

令和 6 年 9 月 26 日現在

機関番号：12602
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2020～2023
課題番号：20H03687
研究課題名（和文）肺線維症責任遺伝子同定と疾患由来iPS細胞分化肺細胞による細胞死と線維化の関連性

研究課題名（英文）Identification of the gene responsible for pulmonary fibrosis, and exploration about the association between cell death and fibrosis through the disease-derived iPS cell-differentiated lung cells

研究代表者

瀬戸口 靖弘（Setoguchi, Yasuhiro）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・特任教授

研究者番号：90206649

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 8,500,000円

研究成果の概要（和文）：家族性間質性肺疾患の起因を探ることを目的として同定したサーファクタント蛋白A遺伝子とC遺伝子（SFTPA1/A2, SFTPC）変異で肺胞II型上皮細胞に起こった小胞体ストレスは、遺伝子によりネクロトーシスとアポトーシスと異なる2つ細胞死を誘導することを明らかにした。小胞体ストレス定量化システム作成により遺伝子変異によってストレス程度が異なり、臨床病態へ影響する可能性も見いだした。また、各症例の末梢血から作成したiPS細胞由来の肺上皮細胞を使って肺生検で得られた細胞を使用せずに解析できる可能性を示した。小胞体ストレス定量化と疾患由来iPS細胞は治療薬の開発に役立つ可能性がある

研究成果の学術的意義や社会的意義

ER stressの定量化システムによってSFTPA1/A2, SFTPCの変異によってER stressの違いがあることを明らかにし、ER stressによる細胞死の種類が異なることは新規の知見である。肺線維症においてER stressは遺伝子変異にかかわらず認められることも考え合わせるとER stressの定量化は、治療候補薬物の大規模スクリーニングへの応用が可能となる。また、患者由来iPS細胞からの各種肺細胞への分化誘導が可能となり線維化発症の機序解明だけでなくER stress定量化システムとの併用で間質性肺疾患のprecision medicine構築も可能となる意義がある。

研究成果の概要（英文）：To investigate the causes of familial interstitial lung disease, we identified the surfactant protein A (SFTPA) and C (SFTPC) genes. We found that mutations in these genes induce two different types of cell death, necroptosis and apoptosis, in type II alveolar epithelial cells. By developing a system to quantify ER stress, we discovered that the level of stress varies according to genetic mutations and that this can affect clinical pathology. In addition, the study showed that lung epithelial cells derived from iPS cells created from the peripheral blood of each patient have the potential to be analysed as an alternative to cells obtained from lung biopsies. It may be useful for the development of therapeutic drugs to quantify ER stress and disease-derived iPS cells.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：家族性間質性肺炎 サーマクタント 遺伝子 エクソーム解析 小胞体ストレス 細胞死 iPS細胞 肺胞II型表皮細胞

