

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08520

研究課題名（和文）HSP47をターゲットとした肺線維症治療薬の開発

研究課題名（英文）Targeting HSP47 for the treatment of pulmonary fibrosis

研究代表者

迎 寛（Mukae, Hiroshi）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・教授

研究者番号：80253821

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）：本研究では、Heat Shock Protein 47 (HSP47) をターゲットとして、肺線維症治療薬開発の基盤研究を行った。HSP47とコラーゲン分子との相互作用を評価するスクリーニング系を構築し、長崎大学独自の化合物、海洋微生物抽出物ライブラリーを用いてスクリーニングを行った。この過程で、合成化合物ライブラリーよりヒット化合物の取得に成功したが、細胞レベルでの線維化抑制効果はみられなかった。一方、海洋微生物抽出物ライブラリーのスクリーニングにおいても、いくつかのヒット抽出物が得られ現在もヒット化合物の合成、最適化を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、Heat Shock Protein 47 (HSP47) をターゲットとして、肺線維症治療薬開発の基盤研究を行った。現在新規治療薬の開発が求められている肺線維症において、独自のスクリーニング系を用いて、大学独自の化合物、海洋微生物抽出物から治療薬として有望な新規化合物が得られた。今回の研究の結果は、難治で知られる肺線維症に対してHSP47をターゲットとした画期的な治療法の開発に繋がる社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we conducted basic research on the development of drugs for pulmonary fibrosis targeting Heat Shock Protein 47 (HSP47), and constructed a screening system to evaluate the interaction between HSP47 and collagen molecules. The screening was conducted using a library of original compounds and marine microorganism extracts from Nagasaki University. In this process, we succeeded in obtaining hit compounds from the synthetic compound library, but no fibrosis inhibitory effect at the cellular level was observed. On the other hand, some hit extracts were obtained in the screening of the marine microorganism extract library, and we are still synthesizing and optimizing the hit compounds.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：HSP47 肺線維症 肺線維芽細胞 コラーゲン

1. 研究開始当初の背景

特発性肺線維症は、原因不明で慢性進行性の肺線維化を特徴とする疾患である。予後不良の疾患であり、その根本的治療法はなく、新規治療薬の開発は呼吸器科領域において重要な課題となっている。特発性肺線維症を始めとした肺線維化に関連する疾患の共通の病態として、肺線維芽細胞および筋線維芽細胞において産生されるコラーゲンの過剰な集積があり、それに伴い、肺の構造破壊および機能不全が進行する。従って、肺線維化疾患におけるコラーゲンの過剰な集積の制御は、肺線維症の治療に結び付く重要な創薬ターゲットとなり得る。

Heat Shock Protein 47 (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。研究代表者は、以前から HSP47 と肺線維化の関連に着目し、細胞モデル、動物モデル、そして特発性肺線維症を始めとした肺線維化疾患患者の肺組織および血液を用いて、HSP47 がコラーゲン産生および肺線維化と密接に関連していることを報告してきた (Ishii, H. Kakugawa, T. Mukae, H. et al.: Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 285: L957-963, 2003, Kakugawa, T. Mukae, H. et al.: Respir Res, 6: 57, 2005, Nakayama, S. Kakugawa, T. Mukae, H. et al.: Life Sci, 82: 210-217, 2008, Kakugawa, T. Mukae, H. et al.: Cell Stress Chaperones, 18: 581-590, 2013 など)。これら一連の研究により、HSP47 が肺線維化において治療のターゲットとなることが示されており、HSP47 の mRNA の働きを直接阻害する siRNA の手法を用いた肺線維症マウスモデルの治療実験において、肺線維化が抑制されることが報告されている (Otsuka, M. et al.: Exp Lung Res, 43: 271-282, 2017)。さらに、HSP47 siRNA 製剤の肺線維症に対する臨床試験も進行中で、肺線維症における HSP47 をターゲットとした治療が注目されている。しかし、HSP47 をターゲットとするための有用なバイオマーカーや HSP47 を抑制する化合物に着目した低中分子製剤の開発は進んでおらず、現在喫緊の課題となっている。

