

令和 5 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15948

研究課題名（和文）老化関連長鎖ノンコーディングRNAの制御による肺線維症難治性の克服

研究課題名（英文）Research aimed to overcome the intractability of lung fibrosis by regulation of ageing-related long non-coding RNAs

研究代表者

阪本 考司 (Koji, Sakamoto)

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号：00635633

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：加齢性難治疾患である特発性肺線維症の病態形成に細胞老化の重要性が注目される中、細胞老化をはじめ細胞の運命決定を担う新たなエピゲノム因子である長鎖ノンコーディングRNA(LncRNA)の関与は明らかになっていない。本研究にて我々はヒト肺組織の大規模網羅的RNA発現解析より特発性肺線維症に特異的に発現変化をするLncRNAを多数同定したが、その中で細胞老化に関連するLncRNAを複数抽出した。その一つ間葉系細胞に発現するFENDRRはTGF- β や酸化ストレスなどの刺激で誘導される線維芽細胞の細胞老化の表現型を制御すること、またその一部がNADPHオキシダーゼの制御を介することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺線維症の肺組織で発現変化する新規エピゲノム因子・長鎖ノンコーディングRNAが肺細胞において病態形成に関与した病的な細胞変化、特に細胞老化の表現型を制御していることが示唆された。本研究の更なる発展により難治の肺疾患において長鎖ノンコーディングRNAを用いた同疾患の新しい治療標的の開発やバイオマーカーの創出が期待される。

研究成果の概要（英文）：While the importance of cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis, an age-related intractable disease, has attracted much attention, the involvement of long non-coding RNAs (lncRNAs), a new epigenomic factor responsible for cellular fate determination including cellular senescence, remains unclear. We identified a number of lncRNAs that are specifically altered in idiopathic pulmonary fibrosis based on a large-scale comprehensive RNA expression analysis of human lung tissue. We subsequently extracted several lncRNAs that are also involved in cellular senescence. Among them, we focused on FENDRR, a lncRNA specifically expressed in mesenchymal cells, functions to regulate the cellular senescence phenotype of fibroblasts induced by stimuli such as TGF- β and oxidative stress, which is assumed to be mediated partly by the regulation of NADPH oxidase.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：肺線維症 エピゲノム RNA 細胞老化

1. 研究開始当初の背景

テロメア短縮やテロメア遺伝子異常・肺線維症組織への老化細胞の集積など、生物学的な細胞老化現象が特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis:IPF) の病態形成機序として注目を集めている。また細胞老化の有害作用としての SASP の発見は、がん・線維症など加齢に関連する各疾患の成因を解き明かす重要なヒントとして注目されていた。近年の老化細胞除去による早老症マウスの臓器障害の改善、研究協力者の杉本らによる肺老化への細胞老化関与の証明は加齢性臓器障害における老化細胞の治療標的としての重要性を示唆した。

細胞老化の重要な制御機構としてエピゲノムが挙げられる。その中でも長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA) は RNA シークエンスなどの解析技術の発展に伴い新たに発生や分化、幹細胞性維持、そして細胞老化など細胞運命の決定に重要な役割を演じることが明らかになった新規エピゲノム因子である。しかし、肺線維症の病態形成においてその役割は十分明らかでなかった。一方、循環器疾患やがんの領域では疾患特異的に発現変化する lncRNA のバイオマーカーとしての可能性に注目が集まりつつある。

2. 研究の目的

本研究の最終的な目的は、IPF の難治性病態の克服のために、病態に特徴的な細胞老化とその形成への関与が示唆されるエピゲノム因子 lncRNA の関りを明らかにすることである。この達成のため、1) IPF 難治性の特徴である線維芽細胞老化を誘導する lncRNA を同定し、その発現制御により病的線維芽細胞の cell fate をリプログラミングできるか検討すること。および 2) IPF の新たな臨床バイオマーカーとなる lncRNA を同定すること、を研究課題の目標とした。