1. 研究開始当初の背景

線維性間質性肺炎、特に特発性線維症は、予後不良であるにもかかわらず発症要因 については未だ十分に明らかになっていない。線維化経路の末端においては TGF- β 、PDGF 等の複数の線維性サイトカインの関与は多くの間質性肺炎で共通の事象である。この線維化経路の末端に作用する 2 種類の抗線維化薬が開発され臨床に用いられ肺活量低下の抑制に一定の効果は認められているが予後の改善にまでは至っていない。これは線維化経路の末端は、多くのサイトカインが複合的に絡みあっていることが原因の一つと考えられる。このため線維化経路の上流、特に起因の探索のために、遺伝的素因の関与を糸口に研究がなされ、家族性(母子)間質性肺炎で肺胞 II 型上皮細胞から分泌される surfactant protein C (SP-C) の遺伝子 SFTPC の exon4 欠失(c.460+1G A : exon4)が原因として同定され (N Engl J Med 344:573-579,2001)、その後、我々を含め 60 以上の SFTPC の変異が同定された。その多くは、SP-C 前駆蛋白の C 末側の BRICHOS domain に集中している。BRICHOS domain の変異については exon4 変異以外で p.Leu188Gln(L188Q)変異で肺胞 II 型上皮細胞質内の変異 SP-C 前駆蛋白の蓄積、小胞体(Endoplasmic reticulum: ER)への蓄積を認め小胞体ストレスが誘導され肺胞 II 型上皮細胞の apoptosis が起こっていること、また SFTPC-KO マウスでは肺線維化は通常では起こらないことから SFTPC の変異が肺胞 II 型上皮細胞に toxic gain of function をもたらし肺線維化に起因していると推測されるようになってきている (Am J Respir Cell Mol Biol 44:404-414,2011)。我々は、SP-C 以外の肺サーファクタント蛋白である SP-A の遺伝子 SFTPA1 の変異 (p.Try208His) を常染色体劣性遺伝形式の家族性間質性肺炎で同定した。In vitro 遺伝子導入実験とゲノム編集技術を用いて同変異を有するモデルマウスを作成し、肺胞 II 型上皮細胞で SP-C のような BRICHOS domain が存在しないにも関わらず、ER ストレスが起こることまた、SFTPA1 ホモ接合体変異の ER ストレスを介する細胞死現象は、apoptosis でなく necroptosis が起こり肺線維化が進行することを初めて突き止めた (J Exp Med 2019, 216:2724- 2735)。海外からの SFTPA1/A2 の変異は、全てヘテロ接合体であり、ER ストレスも報告されていない。我々の報告した SFTPA1 変異(p.Try208His, ホモ接合体)に限られた事象なのか疑問が残る。このようにガス交換の場である肺胞腔の恒常性の維持に重要な役割を演じているサーファクタントとその構成蛋白質産生を行う肺胞 II 型上皮細胞において SFTPA1,A2 また SFTPC BRICHOS domain は、変異の種類に関わらず ER ストレスは同程度に誘導されるのか、また SFTPA1/A2 については本邦においてヘテロ接合体でも肺線維症を発症しているのか、また ER ストレスを起こすのか解明されていない。また SFTPA1 変異 (p.Try208His) の肺線維化を誘導するのか調べるためにモデルマウスを作成したが時間と労力を要した。これを解決する方法として iPS 細胞に着目し、遺伝子変異を有する症例の末梢血から iPS を樹立し、本研究の分担者 後藤博士らが、開発した iPS 細胞から気道上皮細胞、肺胞 II 型、I 型上皮細胞への分化法 (Nat Method 2017, Stem Cell Rep 2019) を応用して疾患特異的肺上皮細胞誘導が可能か、またその解析を試みる。

2. 研究の目的

1) 家族性間質性肺炎（肺線維症）で最初に同定した SFTPA1 変異(p.Tyr208His)は、常染色体劣性遺伝形式をとったが欧米からの肺線維症報告(Hum Mol Genetics 2016)では、常染色体優性遺伝形式を取り SFTPA1 ヘテロ接合体変異である。ヘテロ接合体の SFTPA1 変異、SFTPA2 変異も本邦にも存在するのか。2) SFTPA1/A2、SFTPC BRICHOS 変異について変異の種類が異なった場合、ER ストレスは、起こるのか、またその程度について相違があるのか調査解析し、臨床との対比を試みる。3) SFTPA1/A2、SFTPC BRICHOS domain のヘテロ接合体変異においてネクロトーシスの有無を明らかにする。4) 間質性肺炎（肺線維症）疾患からの末梢血由来 iPS 細胞の樹立と肺構成細胞への分化誘導の可能性を調べて機能解析を試みる

