

機関番号：12301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590893

研究課題名（和文）klotho遺伝子変異マウスを用いた、慢性閉塞性肺疾患の病態解明

研究課題名（英文）Investigation of molecular mechanism in the development of chronic obstructive pulmonary disease using klotho mutant mice.

## 研究代表者

須賀 達夫 (SUGA TATSUO)

群馬大学・医学部・講師

研究者番号：50334115

研究成果の概要（和文）：klotho 遺伝子変異マウスの石灰化病態には転写因子 Runx2 の発現増加が関与している。ヒト肺気腫ではElongation of long-chain fatty acids family member 6 の発現が増加している。肺線維化には、Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ による線維化促進と Notch シグナル経路を介した epithelial-mesenchymal transition の関与、が重要である。

研究成果の概要（英文）：In the klotho mutant mice, osteoblastic transcription factor Runx2 is upregulated in the calcification process. In human emphysema lung, expression of elongation of long-chain fatty acids family member 6 is increased. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  induces lung fibrosis in mice model. Epithelial-mesenchymal transition through Notch signal pathway plays an important role in fibrogenetic process in mice model and human interstitial pneumonias.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：呼吸器疾患の分子病態

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：klotho 遺伝子変異マウス、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、Elongation of long-chain fatty acids family member 6（Elovl6）、特発性間質性肺炎、線維化、Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ （HIF-1 $\alpha$ ）、epithelial-mesenchymal transition（EMT）、Notch 1

## 1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は世界の死亡原因の第4位であり、本疾患の有病率および死亡率は今後さらに高まるものと懸念されている。世界銀行と世界保健機関のスタディによれば、2020年には病気による世界的な経済的および社会的加重の第5位となることが予

測されており、本疾患は公衆衛生における世界的に重大な問題である。

したがって、COPDの発症メカニズムの解明と治療法の確立は急務である。

本研究はCOPDの病態形成の分子メカニズムを解明し、COPD治療の可能性を探ることを目的とする。

肺気腫は COPD の主要疾患であり、慢性呼吸不全の原因疾患として臨床的に極めて重要である。本疾患の病態はこれまで、①外来性肺傷害因子を除去するシステムの障害説、②肺胞を構成する蛋白を分解する酵素とその酵素を阻害する蛋白との不均衡説、などによって説明されてきた。しかし、これらの仮説では大部分の肺気腫患者の病態を具体的に説明することはできなかった。また、肺気腫の主たる原因は喫煙であるが、肺気腫は喫煙者の約 15%にしか生じないため、遺伝的背景の差、すなわち「喫煙感受性」の存在が想定されてきた。

これまでにいくつかの候補遺伝子が挙げられてきたが、これも十分には解明されたとはいえない。その原因の一つとして、優れた肺気腫モデル動物が存在しなかったということが挙げられる。

研究代表者はこれまでに、「老化モデルマウス *klotho* が肺気腫を自然発症すること」を明らかにした (Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. Kuro-o, M., Matsumura, Y., Suga, T., (他 13 名, 5 番目) *Nature*, 390: 45-51, 1997.) また *klotho* 遺伝子の機能解析を行い、本遺伝子が血管内皮細胞機能に保護的に働くこと (Klotho protein protects against endothelial dysfunction. Saito, Y., Yamagishi, T., Suga, T., (他 9 名, 6 番目) *Biochem Biophys Res Commun*, 248: 324-329, 1998.) を明らかにした。

肺における *klotho* 遺伝子の役割に関しては、本遺伝子ホモ欠損マウスが肺気腫を自然発症するだけでなく、寿命および肺を含めた臓器形態に明らかな異常を認めないヘテロ欠損マウスも、120 週齢になると肺気腫を自然発症することを発見し、本遺伝子が「肺の成熟と肺構造の維持に不可欠な役割を担っている」ことを明らかにした。

以上のように研究代表者は、「*klotho* マウスを新しい肺気腫モデル動物として位置づけた」(Disruption of the *klotho* gene causes pulmonary emphysema in mice: Defect in maintenance of pulmonary integrity during postnatal life. Suga, T., Kurabayashi, M., Sando, Y., (他 9 名, 1 番目) *Am J Respir Cell Mol Biol*, 22: 26-33, 2000.)。さらに、*klotho* 遺伝子ヘテロ欠損マウスはタバコ主流煙曝露によって気腫化を生じることを明らかにし、喫煙による肺傷害のメカニズムにおいて「*klotho* 遺伝子が喫煙感受性を決定する遺伝子」の一つである可能性を示した (The heterozygous *klotho* mice develop

pulmonary emphysema after exposure to cigarette smoke and intratracheal instillation of bleomycin. Maeno, Y., Suga, T., Sando, Y., (他 8 名, 2 番目) *Am J Respir Crit Care Med*, 159: A447, 1999.)。