以上を踏まえ、本研究課題の核心をなす学術的「問い」を2つ想定している。(1) 特発性肺線維症を始めとした肺線維化疾患において HSP47 が臨床的に有用なバイオマーカーとなり得るか。(2) HSP47 を抑制する化合物が、肺線維症に対する効果を示し得るかである。本研究課題においては、難治性疾患である肺線維化疾患に対する HSP47 をターゲットとしたバイオマーカーの開発と、低中分子治療薬の開発を目指した創薬スクリーニングを行う。

2. 研究の目的

本研究は難治で知られる肺線維症に対する新規治療薬の開発を目指すものである(図1)。肺線維化疾患は根本的治療法がなく、予後も不良であるため新規治療薬の開発が喫緊の課題となっている。HSP47 をターゲットとした本研究により肺線維症モデルで線維化抑制効果が確認できれば、根治的治療薬の存在しない肺線維症において HSP47 をターゲットとした新規治療薬の開発が期待される。また、線維化が問題となる疾患は肺のみならず肝硬変、腎硬化症、心不全など多臓器にわたっており、それぞれ HSP47 の関与が明らかに

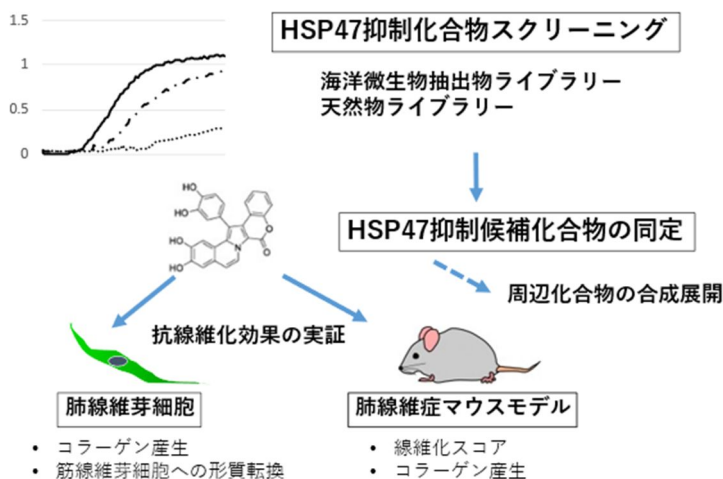


図1 HSP47 抑制化合物を用いた抗線維化薬開発の概要

されている。従って、HSP47 をターゲットとした治療薬の開発は、肺線維症に限らず、幅広い難治性の線維化疾患への応用も期待される。さらに最近では、各臓器の線維化疾患以外にも各種癌とその進展との関連も報告されている。我々も肺癌肺組織における HSP47 発現を検証し、癌周囲の肺線維芽細胞 (cancer-associated fibroblasts; CAF) に発現する HSP47 が予後と関連することを報告するなど (Respir Res 21:234, 2020) 肺線維化にとどまらず各臓器の線維化疾患、さらに癌の治療にも応用できる可能性があるなど幅広い病態への応用が期待できる。

また、本研究では肺線維症および各臓器の線維化疾患のバイオマーカーとしての血清 HSP47 高感度測定系の開発を産学協同研究において行っている。すでに血清 HSP47 検出用 ELISA 系のプロトタイプができており、高感度かつ高特異性を示す結果が得られつつある。我々はこのバイオマーカー研究と、本研究の HSP47 をターゲットとした治療薬開発とを組み合わせ、各線維化疾患の血清 HSP47 を指標とした治療候補選択、治療薬の効果判定バイオマーカーといったオ

ーダーメイド治療の実現も見据えている。上述のように血清 HSP47 は、肺以外の線維化疾患や癌などといった多種多様な病態のバイオマーカーになることが予想され、その応用範囲は広い。

