炎患者については、臨床活動指数 (CAI) 4 を寛解期、CAI > 4 を活動期と定義した。クローン病患者については、クローン病活動指数 (CDAI) 150 を寛解期、CDAI > 150 を活動期と定義した。血清 HSP47 濃度と抗 HSP47 抗体価を測定した。腸粘膜生検標本にて HSP47 および  $\alpha$ -SMA の免疫染色を行った。ヒト正常線維芽細胞を HSP47 inhibitor で処理した。mTOR 阻害剤であるラパマイシンをコントロールとして用いた。24 時間培養後、細胞生存率は WST-8 細胞増殖キットを用いて分析し、I 型コラーゲン産生は ELISA を用いて分析した。

#### 4. 研究成果

(1) まず in vitro における HSP47 inhibitor の効果を検証した。正常ヒト成人肺線維芽細胞(normal human lung fibroblasts : NHLF)および正常マウス肺線維芽細胞( normal mouse lung fibroblasts : MLg )を用いて、HSP47 inhibitor による、HSP47 および I 型コラーゲン産生に対する効果を検討した。HSP47 inhibitor は TGF- $\beta$ 1 により促進された HSP47 蛋白発現に対して抑制効果は示さなかったが、I 型コラーゲン産生は有意に抑制した。一方、HSP47 siRNA は TGF- $\beta$ 1 により促進された HSP47、I 型コラーゲンの両者を蛋白質レベルで発現を抑制した。HSP47 inhibitor は HSP47 シャペロン機能 (I 型コラーゲンの凝集抑制効果) を抑制すると報告されている (Christy A. et al. *J. Med. Chem.* 2005)。本研究結果から、HSP47 siRNA は HSP47 発現を抑制することを通して I 型コラーゲン発現を抑制するのに対し、HSP47 inhibitor は HSP47 蛋白発現には影響を及ぼさず、シャペロン機能を抑制することにより I 型コラーゲン産生を抑制することが示唆された。また、HSP47 inhibitor は NHLF、MLg の増殖を抑制するとともに、migration を抑制することが示された。これらの結果から、HSP47 inhibitor は特発性肺線維症で重要な役割を果たしている線維芽細胞の増殖および migration を抑制し、さらにはシャペロン機能を抑制することを通して I 型コラーゲン産生を抑制することが示された。これらの結果は英文論文として報告した (*Biochem Biophys Res Commun* 2020; 530(3): 561-565)。

(2) プレオマイシン肺線維症モデルに HSP47 inhibitor を投与し in vivo での抗線維化効果を検討した。マウスの生存率を改善させ、体重減少も抑制する傾向が認められた。

(3) 肺癌周囲の線維芽細胞における HSP47 高発現群では低発現群と比較して、生存期間、無増悪生存期間が有意に短かった。多変量解析により、癌間質の線維芽細胞における HSP47 発現はその後の有意な再発リスク因子であることが明らかとなった(odds ratio, 4.371; 95%信頼区間, 1.054–29.83; P = 0.042)。固形癌の癌間質における線維芽細胞は carcinoma-associated fibroblasts (CAFs) として知られており、筋線維芽細胞と呼ばれる活動性の線維芽細胞のマーカーである alpha smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) によって病理学的に同定され、extracellular matrix (ECM) における種々のシグナルを介して、直接的、間接的に癌細胞の進展を促している。さらに線維化として一般的に知られている過剰な ECM の産生と蓄積も腫瘍の進展を促進するといわれている。我々はこれまで主に肺線維症において、肺線維芽細胞の HSP47 と  $\alpha$ -SMA の発現が関連していることや、HSP47 が肺の線維化と関連していることを報告してきた。さらに ECM の主な構成要素であるコラーゲンも腫瘍の進展に中心的な役割を果たしていると考えられている。HSP47 はコラーゲンのフォールディングや分泌を整える必須の要素とされている。これらのことから、HSP47 陽性の肺線維芽細胞は CAFs を示していると考えられ、ECM の過剰な産生や種々のシグナルを介して癌細胞の進展に関与していると考えられた。この結果は英文論文として報告した (*Respir Res* 2020; 21(1):234.)。