*klotho* マウスは、肺気腫 (COPD) モデル動物として国内外で広く認知されている。以下に示す通り、数多くのレビューで紹介され、肺気腫を自然発症するユニークな遺伝子変異動物として位置づけられている。

- 1) Genetics of COPD. Molino, N.A. *Chest*, 125: 1929-40, 2004.
- 2) Chronic obstructive pulmonary disease \*3: Experimental animal models of pulmonary emphysema. Mahadeva, R. and Shapiro, S.D. *Thorax*, 57: 908-14, 2002.
- 3) Animal models of chronic obstructive pulmonary disease. Dawkins, P.A. and Stockley, R.A. *Thorax*, 56: 972-7, 2001.
- 4) Animal models for chronic obstructive pulmonary disease. Age of *klotho* and Marlboro mice. Shapiro, S.D. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 22: 4-7, 2000.

また、2001 年 4 月の第 41 回日本呼吸器学会では研究代表者がシンポジウム「肺気腫発症のメカニズムと遺伝的背景」で本マウスの COPD 研究における有用性を概説した。さらに、2001 年 9 月のイタリアにおける第 1 回 COPD 動物モデル学会 (First Siena Conference on Animal Models of COPD) では本邦から唯一の招待口演を行った。

本マウスは国内外から高い関心を寄せられており、こうしたユニークな動物モデルを用いた本研究は国内外から注目されている。

## 2. 研究の目的

(1) *klotho* 遺伝子変異マウスでみられる石灰化の分子メカニズムを解明すること。

*klotho* 遺伝子ホモ欠損マウスには石灰化病態 (メンケベルク型動脈硬化, 肺を含む異所性石灰化, 高 Ca 血症, 高リン血症) が認められる。本マウスにみられる肺気腫 (COPD) の病態メカニズムを、石灰化病態から解明していく、というアプローチも重要である。

本研究では転写因子 Runx2 に着目し、その役割を解析した。

(2) 肺気腫病態における脂質代謝の役割を解明すること。

肺胞上皮細胞における脂質合成や  $\beta$  酸化の調節異常が肺気腫の病態形成に与える影響を検討することにした。

本研究では脂肪酸伸張酵素である Elongation of long-chain fatty acids family member 6 (Elovl6) に着目し、肺

気腫病変における発現を解析した。

(3) 肺線維化のメカニズムを解明すること。肺の気腫化を理解するには、組織修復過程である肺の線維化病態の解明が重要である。

そこで、転写因子 Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) に着目し、線維化病態形成のメカニズムを解析した。

(4) 肺線維化のメカニズムを解明すること。

線維化メカニズムの一つとして、epithelial-mesenchymal transition (EMT) に注目した。Notch シグナルが肺の線維化病態において果たす役割を解析した。

### 3. 研究の方法

(1) klotho 遺伝子変異マウスでみられる石灰化における転写因子 Runx2 の役割の解析。  
①klotho 遺伝子ホモ欠損マウスの大動脈をホルマリン固定して、薄切切片を作製した。抗 Runx2 に対する抗体で免疫組織染色を行い、その発現を検討した。

②大動脈から mRNA を抽出、RT-PCR 法により Runx2 mRNA 発現を正常マウスと比較検討した。

(2) 肺気腫病態における脂肪酸伸張酵素 Elongation of long-chain fatty acids family member 6 (Elovl6) の役割の解析。

ヒト手術検体を用いて正常肺と気腫肺における Elovl6 の発現を解析した。肺はホルマリン固定後に薄切切片を作製し、抗 Elovl6 抗体を用いて免疫組織染色を行った。

(3) 肺線維化病態形成における、転写因子 Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) の役割の解析。

①Bleomycin (BLM) を 8 週齢 C57BL/6 マウスに経気道的に注入し、肺線維症モデルを作製した。マウスは BLM 注入後 1、3、7、14、21 日後に屠殺し、肺線維症の経時的モデルとした。右肺はホルマリン固定し、標本を薄切し、抗 HIF-1 $\alpha$  抗体と抗 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 抗体で免疫染色した。左肺は凍結し RNA を抽出した。RT-PCR 法を用いて、HIF-1 $\alpha$ 、PAI-1、TGF- $\beta$  1、procollagen 1 および 3、の RNA 発現を解析した。