3. 研究の方法

(1) HSP47 阻害作用を持つ中低分子化合物の同定

独自に合成した HSP47 を用いて、HSP47 とコラーゲン分子との結合を抑制する物質をスクリーニングする系 (fibril formation assay) を確立した (図 2)。この系を用いて、長崎大学オリジナル化合物ライブラリーと長崎大学オリジナル海洋微生物抽出物ライブラリーの中から HSP47 とコラーゲン分子との相互作用を阻害する物質を特定した。これらヒット物質に対しては、それぞれヒト肺線維芽細胞のコラーゲン産生を *in vitro* の系において抑制するかを検証した。

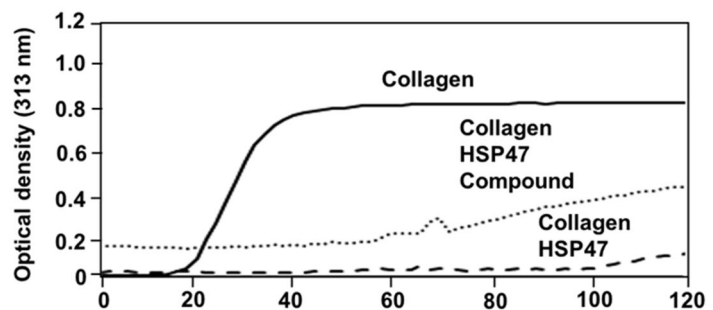


図 2 Fibril formation assay を用いた HSP47 抑制化合物の探索法

(2) 肺線維化抑制効果の検証

上記 (1) でヒットした HSP47 抑制物質候補については、*in vitro* の系においてヒト肺線維芽細胞のコラーゲン産生を抑制する抗線維化効果を有するかを検証した。

(3) 血清 HSP47 高感度測定系の開発

肺線維症および各臓器の線維化疾患のバイオマーカーとしての血清 HSP47 高感度測定系の開発を産学協同研究で進めた。独自開発した血清 HSP47 検出用 ELISA 測定系を用いて各種肺線維症患者の血清中 HSP47 を測定し、疾患活動性、予後との相関などを検証し、肺線維症バイオマーカーとしての検証を行った。

4. 研究成果

大腸菌を用いて作成したヒト HSP47 蛋白を用い、HSP47 が液体コラーゲンの線維形成を抑制する性質を利用した HSP47 抑制物質を同定するためのスクリーニング系 (fibril formation assay) を確立した。長崎大学が保有する化合物および海洋微生物抽出物ライブラリーを用いてスクリーニングを行い、HSP47 を抑制するヒット物質を探索した。1023 の長崎大学化合物ライブラリーのスクリーニングでは 13 の化合物がヒットした。そのうち 3 つの化合物については、濃度依存性に HSP47 とコラーゲンの結合を抑制したが、いずれも *in vitro* におけるヒト肺線維芽細胞のコラーゲン産生抑制作用を認めず、組成から細胞内への取り込みが見られないものと判断した。一方で、結合抑制作用については、3 つの化合物のうちの一つをリード化合物として合成し、HSP47 抑制重要な部位の同定を行った (図 3)。

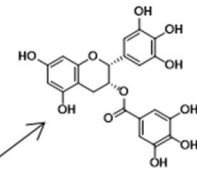


図 3 化合物 3 をリード化合物とした化合物合成

海洋微生物抽出物 480 のスクリーニングからは 7 つの海洋微生物抽出物がヒットした。ヒット抽出物をヒト肺線維芽細胞に投与しコラーゲン産生を評価したところ、その多くでコラーゲン産生の抑制を認めた。そのうち、海洋微生物抽出物の一つについては、高速液体クロマトグラフィーで分離を行い、fraction ごとに fibril formation assay を行うことで HSP47 を抑制する fraction を同定し、さらに質量分析、核磁気共鳴を用いることで HSP47 抑制物質を特定した (化合物 A)。特定した化合物 A は、濃度依存性にヒト肺線維芽細胞におけるコラーゲン産生の抑制を認めた (図 4)。今後は、化合物 A と同様に他のヒット物質の特定を進め、プレオマイシン肺線維症マウスモデルでの肺線維化に対する抑制効果の検証を予定している。