3. 研究の方法

ヒト肺 420 例のトランスクリプトームデータ (GSE474260) を用いて BRB-Array tools 及び QIAGEN CLC Genomics Workbench を用いて lncRNA 発現解析を行った。マウス肺線維症モデルは B57BL6 マウスメス 8-10 週令にプレオマイシンの単回気管内投与で作成し線維化の局期となる 14-17 日で安楽死させ、組織の摘出と RNA 抽出、病理標本作成を行った。一部の実験は老化細胞可視化マウス (ARF-DTR マウス Hashimoto et al, 2016) で行い、luciferase シグナルの観察は IVIS を用いた。ヒト肺線維芽細胞は NHLF(cc2512, lonza) を FGM™-2 で培養し siRNA (On-Target plus, Dharmacon) を lipofectamin 2000 (Invitrogen) を用いて導入、60-72 時間後に表現型を評価した。細胞老化は ガラクトシダーゼ染色、細胞増殖アッセイ (CyQuant NF, Invitrogen)、qRT-PCR およびイムノプロットで行った。In situ hybridization は FFPE 切片を用いて RNA scope (ACD bio) を用いて施行した。

4. 研究成果

(1) 大規模肺組織トランスクリプトーム解析による疾患特異的 lncRNA 変化の同定

研究協力者の Yale 大学と共同でヒト肺組織 420 余例の網羅的 RNA 発現解析データから lncRNA 発現のプロファイリングを行い、正常肺及び COPD 肺と比較して肺線維症に特異的な発現変化を示す lncRNA 群を同定した。この中に細胞老化によって制御される間葉系細胞に特異的な lncRNA である FENDRR や気道上皮細胞に特異的な発現を認める TINCR のほか、細胞老化に密接に関連した lncRNA を複数見出した。

(2) 疾患環境因子による老化細胞表現型制御と lncRNA の発現

IPF 病態においては繰り返す細胞傷害と再生、組織低酸素、向線維化性サイトカイン TGF- β などの組織環境因子によってエピゲノムが制御され、病態に関わる細胞の表現型変化が形成されるとの仮説から、これら環境要因が IPF 関連 lncRNA の発現に及ぼす変化を in vitro で解析した。

IPF に特徴的な発現減少を認める FENDRR は、線維芽細胞などの間葉系に特異的に発現する。過酸化水素刺激による酸化ストレス、および繰り返す継代によるテロメア短縮を誘導される細胞老化により、FENDRR の発現は大きく減弱した。同様に TGF- β による線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化は細胞老化の表現型を獲得するとともに FENDRR の発現抑制を誘導した。一方、細胞を低酸素培養下で培養すると細胞老化の抑制と FENDRR 発現の回復が認められた。

(3) lncRNA 発現操作による老化細胞表現型制御

ヒト由来線維芽細胞において siRNA 導入により FENDRR 発現を抑制したところ、 α -SMA やフィブロネクチンの発現亢進を誘導し筋線維芽細胞様の分化を示すとともに、p19 や p21 発現上昇、細胞増殖の停止及び老化関連 ガラクトシダーゼ染色陽性の細胞老化のフェノタイプを誘導した。また老化線維芽細胞の誘導に重要な NADPH オキシダーゼ 4 の誘導も亢進した。siRNA を用いて NADPH オキシダーゼ 4 の発現亢進を抑制すると FENDRR 抑制による線維芽細胞の老化のフェノタイプの誘導も抑制されたことから、FENDRR の老化抑制制御の機序として NADPH オキシダーゼ 4 の抑制が関与することが明らかになった。

(4) 肺線維症マウスモデルにおける老化細胞可視化と病態関与の解析

研究協力者の杉本らは肺気腫における老化細胞の寄与を明らかにするため作成した p19Arf 陽性細胞をルシフェラーゼ発現で可視化し、後天的に除去できる ARFDTR マウスを作成した。このマウスを用いて肺線維症を誘導し、p19 発現で標識される細胞老化を *in vivo* で可視化に成功した。次に DT の投与により線維化の過程で誘導される p19 陽性老化細胞の除去により線維化の程度が軽減されるかを検討したが、統計学的に有意な差を認めなかった。(図 1)