3. 研究の方法

対象：本研究はヘルシンキ宣言に基づき施設内倫理委員会の承認を受け、承諾は説明後書面でなされた。承諾の得られた家族性間質性肺炎 48 名において匿名化後、末梢血単核球を DNA 抽出用と iPS 細胞作成用にわけ、保存。抽出 DNA は、次世代シーケンサー(NGS)にて全エクソーム解析を行い、variant allele 頻度 < 0.1%、in silico 解析で病的変異を同定する。変異遺伝子の発現解析：変異蛋白の病的変異については、tag を付加した変異 cDNA 作成後サイトメガロウイルスプロモーターで drive する発現ベクターを作成、A549 細胞 HEC293 細胞株へ transfection し その変異蛋白の発現を western blotting で評価する。小胞体ストレス定量化リポーターベクターは、Unfolding protein response(UPR)のシグナルの 1 つ XBP1 のスプライス機構を利用し作成する。Bulk RNA-seq は、診断のために肺生検されたホルマリン固定パラフィンブロックより薄切し RNA 抽出を行い、NGS で解析。特に SFTPC, SFTPA1/A2 遺伝子の病的変異のあった検体について末梢血から iPS の樹立を京都大学 iPS 研究所との共同研究で行い、肺オルガノイドを作成し、肺上皮細胞の発現解析を行う。

4. 研究成果

全エクソーム解析結果

末梢血単核球からのエクソーム解析は成人発症家族性間質性肺炎 48 症例で実施し、20 種類の病的変異が同定された。SFTPA1/A2 では表に示す様に 6 種類の病的変異が明らかになった。SFTPA1 の Y208H は、本研究の契機となった症例でホモ接合体である。本研究においては、SFTPA1/A2 の変異は、いずれもヘテロ

接合体で欧州からの報告と同様の遺伝形式をとっていた。SFTPA1/A2 遺伝子の全ての変異が C 末側の CRD(carbohydrate recognition domain)に存在した。他のサーファクタント関連遺伝子では、SFTPC については、成人発症の間質性肺炎で 1 種類の変異、ATP-binding cassette transporter A3(ABC-A3)では、2 種類の biallelic 変異、テロメア関連遺伝

SFTPA1/A2の病的変異

Gene	Mutation	Polyphen2	Mode of inheritance	No of Pt
SFTPA1	p.Tyr208His (Y208H)	1.0	AR	3
	p.Val178Met (V178M)	1.0	AD	2
SFTPA2	p.Val178Met (V178M)	1.0	AD	1
	p.Thr209Pro (T209P)	1.0	AD	2
	p.Arg242Gln (R242Q)	1.0	AD	1
	p.Gly231Glu (G231E)	1.0	AD	1

子では、TERT は 5 種類、RTEL1 は 3 種類、PARN は 2 種類で、TERT の割合が高いことは既報の通りであった。接着因子関連遺伝子では DSP が 1 種類の変異が同定され、いずれもヘテロ接合体変異であった。

変異蛋白分泌と細胞内局在:SFTPA1/A2 変異 6 種類とも expression ベクターを用いた in vitro 遺伝子導入実験より変異蛋白は細胞外への分泌は確認できなかった。しかし、変異蛋白は、小胞体と colocalization していた。また、症例の生検肺組織の免疫組織染色では細胞内に染色顆粒を認め、Bulk RNA seq においては発現も認めた。SFTPC 変異については、全て BRICHOS domain 変異であるが SFTPA1/A2 と同様 小胞体と colocalization しているが一部はラメラ体への colocalization も認めた。

小胞体ストレス:SFTPA1/SFTPA2, SFTPC

(BRICHOS domain 変異)では、全てが小胞体ストレスを誘導していた。これは、UPR セン

サー蛋白、シグナル蛋白の発現から確認された。SFTPA1(p.Try208His)について間質性肺炎発症は、ホモ接合体だけであったが、他の 5 種類の変異はヘテロ接合体で間質性肺炎をお