(4) 血清 HSP47 および抗 HSP47 抗体レベルが、潰瘍性大腸炎患者よりもクローン病患者で有意に高いことが明らかとなった。クローン病活動指数 (CDAI) 150 を寛解期、CDAI > 150 を活動期と定義すると、活動期クローン病患者では、寛解期クローン病患者と比較して、血清抗 HSP47 抗体価が有意に高かった。さらに、腸管狭窄を伴うクローン病患者では、そうでない患者よりも血清抗 HSP47 抗体価が有意に高かった。また、HSP47 は線維化の病態に中心的な役割を果たす筋線維芽細胞のマーカーである  $\alpha$ -SMA と共局在しており、クローン病の線維化との関連性が示唆された。また、HSP47 inhibitor による HSP47 阻害により、線維芽細胞のコラーゲン産生が有意に抑制されることが確認された。mTOR 阻害剤であるラパマイシンもコラーゲン産生を抑制したが、これは細胞死の増加を伴うものであった。一方、HSP47 inhibitor は、細胞の生存率に影響を与えることなくコラーゲン産生を抑制した。これらの結果から、HSP47 inhibitor は線維化予防のための理想的な薬剤となり得るものと考えられた。これらの結果は英文論文として報告した (*Sci Rep* 2022; 12: 10966.)。

## 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 5件）

1. 著者名 Oishi Keiji, Azuma Arata, Abe Shinji, Murata Yoriyuki, Sakamoto Kenji, Mimura Yusuke, Asami-Noyama Maki, Kakugawa Tomoyuki, Hirano Tsunahiko, Matsunaga Kazuto	4. 巻 51
2. 論文標題 Improved Prognostic Prediction by Combination of Early Initiation of Polymyxin B Hemoperfusion with Modified Gender-Age-Physiology Index in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Purification	6. 最初と最後の頁 485 ~ 491
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000518705	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 Ohteru Yuichi, Kakugawa Tomoyuki, et al.	4. 巻 36
2. 論文標題 Antineutrophil cytoplasmic antibody-negative granulomatosis with polyangiitis localized to the lungs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine Case Reports	6. 最初と最後の頁 101600 ~ 101600
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.rmcr.2022.101600	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 Kurumi Hiroki, Takata Tomoaki, Kanda Tsutomu, Sugihara Takaaki, Kakugawa Tomoyuki, Yokota Shin-ichi, Morisaki Tomohito, Akashi Taro, Isomoto Hajime	4. 巻 12
2. 論文標題 Investigating the role of heat shock protein 47 in fibrosis in Crohn's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10966-10966
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-15153-2	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 -
1. 著者名 Chikumoto Ayumi, Oishi Keiji, Hamada Kazuki, Hirano Tsunahiko, Kakugawa Tomoyuki, Kanesada Keiko, Matsunaga Kazuto	4. 巻 12
2. 論文標題 Sequential Biotherapy Targeting IL-5 and IL-4/13 in Patients with Eosinophilic Asthma with Sinusitis and Otitis Media	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 522 ~ 522
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biom12040522	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 Asami Noyama Maki, Harada Misa, Hisamoto Yukari, Kobayashi Taiga, Oishi Keiji, Edakuni Nobutaka, Hirano Tsunahiko, Kakugawa Tomoyuki, Matsunaga Kazuto	4. 巻 10
2. 論文標題 Platypnea-orthodeoxia syndrome in a patient with ongoing COVID-19	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respirology Case Reports	6. 最初と最後の頁 e01009-e01009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rcr2.1009	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 Asami-Noyama Maki, Furuya-Kondo Tomoko, Suetake Ryo, Matsuda Kazuki, Oishi Keiji, Yamaji Yoshikazu, Hirano Tsunahiko, Kakugawa Tomoyuki, Itoh Hiroshi, Matsunaga Kazuto	4. 巻 11
2. 論文標題 Invasive thymoma extending to the right atrium with superior vena cava syndrome presenting massive intracardiac thrombosis immediately after the start of chemotherapy: an autopsy case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Cancer Conference Journal	6. 最初と最後の頁 158 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13691-022-00541-2	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 -