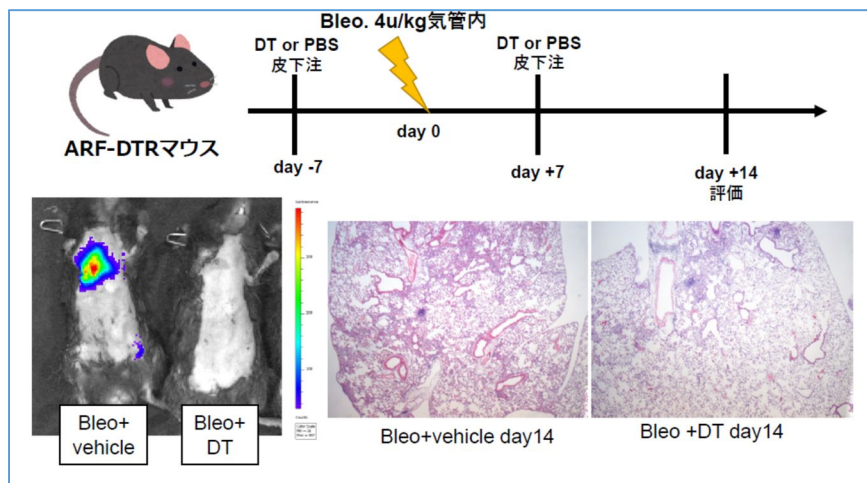


図 1 : 老化細胞可視化マウスによる肺線維症老化細胞の確認と老化細胞除去による変化

(5) 老化関連 lncRNA のバイオマーカーとしての有用性検討

IPF 組織に特異的な発現変化を来し細胞老化に関連する lncRNA (FENDRR, TINCR) の疾患肺組織における発現分布を RNA scope で検討したところ、FENDRR は正常構造の肺間質に発現を認めた一方、線維芽細胞巣を含む線維化組織の間葉系細胞では発現を喪失していた。一方、TINCR は正常気道上皮及び肺線維症の再生気道上皮において発現を認めた。次に肺胞洗浄液における lncRNA の定量がバイオマーカーとして測定できるか検討した。FENDRR の発現の検出は困難であったものの IPF に特異的に発現上昇する lncRNA-X の発現変化を定量することが出来た。現在、症例数を蓄積してバイオマーカーとしての活用可能性を検討中である。

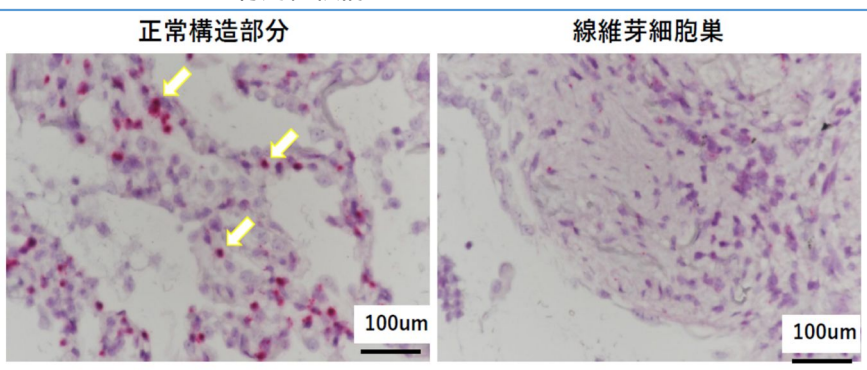


図 2 : IPF 肺組織における lncRNA FENDRR の分布評価

次に肺胞洗浄液における lncRNA の定量がバイオマーカーとして測定できるか検討した。FENDRR の発現の検出は困難であったものの IPF に特異的に発現上昇する lncRNA-X の発現変化を定量することが出来た。現在、症例数を蓄積してバイオマーカーとしての活用可能性を検討中である。

(6) 線維化に係わる老化細胞の新たな制御因子発見、およびバイオマーカーの創出

本研究の過程で、前出のトランスクリプトームデータの解析から lncRNA 以外にも新たな細胞老化の制御因子を同定した。間葉系細胞に特異的な発現を示す ISLR が IPF およびマウス肺線維症モデルで発現亢進を認めたため、その機能を解析した。線維芽細胞における ISLR の発現は細胞老化とともに減少し、ISLR 欠損マウスの線維芽細胞は TGF- β 刺激により細胞老化の表現型を容易に誘導した。また強制発現により線維芽細胞の細胞老化に防御的に働くことが分かった。