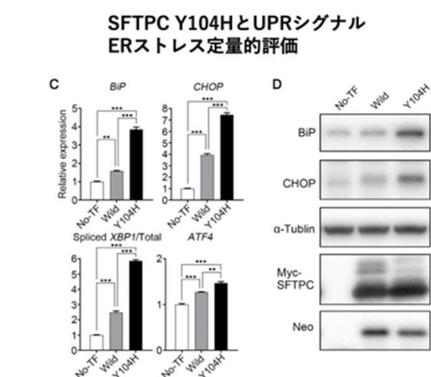
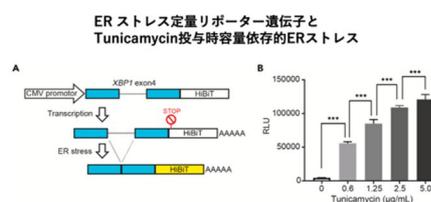
こし、いずれも ER ストレスを誘導していた。遺伝子変異によってすべてが同程度の小胞体ストレスをおこすのかそうでないのかという問い

に対して ER ストレスの定量化を試みた UPR シグナル蛋白 XBP-1 は、スプライシングされシグナル伝達が行われることを応用してリポーター遺伝子と組み合わせ小胞体ストレスの定量化システムを作成した。これは、ER ストレスを誘導する tunicamycin を使った用量反応試験でも機能する

ことが確かめられ、各変異遺伝子とともに co-transfection すると ER ストレスは定量化できまた変異によって大きく異なることが観察された(投稿中)。このシステムを使い、SFTPC 変異を有する細胞で小胞体ストレスを抑制する薬物のスクリーニングにおいて

Cryptotanshinone という線維化抑制候補薬物の同定にも成功した(iScience)。線維化肺の transcriptome 解析: SFTPA1/A2, SFTPC BRICHOS 変異いずれも小胞体ストレスが確認された。我々の先行研究で報告した SFTPA1(p.Try208His)のホモ接合体変異で necroptosis が起こっていたことからヘテロ接合体変異でも同じように誘導されるのか症例肺生検組織検体からの RNA-seq を行い比較検討した。Necroptosis の起因分子 RIP3K の発現が

SFTPA1/A2 では高まっていたが SFTPC では観察されなかった。SFTPA1/A2 変異では、肺癌を合併することが多く、本研究の症例でも肺腺癌を認めていた。最近、RIP3K の発現と肺癌の悪性度との関連も報告されている。また、本研究の肺癌合併 SFTPA1 変異症例正常部分から間質性肺炎部分を通過して癌の組織にいたる連続的な RNA-seq を行ってみる



ことが確かめられ、各変異遺伝子とともに co-transfection すると ER ストレスは定量化できまた変異によって大きく異なることが観察された(投稿中)。このシステムを使い、SFTPC 変異を有する細胞で小胞体ストレスを抑制する薬物のスクリーニングにおいて

Cryptotanshinone という線維化抑制候補薬物の同定にも成功した(iScience)。線維化肺の transcriptome 解析: SFTPA1/A2, SFTPC BRICHOS 変異いずれも小胞体ストレスが確認された。我々の先行研究で報告した SFTPA1(p.Try208His)のホモ接合体変異で necroptosis が起こっていたことからヘテロ接合体変異でも同じように誘導されるのか症例肺生検組織検体からの RNA-seq を行い比較検討した。Necroptosis の起因分子 RIP3K の発現が

SFTPA1/A2 では高まっていたが SFTPC では観察されなかった。SFTPA1/A2 変異では、肺癌を合併することが多く、本研究の症例でも肺腺癌を認めていた。最近、RIP3K の発現と肺癌の悪性度との関連も報告されている。また、本研究の肺癌合併 SFTPA1 変異症例正常部分から間質性肺炎部分を通過して癌の組織にいたる連続的な RNA-seq を行ってみる

SFTPA1/A2 では高まっていたが SFTPC では観察されなかった。SFTPA1/A2 変異では、肺癌を合併することが多く、本研究の症例でも肺腺癌を認めていた。最近、RIP3K の発現と肺癌の悪性度との関連も報告されている。また、本研究の肺癌合併 SFTPA1 変異症例正常部分から間質性肺炎部分を通過して癌の組織にいたる連続的な RNA-seq を行ってみる