同様に BLM 注入モデルを作製、BLM 注入後 1、3、7、14、21 日後に気管支肺胞洗浄を行い、洗浄液 (BALF) 中の活性型 PAI-1 濃度を測定した。BALF 中のマクロファージは回収し RNA を抽出、RT-PCR 法を用いて HIF-1 $\alpha$  および PAI-1 mRNA 発現を検討した。

②マウス肺胞マクロファージの cell line

(MH-S cells) およびマウス気管支肺胞洗浄により回収されたマクロファージ (primary alveolar macrophage) を培養した。これを TGF- $\beta$  1 で刺激し、2、6、12、24 時間後に細胞と培養上清を回収した。細胞からは RNA を抽出し HIF-1 $\alpha$  の発現を real-time PCR を用いて解析した。また蛋白を抽出し、Western blot 法を用いて HIF-1 $\alpha$  蛋白の発現を検討した。さらに、回収した培養上清を用いて、活性型 PAI-1 濃度を ELISA により測定した。

(4) 肺線維化病態形成における、epithelial-mesenchymal transition (EMT) と Notch シグナルの役割の解析。

①Bleomycin (BLM) を 8 週齢 Wistar ラットに経気道的に注入し、肺線維症モデルを作製した。ラットは BLM 注入後 1、3、7、14、28 日後に屠殺し、経時的モデルとした。肺はホルマリン固定後薄切し、抗 Notch 1 抗体、抗 Smooth muscle  $\alpha$ -actin (SMA) 抗体、を用いて免疫蛍光染色を行った。

同時に肺から RNA を抽出し、real-time PCR 法を用いて、Notch 1 mRNA および間葉系マーカーである SMA mRNA、上皮系マーカーである E-cadherin mRNA、の発現を解析した。

②ヒト肺生検検体を用いて、Notch 1 の発現を検討した。検体としては、正常肺、線維化肺として Non-specific interstitial pneumonia (NSIP)、Usual interstitial pneumonia (UIP)、を用いた。ホルマリン固定後薄切切片を作製し、抗 Notch 1 抗体および抗 SMA 抗体を用いて免疫組織染色を行った。

### 4. 研究成果

(1) klotho 遺伝子変異マウスでみられる石灰化における転写因子 Runx2 の役割の解析。

①免疫組織学的解析では、klotho 遺伝子ホモ欠損マウス大動脈の中膜石灰化部位に一致して、転写因子 Runx2 の発現増加を認めた。

②klotho 遺伝子変異マウスの大動脈では、Runx2 mRNA の発現が増加していた。

klotho 遺伝子ホモ欠損マウスには石灰化を伴う肺気腫とメンケベルク型動脈硬化がみられ、肺気腫 (COPD) 病態形成と動脈硬化および石灰化病態との共通した分子メカニズムの存在が推定されている。

klotho 遺伝子は、骨細胞から産生・分泌される増殖因子 FGF-23 の受容体の機能を修飾することが明らかとなっている (Urakawa I, et al. Nature. 2006; 444: 770-4, Imura A et al. alpha-klotho as a regulator of calcium homeostasis. Science. 2007 316(5831): 1615-8, Kurosu H et al.

Regulation of FGF-23 by klotho. J Biol Chem. 281: 6120-6123)。FGF-23 は骨細胞で産生され、vitamin D の活性化に必須な  $1\alpha, 25(\text{OH})\text{ase}$  の活性化を抑制して vitamin D の活性化を抑制することにより、リンの再吸収を抑制する。klotho は FGF 受容体 type 1、type 2 および type 3 と複合体を形成することによって FGF-23 と FGF 受容体との結合親和性を高め、FGF-23 のシグナリングを促進する機能を有する。klotho 欠損マウスの表現型（動脈硬化、異所性石灰化、高 Ca 血症、高リン血症）は、FGF-23 欠損マウス (Fgf23<sup>-/-</sup>) や vitamin D シグナリングの過剰マウスにも認められ、ことに Fgf23<sup>-/-</sup> では COPD が認められる (Razzaque MS et al. FASEB J. 2006; 20(6): 720-2)。これらの事実から、klotho 変異マウスに観察される肺気腫 (COPD) は、高リン血症や vitamin D シグナルの異常によって生じる、という推測が成立する。