また老化細胞におけるミトコンドリア代謝異常の重要性が近年注目されたことから、ミトコンドリア代謝障害により細胞外に分泌されるミトコンドリア DNA に着目して肺線維症における臨床的意義について検討を行ったところ、血清のミトコンドリア DNA が予後や急性増悪を予測する優れたバイオマーカーである可能性が示唆された。今後、両因子の細胞老化制御機構や病態

生理における意義についても更なる検討を進めたい。

以上の結果から、肺線維症の肺組織で発現変化するエピゲノム因子・長鎖ノンコーディング RNA が肺細胞において病態形成に関係した細胞変化、特に細胞老化の表現型を制御していることが示唆された。今後も検討を進め長鎖ノンコーディング RNA を用いた同疾患の新しい治療標的の開発やバイオマーカーの創出につなげていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Inoue M, Sakamoto K, Suzuki A, Nakai S, Ando A, Shiraki Y, Nakahara Y, Omura M, Enomoto A, Nakase I, Sawada M, Hashimoto N.	4. 巻 18
2. 論文標題 Size and surface modification of silica nanoparticles affect the severity of lung toxicity by modulating endosomal ROS generation in macrophages.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Part Fibre Toxicol.	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12989-021-00415-0.	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 Nakahara Yoshio, Hashimoto Naozumi, Sakamoto Koji, Enomoto Atsushi, Adams Taylor S., Yokoi Toyoharu, Kaminski Naftali, Hasegawa Yoshinori. et al.	4. 巻 58
2. 論文標題 Fibroblasts positive for meflin have anti-fibrotic properties in pulmonary fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 2003397 ~ 2003397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.03397-2020	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 Fukihara Jun, Maiolo Suzanne, Kovac Jessica, Sakamoto Koji, Wakahara Keiko, Hashimoto Naozumi, Reynolds Paul N.	4. 巻 48
2. 論文標題 Overexpression of bone morphogenetic protein receptor type 2 suppresses transforming growth factor -induced profibrotic responses in lung fibroblasts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Lung Research	6. 最初と最後の頁 35 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01902148.2021.2024301	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 Murakami Y, Sakamoto K, Okumura Y, Suzuki A, Mii S, Sato M, Yokoi T, Hashimoto N, Hasegawa Y.	4. 巻 59
2. 論文標題 Acute Exacerbation of Pleuroparenchymal Fibroelastosis Secondary to Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 2727-2743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4995-20.	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 -

1. 著者名 Sakamoto K, Furukawa T, Yamano Y, Kataoka K, Teramachi R, Walia A, Suzuki A, Inoue M, Nakahara Y, Ryu C, Hashimoto N, Kondoh Y.	4. 巻 57
2. 論文標題 Serum mitochondrial DNA predicts the risk of acute exacerbation and progression of idiopathic pulmonary fibrosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur Respir J.	6. 最初と最後の頁 2001346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.01346-2020.	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 該当する