SFTPA1/A2 では高まっていたが SFTPC では観察されなかった。SFTPA1/A2 変異では、肺癌を合併することが多く、本研究の症例でも肺腺癌を認めていた。最近、RIP3K の発現と肺癌の悪性度との関連も報告されている。また、本研究の肺癌合併 SFTPA1 変異症例正常部分から間質性肺炎部分を通過して癌の組織にいたる連続的な RNA-seq を行ってみる

SFTPA1/A2 では高まっていたが SFTPC では観察されなかった。SFTPA1/A2 変異では、肺癌を合併することが多く、本研究の症例でも肺腺癌を認めていた。最近、RIP3K の発現と肺癌の悪性度との関連も報告されている。また、本研究の肺癌合併 SFTPA1 変異症例正常部分から間質性肺炎部分を通過して癌の組織にいたる連続的な RNA-seq を行ってみる

と肺サーファクタント蛋白の転写制御を行っている NKX2.1 の発現が肺癌の部分に近接するほど低下して癌の部分では消失していた。臨床に於いて肺腺癌で NKX2.1 の欠失が予後不良と関連していること、また RIP3K 発現が高いことを考えると間質性肺炎に於ける肺癌の成立に迫れるかもしれない。この点については、今後詳細な観察検討が必要かもしれない。

患者末梢血 iPS 細胞由来肺胞 II 型上皮細胞の樹立と

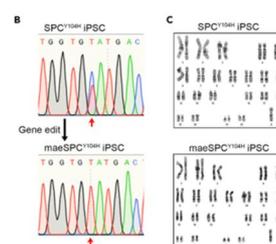
transcriptome 解析 : SFTPA1/A2 と SFTPC2 例ずつ末梢血

単核球から iPS 細胞を樹立した (京都大学 iPS 研究所共同研究)。iPS 細胞は、遺伝子変異を有する疾患肺症例と遺伝子変異を修復した 2 種類を樹立できた (図)。SFTPA1/A2 については増殖がおそく肺オルガノイド形成に時間を要し継続中である。一方 SFTPC (V102G, Y104H) については

2 種類の変異について肺オルガノイド形成、肺胞 II 型上皮細胞への分化にも成功し、薬物スクリーニング試験にも使用可能であることを確認した。SFTPC Y104H については、ER ストレス抑制薬物スクリーニングに用い線維化抑制候補 Cryptothansione を同定した。一方、肺胞 II 型上皮細胞内の各遺伝子の発現プロファイルを調べると、in vitro 遺伝子導入細胞、肺生検組織と異なる部分

もあり、このような相違が出現する原因についてはまだ詳細な研究が必要である。総括 : 本研究で以下の点を明らかにした。1) サーファクタント関連遺伝子 SFTPA1/A2, SFTPC BRICHOS は、変異によって ER ストレスが異なり肺線維症発症年齢への影響を与え、細胞死へのシグナルも異なる可能性を明らかにした (海外学術誌へ投稿中)。2) 開発した ER ストレス定量化システムは、薬物スクリーニングへの応用が期待されることを ER ストレス関連の肺線維化抑制候補薬物を同定することで示した (海外学術誌 iScience 2023 年発表)。3) 患者末梢血由来 iPS 樹立と iPS 細胞由来疾患肺オルガノイド作成に成功した。このことから患者生検組織や擬似的細胞株を用いずに病態や薬物反応性をみることも可能となった (海外学術誌 iScience 2023 年発表)。

SFTPCY108H患者由来 iPS細胞樹立



SFTPCY108H由来iPS細胞より分化させた肺胞上皮細胞のtranscriptome結果

A HALLMARK gene sets upregulated in SPC^{Y108H}-AEC

Gene set	NES	NOM P-value	FDR q-value
INTERFERON GAMMA RESPONSE	1.95	0.000	0.001
INTERFERON ALPHA RESPONSE	1.95	0.000	0.000
TNFA SIGNALING VIA NFKB	1.89	0.000	0.001
COMPLEMENT	1.78	0.000	0.004
EPITHELIAL MESENCHYMAL TRANSITION	1.75	0.000	0.005
INFLAMMATORY RESPONSE	1.70	0.001	0.008
COAGULATION	1.65	0.004	0.013
HYPOXIA	1.60	0.000	0.021
WAVE SIGNALING UP	1.51	0.004	0.042
UV RESPONSE DN	1.49	0.004	0.047
PI3K PATHWAY	1.47	0.003	0.053