1. 著者名 Asami-Noyama, M. Harada, M. Murakawa, K. Suizu, J. Murakawa, K. Chikumoto, A. Hamada, K. Murata, Y. Oishi, K. Yamaji, Y. Edakuni, N. Hirano, T. Kakugawa, T. Matsunaga, K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Non-pneumophila Legionella species pneumonia with orange-coloured sputum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respirol Case Rep	6. 最初と最後の頁 e0814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rcr2.814	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 Oishi, K. Azuma, A. Abe, S. Murata, Y. Sakamoto, K. Mimura, Y. Asami-Noyama, M. Kakugawa, T. Hirano, T. Matsunaga, K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Improved Prognostic Prediction by Combination of Early Initiation of Polymyxin B Hemoperfusion with Modified Gender-Age-Physiology Index in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Purif	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000518705	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 Asami-Noyama, M. Furuya-Kondo, T. Suetake, R. Matsuda, K. Oishi, K. Yamaji, Y. Hirano, T. Kakugawa, T. Itoh, H. Matsunaga, K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Invasive thymoma extending to the right atrium with superior vena cava syndrome presenting massive intracardiac thrombosis immediately after the start of chemotherapy: an autopsy case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int Cancer Conf J	6. 最初と最後の頁 158-163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13691-022-00541-2	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 -