1. 著者名 Omote N, Sakamoto K, Li Q, Schupp JC, Adams T, Ahangari F, Chioccioli M, Deluliis G, Hashimoto N, Hasegawa Y, Kaminski N.	4. 巻 9
2. 論文標題 Long noncoding RNA TINCR is a novel regulator of human bronchial epithelial cell differentiation state.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiol Rep.	6. 最初と最後の頁 e14727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.14727.	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 Fukihara Jun, Sakamoto Koji, Koyama Junji, Ito Takayasu, Iwano Shingo, Morise Masahiro, Ogawa Masahiro, Kondoh Yasuhiro, Kimura Tomoki, Hashimoto Naozumi, Hasegawa Yoshinori	4. 巻 20
2. 論文標題 Prognostic Impact and Risk Factors of Immune-Related Pneumonitis in Patients With Non Small-Cell Lung Cancer Who Received Programmed Death 1 Inhibitors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 442 ~ 450.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcl.2019.07.006	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 Ando Akira, Hashimoto Naozumi, Sakamoto Koji, Omote Norihito, Miyazaki Shinichi, Nakahara Yoshio, Imaizumi Kazuyoshi, Kawabe Tsutomu, Hasegawa Yoshinori	4. 巻 110
2. 論文標題 Repressive role of stabilized hypoxia inducible factor 1 expression on transforming growth factor induced extracellular matrix production in lung cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1959-1973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14027	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 Fukihara Jun, Sakamoto Koji, Koyama Junji, Ito Takayasu, Iwano Shingo, Morise Masahiro, Ogawa Masahiro, Kondoh Yasuhiro, Kimura Tomoki, Hashimoto Naozumi, Hasegawa Yoshinori	4. 巻 19
2. 論文標題 Reply to “ Prognostic Impact and Risk Factors of Immune-Related Pneumonitis in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Received Programmed Death-1 Inhibitors ”	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 e205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcc.2019.11.013	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 Omote Norihito, Kanemitsu Yoshihiro, Inoue Takahiro, Yonezawa Toshiyuki, Ichihashi Takuji, Shindo Yuichiro, Sakamoto Koji, Ando Akira, Suzuki Atsushi, Niimi Akio, Ito Satoru, Imaizumi Kazuyoshi, Hashimoto Naozumi	4. 巻 61
2. 論文標題 Successful Treatment with High-dose Steroids for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Triggered by COVID-19	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 233 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8163-21	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 Goto Yosuke, Sakamoto Koji, Fukihara Jun, Suzuki Atsushi, Omote Norihito, Ando Akira, Shindo Yuichiro, Hashimoto Naozumi	4. 巻 9
2. 論文標題 COVID-19-Triggered Acute Exacerbation of IPF, an Underdiagnosed Clinical Entity With Two-Peaked Respiratory Failure: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	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) 10.3389/fmed.2022.815924	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 Furukawa Taiki, Oyama Shintaro, Yokota Hideo, Kondoh Yasuhiro, Kataoka Kensuke, Johkoh Takeshi, Fukuoka Junya, Hashimoto Naozumi, Sakamoto Koji, Shiratori Yoshimune, Hasegawa Yoshinori	4. 巻 27
2. 論文標題 A comprehensible machine learning tool to differentially diagnose idiopathic pulmonary fibrosis from other chronic interstitial lung diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respirology	6. 最初と最後の頁 739 ~ 746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/resp.14310	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 Yuan Ye, Cosme Carlos, Adams Taylor Sterling, Schupp Jonas, Sakamoto Koji, Xylourgidis Nikos, Ruffalo Matthew, Li Jiachen, Kaminski Naftali, Bar-Joseph Ziv	4. 巻 18
2. 論文標題 CINS: Cell Interaction Network inference from Single cell expression data	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 e1010468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pcbi.1010468	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 Suzuki Atsushi, Sakamoto Koji, Nakahara Yoshio, Enomoto Atsushi, Hino Jun, Ando Akira, Inoue Masahide, Shiraki Yukihiro, Omote Norihito, Kusaka Masahiro, Fukihara Jun, Hashimoto Naozumi	4. 巻 67
2. 論文標題 BMP3b Is a Novel Antifibrotic Molecule Regulated by Meflin in Lung Fibroblasts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 446 ~ 458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1165/rcmb.2021-04840C	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 Sakamoto Koji, Fukihara Jun, Morise Masahiro, Hashimoto Naozumi	4. 巻 58
2. 論文標題 Clinical burden of immune checkpoint inhibitor-induced pneumonitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 305 ~ 319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2020.05.008	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12件(うち招待講演 1件/うち国際学会 11件)