B Upregulated gene sets related to protein folding in SPC^{Y108H}-AEC

Gene set	NES	NOM P-value	FDR q-value
PROTEIN REFOLDING	2.02	0.000	0.037
CHAPERONE COFACTOR DEPENDENT PROTEIN REFOLDING	1.96	0.000	0.135
DE NOVO PROTEIN FOLDING	1.83	0.001	0.167
ATP DEPENDENT PROTEIN FOLDING CHAPERONE	1.80	0.001	0.169

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Katayanagi Shinji, Setoguchi Yasuhiro, Kitagawa Sayoko, Okamoto Tsukasa, Miyazaki Yasunari	4. 巻 161
2. 論文標題 Alternative Gene Expression by TOLLIP Variant Is Associated With Lung Function in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chest	6. 最初と最後の頁 458 ~ 469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chest.2021.08.052	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 Okamoto Tsukasa, Dobrinskikh Evgenia, Hennessy Corinne E., Liu Naoko, Schwarz Marvin I., Evans Christopher M., Fontenot Andrew P., Yang Ivana V., Schwartz David A.	4. 巻 323
2. 論文標題 Muc5b plays a role in the development of inflammation and fibrosis in hypersensitivity pneumonitis induced by <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology	6. 最初と最後の頁 L329 ~ L337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajplung.00061.2022	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 Tamai Koji, Sakai Kouji, Yamaki Haruka, Moriguchi Keita, Igura Koichi, Maehana Shotaro, Suezawa Takahiro, Takehara Kazuaki, Hagiwara Masatoshi, Hirai Toyohiro, Gotoh Shimpei	4. 巻 2
2. 論文標題 iPSC-derived mesenchymal cells that support alveolar organoid development	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports Methods	6. 最初と最後の頁 100314 ~ 100314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crmeth.2022.100314	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 Masui Atsushi, Hirai Toyohiro, Gotoh Shimpei	4. 巻 96
2. 論文標題 Perspectives of future lung toxicology studies using human pluripotent stem cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Archives of Toxicology	6. 最初と最後の頁 389 ~ 402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00204-021-03188-9	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 Ejima Masaru, Okamoto Tsukasa, Suzuki Takafumi, Miyazaki Yasunari	4. 巻 60
2. 論文標題 Role of serum surfactant protein-D as a prognostic predictor in fibrotic hypersensitivity pneumonitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 369 ~ 378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2021.12.003	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 Murakami Takumi, Iijima Yuki, Ando Takahiro, Ejima Masaru, Shirai Tsuyoshi, Furusawa Haruhiko, Okamoto Tsukasa, Tateishi Tomoya, Tamaoka Meiyō, Miyazaki Yasunari	4. 巻 37
2. 論文標題 Successful diagnosis of humidifier lung by individual provocation test to a responsible environment, a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine Case Reports	6. 最初と最後の頁 101639 ~ 101639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmcr.2022.101639	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 瀬戸口靖弘	4. 巻 80
2. 論文標題 びまん性肺疾患 家族性間質性肺炎の臨床と遺伝子変異	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 1415-1424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Katayanagi Shinji, Setoguchi Yasuhiro, Kitagawa Sayoko, Okamoto Tsukasa, Miyazaki Yasunari	4. 巻 161
2. 論文標題 Alternative Gene Expression by TOLLIP Variant Is Associated With Lung Function in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chest	6. 最初と最後の頁 458 ~ 469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chest.2021.08.052	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 Kawagoe Junichiro, Kono Yuta, Togashi Yuki, Ishiwari Mayuko, Toriyama Kazutoshi, Yajima Chika, Nakayama Hideaki, Kasagi Satoshi, Abe Shinji, Setoguchi Yasuhiro	4. 巻 41