1. 著者名 Ohteru, Y. Hamada, K. Oishi, K. Suizu, J. Harada, M. Murakawa, K. Chikumoto, A. Matsuda, K. Uehara, S. Ohata, S. Murata, Y. Yamaji, Y. Sakamoto, K. Asami-Noyama, M. Edakuni, N. Hirano, T. Kakugawa, T. Murakami, T. Takemura, T. Matsunaga, K.	4. 巻 36
2. 論文標題 Antineutrophil cytoplasmic antibody-negative granulomatosis with polyangiitis localized to the lungs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respir Med Case Rep	6. 最初と最後の頁 101600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmcr.2022.101600	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 Oishi, K. Matsunaga, K. Asami-Noyama, M. Yamamoto, T. Hisamoto, Y. Fujii, T. Harada, M. Suizu, J. Murakawa, K. Chikumoto, A. Matsuda, K. Kanesada, H. Kikuchi, Y. Hamada, K. Uehara, S. Suetake, R. Ohata, S. Murata, Y. Yamaji, Y. Sakamoto, K. Ito, K. Osoreda, H. Edakuni, N. Kakugawa, T. Hirano, T. Yano, M.	4. 巻 32
2. 論文標題 The 1-minute sit-to-stand test to detect desaturation during 6-minute walk test in interstitial lung disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NPJ Prim Care Respir Med	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41533-022-00268-w	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 Yamamoto, T. Oishi, K. Suizu, J. Murakawa, K. Hisamoto, Y. Fujii, T. Harada, M. Chikumoto, A. Kikuchi, Y. Hamada, K. Uehara, S. Ohata, S. Murata, Y. Sakamoto, K. Yamaji, Y. Asami-Noyama, M. Edakuni, N. Kakugawa, T. Hirano, T. Matsunaga, K.	4. 巻 -
2. 論文標題 False-positive Elevation of Beta-D-glucan and Aspergillus Galactomannan Levels Due to Mendelson's Syndrome after Rice Aspiration: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Intern Med	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) 10.2169/internalmedicine.8805-21	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 Hiroshi Gyotoku, Hiroyuki Yamaguchi, Hiroshi Ishimoto, Shuntaro Sato, Hirokazu Taniguchi, Hiroaki Senju, Tomoyuki Kakugawa, Katsumi Nakatomi, Noriho Sakamoto, Minoru Fukuda, Yasushi Obase, Hiroshi Soda, Kazuto Ashizawa, Hiroshi Mukae	4. 巻 9(4)
2. 論文標題 Prediction of Anti-Cancer Drug-Induced Pneumonia in Lung Cancer Patients: Novel High-Resolution Computed Tomography Fibrosis Scoring.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 1045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9041045.	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 Shoichi Fukui, Shimpei Morimoto, Kunihiro Ichinose, Shota Nakashima, Hiroshi Ishimoto, Atsuko Hara, Tomoyuki Kakugawa, et al.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Comparison of lung microbiota between antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and sarcoidosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 9466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-66178-4.	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 Tsunahiko Hirano, Keiko Doi, Kazuto Matsunaga, Tomoyuki Kakugawa et al.	4. 巻 9(9)
2. 論文標題 A Novel Role of Growth Differentiation Factor (GDF)-15 in Overlap with Sedentary Lifestyle and Cognitive Risk in COPD	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medecine	6. 最初と最後の頁 E2737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9092737.	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 Takuto Miyamura, Noriho Sakamoto, Tomoyuki Kakugawa, Hirokazu Taniguchi, Yoshiko Akiyama, Daisuke Okuno, Sakiko Moriyama, Atsuko Hara, Takashi Kido, Hiroshi Ishimoto, Hiroyuki Yamaguchi, Taiga Miyazaki, Yasushi Obase, Yuji Ishimatsu, Yoshimasa Tanaka, Hiroshi Mukae	4. 巻 530(3)
2. 論文標題 Small molecule inhibitor of HSP47 prevents pro-fibrotic mechanisms of fibroblasts in vitro.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 561-565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.07.085. Epub 2020 Aug 1.	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 Takuto Miyamura, Noriho Sakamoto, Kaori Ishida, Tomoyuki Kakugawa, Hirokazu Taniguchi, Yoshiko Akiyama, Daisuke Okuno, Atsuko Hara, Takashi Kido, Hiroshi Ishimoto, Takuro Miyazaki, Keitaro Matsumoto, Tomoshi Tsuchiya, Hiroyuki Yamaguchi, Taiga Miyazaki, Yasushi Obase, Yuji Ishimatsu, Takeshi Nagayasu, Hiroshi Mukae	4. 巻 21(1)
2. 論文標題 Presence of heat shock protein 47-positive fibroblasts in cancer stroma is associated with increased risk of postoperative recurrence in patients with lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-020-01490-1.	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 Yamaji Y, Hirano T, Ogawa H, Fukatsu-Chikumoto A, Matsuda K, Hamada K, Ohata S, Suetake R, Murata Y, Oishi K, Asami-Noyama M, Edakuni N, Kakugawa T, Matsunaga K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Utility of the Shortness of Breath in Daily Activities Questionnaire (SOBDA-Q) to Detect Sedentary Behavior in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 4105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12124105	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 Oishi K, Hamada K, Murata Y, Matsuda K, Ohata S, Yamaji Y, Asami-Noyama M, Edakuni N, Kakugawa T, Hirano T, Matsunaga K.	4. 巻 12
2. 論文標題 A Real-World Study of Achievement Rate and Predictive Factors of Clinical and Deep Remission to Biologics in Patients with Severe Asthma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 2900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12082900.	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 Murata Y, Hirano T, Doi K, Fukatsu-Chikumoto A, Hamada K, Oishi K, Kakugawa T, Yano M, Matsunaga K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Computed Tomography Lung Density Analysis: An Imaging Biomarker Predicting Physical Inactivity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pilot Study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 2959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12082959.	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 Kakugawa T, Doi K, Ohteru Y, Kakugawa H, Oishi K, Kakugawa M, Hirano T, Mimura Y, Matsunaga K.	4. 巻 20
2. 論文標題 Kinetics of COVID-19 mRNA primary and booster vaccine-associated neutralizing activity against SARS-CoV-2 variants of concern in long-term care facility residents: a prospective longitudinal study in Japan.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Immun Ageing	6. 最初と最後の頁 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12979-023-00368-2.	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 -

1. 著者名 Asami-Noyama M, Ito K, Harada M, Hisamoto Y, Kunihiro Y, Ikeda E, Yamamoto T, Suizu J, Fukatsu A, Ohata S, Murata Y, Oishi K, Yamaji Y, Edakuni N, Kakugawa T, Hirano T, Matsunaga K.	4. 巻 44
2. 論文標題 A case of development of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis during the treatment of hypersensitivity pneumonitis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Respir Med Case Rep	6. 最初と最後の頁 101862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmcr.2023.101862.	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0件

〔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
---------	---------