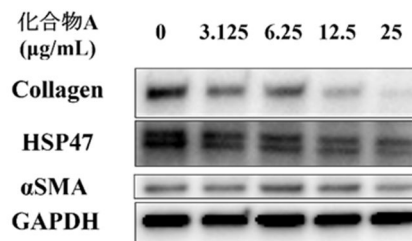


図 4 化合物 A が濃度依存性にコラーゲン産生を抑制した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ashizawa Hiroki, Yamamoto Kazuko, Ashizawa Nobuyuki, Mukae Hiroshi et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Associations between Chest CT Abnormalities and Clinical Features in Patients with the Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 279 ~ 279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v14020279	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 Hanada Masatoshi, Sakamoto Noriho, Ishimoto Hiroshi, Kido Takashi, Miyamura Takuto, Oikawa Masato, Nagura Hiroki, Takeuchi Rina, Kawazoe Yurika, Sato Shuntaro, Hassan S. Ahmed, Ishimatsu Yuji, Takahata Hideaki, Mukae Hiroshi, Koza Ryo	4. 巻 22
2. 論文標題 A comparative study of the sarcopenia screening in older patients with interstitial lung disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-022-01840-3	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 Noriho, Ishimoto Hiroshi, Tahara Masahiro, Kido Takashi, Hara Atsuko, Miyamura Takuto, Okuno Daisuke, Tokito Takatomo, Yoshioka Sumako, Morimoto Shimpei, Takazono Takahiro, Yamamoto Kazuko, Yamaguchi Hiroyuki, Obase Yasushi, Ishimatsu Yuji, Yatera Kazuhiro, Mukae Hiroshi	4. 巻 188
2. 論文標題 HLA-B54 is an independent risk factor for pneumonia in Japanese patients with interstitial lung disease: A multicenter retrospective cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 106612 ~ 106612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2021.106612	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 Ozasa Mutsumi, Zaizen Yoshiaki, Tabata Kazuhiro, Kataoka Kensuke, Sato Shuntaro, Bychkov Andrey, Sakamoto Noriho, Mukae Hiroshi, Kondoh Yasuhiro, Fukuoka Junya	4. 巻 11
2. 論文標題 Recognition of Connective Tissue Disease-Related Interstitial Pneumonia Based on Histological Score-A Validation Study of an Online Diagnostic Decision Support Tool	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 1359 ~ 1359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics11081359	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 Enomoto Noriyuki, Homma Sakae, Inase Naohiko, Kondoh Yasuhiro, Mukae Hiroshi et al.	4. 巻 77
2. 論文標題 Prospective nationwide multicentre cohort study of the clinical significance of autoimmune features in idiopathic interstitial pneumonias	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thorax	6. 最初と最後の頁 143 ~ 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/thoraxjnl-2020-216263	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 Noriho, Hamada Naoki, Okamoto Masaki, Tobino Kazunori, Ichiyasu Hidenori, Ishii Hiroshi, Ichikado Kazuya, Morimoto Shimpei, Hosogaya Naoki, Mukae Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Efficacy and safety of nintedanib in Japanese patients with early-stage idiopathic pulmonary fibrosis: a study protocol for an observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e047249 ~ e047249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2020-047249	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 Hisata Shu, Bando Masashi, Homma Sakae, Kataoka Kensuke, Mukae Hiroshi et al.	4. 巻 59
2. 論文標題 Safety and tolerability of combination therapy with pirfenidone and nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis: A multicenter retrospective observational study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 819 ~ 826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2021.04.005	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 Okuno Daisuke, Sakamoto Noriho, Tagod Mohammed S. O., Akiyama Yoshiko, Moriyama Sakiko, Miyamura Takuto, Hara Atsuko, Kido Takashi, Ishimoto Hiroshi, Ishimatsu Yuji, Tanaka Takashi, Ishihara Jun, Takeda Kohsuke, Tanaka Yoshimasa, Mukae Hiroshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Screening of Inhibitors Targeting Heat Shock Protein 47 Involved in the Development of Idiopathic Pulmonary Fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemMedChem	6. 最初と最後の頁 2515 ~ 2523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.202100064	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 Tahara Masahiro, Fujino Yoshihisa, Yamasaki Kei, Oda Keishi, Kido Takashi, Sakamoto Noriho, Kawanami Toshinori, Kataoka Kensuke, Egashira Ryoko, Hashisako Mikiko, Suzuki Yuzo, Fujisawa Tomoyuki, Mukae Hiroshi, Suda Takafumi, Yatera Kazuhiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Exposure to PM2.5 is a risk factor for acute exacerbation of surgically diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a case-control study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-021-01671-6	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 Hanada Masatoshi, Ishimatsu Yuji, Sakamoto Noriho, Nagura Hiroki, Oikawa Masato, Morimoto Yosuke, Sato Shuntaro, Mukae Hiroshi, Koza Ryo	4. 巻 174
2. 論文標題 Corticosteroids are associated with reduced skeletal muscle function in interstitial lung disease patients with mild dyspnea	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 106184 - 106184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2020.106184	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 Susumu, Kataoka Kensuke, Kondoh Yasuhiro, Mukae Hiroshi et al.	4. 巻 57
2. 論文標題 Pirfenidone plus inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 2000348 ~ 2000348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.00348-2020	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 -