2. 論文標題 Serum Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) Is Elevated in Patients with Asthma and Airway Obstruction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Medical Science	6. 最初と最後の頁 323 ~ 328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11596-021-2350-1	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 Suezawa Takahiro, Kanagaki Shuhei, Moriguchi Keita, Masui Atsushi, Nakao Kazuhisa, Toyomoto Masayasu, Tamai Koji, Mikawa Ryuta, Hirai Toyohiro, Murakami Koji, Hagiwara Masatoshi, Gotoh Shimpei	4. 巻 16
2. 論文標題 Disease modeling of pulmonary fibrosis using human pluripotent stem cell-derived alveolar organoids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2973 ~ 2987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2021.10.015	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 Suezawa Takahiro, Kanagaki Shuhei, Korogi Yohei, Nakao Kazuhisa, Hirai Toyohiro, Murakami Koji, Hagiwara Masatoshi, Gotoh Shimpei	4. 巻 22
2. 論文標題 Modeling of lung phenotype of Hermansky?Pudlak syndrome type I using patient-specific iPSCs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-021-01877-8	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 Masui Atsushi, Hirai Toyohiro, Gotoh Shimpei	4. 巻 96
2. 論文標題 Perspectives of future lung toxicology studies using human pluripotent stem cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Archives of Toxicology	6. 最初と最後の頁 389 ~ 402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00204-021-03188-9	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 Matsumoto Y., Abe N., Tobita R., Kawakami H., Nakayama H., Setoguchi Y., Tsuboi R., Okubo Y.	4. 巻 45
2. 論文標題 The risk of interstitial lung disease during biological treatment in Japanese patients with psoriasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 853 ~ 858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.14259	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 Yajima Chika, Kokuho Nariaki, Toriyama Kazutoshi, Kawagoe Junichiro, Togashi Yuki, Matsubayashi Jun, Nakayama Hideaki, Setoguchi Yasuhiro, Abe Shinji	4. 巻 30
2. 論文標題 A case of imatinib-related obstructive bronchiolitis followed long term	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine Case Reports	6. 最初と最後の頁 101052 ~ 101052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmcr.2020.101052	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 Hanzawa Satoshi, Tateishi Tomoya, Ishizuka Masahiro, Inoue Yukihisa, Honda Takayuki, Kawahara Tatsuo, Tomita Makoto, Miyazaki Yasunari	4. 巻 58
2. 論文標題 Changes in serum KL-6 levels during short-term strict antigen avoidance are associated with the prognosis of patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis caused by avian antigens	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 457 ~ 464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2020.05.007	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 Kanagaki Shuhei, Ikeo Satoshi, Suezawa Takahiro, Yamamoto Yuki, Seki Masahide, Hirai Toyohiro, Hagiwara Masatoshi, Suzuki Yutaka, Gotoh Shimpei	4. 巻 2
2. 論文標題 Directed induction of alveolar type I cells derived from pluripotent stem cells via Wnt signaling inhibition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 STEM CELLS	6. 最初と最後の頁 156~169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/stem.3302	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 Yin Xin, Riva Laura, Pu Yuan, Martin-Sancho Laura, Kanamune Jun, Yamamoto Yuki, Sakai Kouji, Gotoh Shimpei, Miorin Lisa, De Jesus Paul D., Yang Chih-Cheng, Herbert Kristina M., Yoh Sunnie, Hultquist Judd F., Garc?a-Sastre Adolfo, Chanda Sumit K.	4. 巻 34