我々のこれまでの解析の結果、培養線維芽細胞をリン 2.2 mmol/L の高リン状態で培養し遺伝子発現の変化をみると、転写因子 Runx2 の発現亢進がみられること、さらに Runx2 が TGF- $\beta$  シグナリングを抑制すること、が明らかとなっている。さらに Runx2 が異所性石灰化を促進するという報告があることから、転写因子 Runx2 が klotho 変異マウスにみられる肺気腫 (COPD) の形成に重要な役割を果たしているものとして注目した。

本研究により、klotho 遺伝子ホモ欠損マウスの大動脈中膜石灰化部位に一致して、骨・軟骨分化を誘導する転写因子 Runx2 の発現増加がみられ、Runx2 mRNA の発現増加が確認された。この事実を踏まえ、今後、「高リン血症→Runx2 の発現亢進→アポトーシスの亢進→肺気腫 (COPD) の形成」、あるいは「高リン血症→Runx2 の発現亢進→TGF  $\beta$  シグナリングの阻害→線維化 (組織修復) の阻害→肺気腫 (COPD) の形成」というメカニズムの検証を行っていく必要性が明確となった。

(2) 肺気腫病態における脂肪酸伸張酵素 Elongation of long-chain fatty acids family member 6 (Elovl6) の役割の解析。

ヒト正常肺では、II 型肺胞上皮細胞と肺胞マクロファージに Elovl6 の発現が認められた。肺気腫においては肺胞マクロファージにおける Elovl6 の発現が増加していた。

我々はこれまでに、klotho 遺伝子変異マウスでは II 型肺胞上皮細胞のアポトーシスがみられ、肺胞上皮細胞の機能異常が肺気腫の病態形成に重要な役割を果たしている可能性を指摘した。これまで、II 型肺胞上皮細胞

のアポトーシスや増殖を制御する中心的なメカニズムとして、酸化ストレスの産生系・消去系の不均衡が報告されてきた。最近の研究では、II 型肺胞上皮細胞が分泌するサーファクタント蛋白は、界面活性物質として肺胞表面を被覆し肺胞の虚脱を防ぐだけでなく、酸化ストレス消去系としての機能を有することが指摘されている。サーファクタント蛋白は 90% が脂質、10% が蛋白で構成され、脂質の構成成分としては、パルミチン酸、コリン、グリセロール 3 リン酸、が重要である。

本研究では肺における脂質代謝に着目し、肺胞上皮細胞における脂質合成や  $\beta$  酸化の調節異常が肺気腫の病態形成に与える影響を検討することとし、Elongation of long-chain fatty acids family member 6 (Elovl6) という脂肪酸伸長酵素に着目した。Elovl6 は細胞内の小胞体に存在し、炭素数 12~16 の飽和および一価不飽和脂肪酸の伸長活性を有し、脂質の合成に関わる。

本研究により、正常の肺組織では II 型肺胞上皮細胞とマクロファージに Elovl6 の発現が見られ、肺気腫ではその発現が増加していることが明らかとなった。気腫病態における Elovl6 の発現増加は、脂質代謝異常に対する代償的反応である可能性があり、今後さらに本酵素が気腫病態形成に果たす役割を検討していく必要性が明らかとなった。

(3) 肺線維化病態形成における、転写因子 Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) の役割の解析。

①BLM 注入 3 日後のマウス肺では、HIF-1 $\alpha$  の発現が認められた。7 日後では炎症細胞浸潤が増加し、そのほとんどの細胞で HIF-1 $\alpha$  が陽性であった。同じく 7 日後のマウス肺では、PAI-1 陽性細胞が増加していた。HIF-1 $\alpha$  陽性細胞と PAI-1 陽性細胞はともに肺胞マクロファージに特異的な mac3 が陽性であり、肺胞マクロファージであることが確認された。

HIF-1 $\alpha$ 、PAI-1、TGF- $\beta$  1 の RNA 発現を解析すると、BLM 注入 7~21 日後で PAI-1、TGF- $\beta$  1 mRNA の発現が増加していた。同様に、procollagen 1 および 3 の RNA 発現も、BLM 注入 7 日後から増加していた。