1. 発表者名 K. Sakamoto, T. Furukawa, Y. Yamano, R. Teramachi, A. Suzuki, Y. Nakahara, M. Inoue, K. Kataoka, N. Hashimoto, Y. Kondoh, Y. Hasegawa
2. 発表標題 Increased Circulating Mitochondrial DNA Content Predicts Fatal Complication and Worse Prognosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis
3. 学会等名 American Thoracic Society 2020 International Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 C. Cosme Jr., J.E. McDonough, T. Adams, J.C. Schupp, N. Omote, F. Ahangari, G. Deluliis, K. Sakamoto, N. Kaminski
2 . 発表標題 Single-Cell RNAseq of Aging Mouse Lungs Reveals Global and Cell-Specific Inflammatory Aberrations
3 . 学会等名 American Thoracic Society 2020 International Conference (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 N. Hashimoto, Y. Nakahara, K. Sakamoto, A. Enomoto, T. Yokoi, A. Suzuki, M. Inoue, K. Wakahara, Y. Hasegawa
2 . 発表標題 The Role of Meflin Expression in Fibroblasts During Development of Pulmonary Fibrosis
3 . 学会等名 American Thoracic Society 2020 International Conference (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 N. Omote, K. Sakamoto, Q. Li, J.C. Schupp, T. Adams, F. Ahangari, M. Chioccioli, N. Hashimoto, Y. Hasegawa, N. Kaminski
2 . 発表標題 Long Non-Coding RNA TINCR Is a Novel Regulator of Human Bronchial Epithelial Cell Differentiation
3 . 学会等名 American Thoracic Society 2020 International Conference (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 A. Suzuki, H. Sakaguchi, M. Ebina, A. Azuma, T. Ogura, Y. Taguchi, M. Suga, H. Takahashi, Y. Sugiyama, S. Kudoh, T. Nukiwa , S. Miyazawa, K. Sakamoto, Y. Kondoh
2 . 発表標題 Pirfenidone Delays the Prescription of Concomitant Drugs in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Post-Hoc Analysis of Japanese Phase III Clinical Trial
3 . 学会等名 American Thoracic Society 2020 International Conference (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Koji Sakamoto, Taiki Furukawa, Kensuke Kataoka, Yasuhiro Kondoh, Yoshinori Hasegawa
2 . 発表標題 Assessment of circulating mitochondrial DNA as a liquid biomarker in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis
3 . 学会等名 American Thoracic Society 2019 International Conference (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 N. Xylourgidis, K. Sakamoto, J. C. Schupp, T. Adams, G. Deluliis, N. Omote, N. Hashimoto, Y. Hasegawa, N. Kaminski
2 . 発表標題 Loss of lncRNA FENRR Induces Senescence in Adult Mouse Lungs
3 . 学会等名 American Thoracic Society 2019 International Conference (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 N. Omote, K. Sakamoto, Q. Li, J. C. Schupp, T. Adams, F. Ahangari, M. Chioccioli, N. Xylourgidis, G. Deluliis, N. Hashimoto, Y. Hasegawa, N. Kaminski
2 . 発表標題 TINCR, a Long Intergenic Noncoding RNA Decreased in IPF, Is a Novel Regulator of Airway Epithelial Cell Differentiation
3 . 学会等名 American Thoracic Society 2019 International Conference (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Koji Sakamoto
2 . 発表標題 Acute exacerbation of pleuroparenchymal fibroelastosis in patient status post hematopoietic stem cell transplantation
3 . 学会等名 23th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Koji Sakamoto
2. 発表標題 Assessment of Circulating Mitochondrial DNA as a Liquid Biomarker in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis
3. 学会等名 2019 ATS International Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A. Suzuki , K. Sakamoto , Y. Nakahara , A. Enomoto , J. Hino , A. Ando , M. Inoue , N. Omote , M. Kusaka , J. Fukihara , N. Hashimoto
2. 発表標題 Meflin-BMP3b Axis Is a Novel Anti-Fibrotic Pathway Against TGF- Induced Lung Fibrogenesis
3. 学会等名 American Thoracic Society 2022 International Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 K Sakamoto
2. 発表標題 Pathophysiological basis of Haemoptysis
3. 学会等名 25rd Congress of the APSR, Asian Pacific Society of Respirology (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

特発性肺線維症の病気の進行や急性増悪を予測できる 新規の血液指標 (ミトコンドリア DNA) を発見!
<https://research-er.jp/articles/view/91640>

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