2. 論文標題 MDA5 Governs the Innate Immune Response to SARS-CoV-2 in Lung Epithelial Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108628 ~ 108628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108628	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 Yamana Takashi, Okamoto Tsukasa, Ishizuka Masahiro, Hanzawa Satoshi, Ejima Masaru, Shibata Sho, Miyazaki Yasunari	4. 巻 206
2. 論文標題 IL-17A ⁺ Secretory Memory T Cells Play a Pivotal Role in Sensitization and Development of Hypersensitivity Pneumonitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 355 ~ 365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2000198	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 Gally Fabienne, Sasse Sarah K., Kurche Jonathan S., Gruca Margaret A., Cardwell Jonathan H., Okamoto Tsukasa, Chu Hong W., Hou Xiaomeng, Poirion Olivier B., Buchanan Justin, Preissl Sebastian, Ren Bing, Colgan Sean P., Dowell Robin D., Yang Ivana V., Schwartz David A., Gerber Anthony N.	4. 巻 6
2. 論文標題 The MUC5B-associated variant rs35705950 resides within an enhancer subject to lineage- and disease-dependent epigenetic remodeling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e144294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.144294	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 Furusawa Haruhiko, Cardwell Jonathan H., Okamoto Tsukasa, Walts Avram D., Konigsberg Iain R., Kurche Jonathan S., Bang Tami J., Schwarz Marvin I., Brown Kevin K., Kropski Jonathan A., Rojas Mauricio, Cool Carlyne D., Lee Joyce S., Wolters Paul J., Yang Ivana V., Schwartz David A.	4. 巻 202
2. 論文標題 Chronic Hypersensitivity Pneumonitis, an Interstitial Lung Disease with Distinct Molecular Signatures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 1430 ~ 1444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.202001-01340C	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 Hosokawa Motoyasu, Mikawa Ryuta, Hagiwara Atsuko, Okuno Yukiko, Awaya Tomonari, Yamamoto Yuki, Takahashi Senye, Yamaki Haruka, Osawa Mitsujiro, Setoguchi Yasuhiro, Saito Megumu K., Abe Shinji, Hirai Toyohiro, Gotoh Shimpei, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Cryptotanshinone is a candidate therapeutic agent for interstitial lung disease associated with a BRICHOS-domain mutation of SFTPC	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 107731 ~ 107731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.107731	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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 瀬戸口靖弘
2. 発表標題 Telomerase関連遺伝子変異を有するPF-ILDの臨床的特徴
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬戸口靖弘
2. 発表標題 SFTPA1/SFTPA2変異を有する間質性肺炎の臨床像と病態
3. 学会等名 第58回 肺サーファクタント・界面医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮崎泰成
2. 発表標題 過敏性肺炎における免疫反応と線維化
3. 学会等名 第58回 肺サーファクタント・界面医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬戸口靖弘
2. 発表標題 肺線維化進展の機序はどこまで明らかになってきたか
3. 学会等名 日本肺サーファクタント・界面医学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片柳 真司, 岡本 師, 瀬戸口 靖弘, 宮崎 泰成
2. 発表標題 本邦の慢性過敏性肺炎におけるMUC5Bプロモーター多型の特徴と拘束性障害の進展の検討
3. 学会等名 日本肺サーファクタント・界面医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片柳 真司, 瀬戸口 靖弘, 岡本 師, 宮崎 泰成
2. 発表標題 TOLLIP rs5743899は慢性過敏性肺炎における肺線維化の予測因子となる可能性がある
3. 学会等名 日本アレルギー学会学術総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 瀬戸口靖弘 矢崎 義雄、小室 一成編	4. 発行年 2022年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 2572
3. 書名 内科学 第12版 （嚢胞性線維症、原発性纖毛機能不全症）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

慢性過敏性肺炎における肺の線維化に関わる遺伝子を発見
<https://www.tmd.ac.jp/press-release/20210826-1/>

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
研究分担者	宮崎 泰成 (Miyazaki Yasunari) (30396999)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	
研究分担者	後藤 慎平 (Gotoh Shinpei) (50747219)	京都大学・iPS細胞研究所・教授 (14301)	
研究分担者	岡本 師 (Okamoto Tukasa) (60724200)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座准教授 (12602)	

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