BALF 中の活性型 PAI-1 蛋白は、BLM 注入 7 日後に著明に増加していた。14 日後では減少したが、21 日後まで同レベルを維持していた。

BALF 中のマクロファージの mRNA 発現を解析すると、PAI-1 mRNA 発現はコントロール群と比較し BLM 注入 7 日後および 14 日後で有意に増加していたが、HIF-1 $\alpha$  mRNA 発現には明らかな差を認めなかった。

②MH-S cells を TGF- $\beta$ 1 で刺激し、mRNA 発現を解析すると、PAI-1 の発現は有意に増加した。しかし、HIF-1 $\alpha$  の発現に有意な変化は認めなかった。primary alveolar macrophage を用いた解析でも、TGF- $\beta$ 1 刺激は PAI-1 mRNA 発現を有意に増加させたが、HIF-1 $\alpha$  mRNA 発現には影響を与えなかった。

HIF-1 $\alpha$  蛋白濃度は TGF- $\beta$ 1 刺激 2 時間後から増加し、6 時間後に最大となった。

培養上清中の活性型 PAI-1 濃度は、TGF- $\beta$ 1 刺激により著明に増加した。

肺気腫は肺傷害に対する組織修復の機能不全であるという捉え方がある。線維化病態の分子メカニズムを明らかにすることによって、気腫化のメカニズムを解明することが可能となる。すなわち、気腫化と線維化双方の病態形成メカニズムを常に考慮する研究態度が必要である。

PAI-1 は肺の線維化に重要な役割を果たしていることが知られており、PAI-1 過剰発現トランスジェニックマウスでは BLM による肺線維化が重篤になることが示されている (Eitzman DT et al. J Clin Invest. 1996; 97(1) : 232-7, Hattori N et al. J Clin Invest. 2000; 106(11): 1341-50)。本研究により、肺胞マクロファージにおいては、TGF- $\beta$ 1 は HIF-1 $\alpha$  依存性に PAI-1 発現を誘導していることが明らかとなり、肺線維化病態に HIF-1 $\alpha$  が重要な役割を演じていることが示された。今後の展望として、特発性肺線維症などのヒト線維化肺においても HIF-1 $\alpha$  が同様に機能しているのか、さらに肺胞マクロファージ特異的に HIF-1 $\alpha$  をノックアウトしたマウスを作製し、線維化病態がどのように修飾されるか、を検討する必要がある。

(4) 肺線維化病態形成における、epithelial-mesenchymal transition (EMT) と Notch シグナルの役割の解析。

①BLM 肺線維症モデルラットを作製した。BLM 注入前の肺では、Notch 1 と SMA は血管平滑筋細胞に発現していた。正常な肺胞上皮細胞には Notch 1 の発現はみられなかった。BLM 注入 1 日後では、肺胞上皮細胞に Notch 1 の発現を認めたが、SMA は発現していなかった。7、14 日後では、肺胞構造の改変と間質細胞の増加をみた。この時期には相当数の Notch 1 陽性細胞が SMA も発現していた。28 日後には肺胞構造の改変はさらに進行していたが、Notch 1・SMA 陽性細胞は減少していた。

real-time PCR 法を用いて、Notch 1 mRNA および間葉系マーカーである SMA mRNA、上皮系マーカーである E-cadherin mRNA、の発現

を経時的な解析すると、Notch 1 mRNA は BLM 注入 1 日後に 2.3 倍、SMA mRNA は 14 日後に 2.9 倍、とそれぞれ最も発現が増加していた。一方、E-cadherin mRNA の発現は BLM 注入とともにすみやかに減少した。これらの結果から、Notch1 は BLM 刺激に反応してまず肺胞上皮細胞に発現誘導され、その表現型を肺胞間質細胞を筋線維芽細胞へと誘導する役割を果たしていることが明らかとなった。

②ヒト肺生検検体においては、NSIP および UIP 双方の線維化巣において、Notch 1 が強陽性となる細胞集塊が認められた。これらの細胞は同時に SMA も陽性であった。一方、正常肺組織では Notch 1 は気管支上皮細胞のみに、SMA は気管支壁にのみ陽性であった。これらの結果から、Notch 1 はヒト特発性間質性肺炎症例の線維化課程において筋線維芽細胞に誘導されることが明らかとなった。

本研究により、BLM 肺線維症モデルラットにみられる肺線維化のメカニズムとして epithelial-mesenchymal transition (EMT) が重要であることが明らかとなった。同時に、ヒト間質性肺炎 (NSIP、UIP) 組織においても SMA 陽性細胞が同時に Notch 1 を発現している所見が示された。Notch 1 は EMT による筋線維化細胞分化を介して肺線維化関与していることが明らかとなった。

今後の課題として、肺気腫 (COPD) 病態における Notch 1 の機能を、klotho 遺伝子変異マウスで解析する必要がある。具体的には、klotho 遺伝子ヘテロ欠損マウスにタバコ主流煙暴露を行い、肺気腫の形成過程で Notch 1 および SMA の発現がどのように変化するかを正常マウスと比較して経時的に解析する。さらに、ヒト肺気腫 (COPD) 組織の破壊が進行していない正常に近い部分における Notch 1 の発現パターンを正常肺と比較することも重要である。これらの課題が明確となった。

## 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 4 件)

- ① Manabu Ueno, Toshitaka Maeno, Miyuki Nomura, Kana Aoyagi-Ikeda, Hiroki Matsui, Kenichiro Hara, Toru Tanaka, Tatsuya Iso, Tatsuo Suga, and Masahiko Kurabayashi  
Hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$  mediates TGF- $\beta$  -induced PAI-1 production in alveolar macrophages in pulmonary fibrosis.  
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,

査読あり, Epub ahead of print, 2011.

- ② Kana Aoyagi-Ikeda, Toshitaka Maeno, Hiroki Matsui, Manabu Ueno, Kenichiro Hara, Yasuhiro Aoki, Fumiaki Aoki, Takehisa Shimizu, Hiroshi Doi, Keiko Kawai-Kowase, Tatsuya Iso, Tatsuo Suga, Masashi Arai, and Masahiko Kurabayashi  
Notch induces myofibroblast differentiation of alveolar epithelial cells via transforming growth factor- $\beta$ -smad3 pathway. Am J Respir Cell Mol Biol, 査読あり, Epub ahead of print, 2010.
- ③ Yasuhiro Aoki, Toshitaka Maeno, Kana Aoyagi-Ikeda, Manabu Ueno, Fumiaki Aoki, Nozomi Aoki, Junichi Nakagawa, Yoshichika Sando, Yuji Shimizu, Tatsuo Suga, Masashi Arai, and Masahiko Kurabayashi  
Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand, suppresses bleomycin-induced acute lung injury and fibrosis. Respiration, 査読あり, Vol.77, No.3, 2009, pp.311-319.
- ④ Yuji Shimizu, Kenji Matsumoto, Yoshimichi Okayama, Sakai Kentaro, Toshitaka Maeno, Tatsuo Suga, Toru Miura, Shinji Takai, Masahiko Kurabayashi, and Hirohisa Saito  
Interleukin-3 does not affect the differentiation of mast cells derived from human bone marrow progenitors. Immunol Invest, 査読あり, Vol.37, No.1, 2008, pp.1-17.

[学会発表] (計 3 件)

- ① 池田香菜、前野敏孝、上野学、濱口重人、磯部全、原健一郎、青木康弘、青木史暁、青木望、磯達也、須賀達夫、倉林正彦  
線維化における Notch シグナル経路の役割、第 48 回日本呼吸器学会総会、2008. 6. 15、神戸国際展示場 (神戸市)
- ② 上野学、前野敏孝、野村みゆき、青柳香奈、濱口重人、磯部全、原健一郎、青木康弘、青木史暁、青木望、須賀達夫、倉林正彦  
肺線維化における HIF1- $\alpha$  の役割、第 48 回日本呼吸器学会総会、2008. 6. 15、神戸国際展示場 (神戸市)
- ③ Manabu Ueno, Toshitaka Maeno, Miyuki Nomura, Kana Aoyagi, Shigeto Hamaguchi,

Zen Isobe, Kenichiro Hara, Yasuhiro Aoki, Fumiaki Aoki, Nozomi Aoki, Tatsuo Suga, Masahiko Kurabayashi  
Role of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in the pathogenesis of pulmonary fibrosis, 2008 ATS International Conference, 2008. 5. 16, シェラトンセンタートロントホテル (トロント、カナダ)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

須賀 達夫 (SUGA TATSUO)

群馬大学・医学部・講師

研究者番号 : 5 0 3 3 4 1 1 5

### (2) 研究分担者

倉林 正彦 (KURABAYASHI MASAHIKO)

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号 : 0 0 2 1 5 0 4 7