1. 著者名 Shimizu T., Koga T., Furukawa K., Horai Y., Fujikawa K., Okada A., Okamoto M., Endo Y., Tsuji S., Takatani A., Umeda M., Fukui S., Sumiyoshi R., Kawashiri S. Y., Iwamoto N., Igawa T., Ichinose K., Tamai M., Sakamoto N., Nakamura H., Origuchi T., Mukae H., Kuwana M., Kawakami A.	4. 巻 289
2. 論文標題 IL 15 is a biomarker involved in the development of rapidly progressive interstitial lung disease complicated with polymyositis/dermatomyositis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 206 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/joim.13154	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 Fukui Shoichi, Morimoto Shimpei, Ichinose Kunihiro, Mukae Hiroshi, Kawakami Atsushi	4. 巻 10
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 Scientific Reports	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 Gyotoku Hiroshi, Yamaguchi Hiroyuki, Ishimoto Hiroshi, Sato Shuntaro, Taniguchi Hirokazu, Senju Hiroaki, Kakugawa Tomoyuki, Nakatomi Katsumi, Sakamoto Noriho, Fukuda Minoru, Obase Yasushi, Soda Hiroshi, Ashizawa Kazuto, Mukae Hiroshi	4. 巻 9
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 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1045 ~ 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 Hanada Masatoshi, Ishimatsu Yuji, Sakamoto Noriho, Nagura Hiroki, Oikawa Masato, Morimoto Yosuke, Sato Shuntaro, Mukae Hiroshi, Koza Ryo	4. 巻 174
2. 論文標題 Corticosteroids are associated with reduced skeletal muscle function in interstitial lung disease patients with mild dyspnea	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 106184 ~ 106184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2020.106184	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 Miyamura Takuto, Sakamoto Noriho, Ishida Kaori, Kakugawa Tomoyuki, Taniguchi Hirokazu, Akiyama Yoshiko, Okuno Daisuke, Hara Atsuko, Kido Takashi, Ishimoto Hiroshi, Miyazaki Takuro, Matsumoto Keitaro, Tsuchiya Tomoshi, Yamaguchi Hiroyuki, Miyazaki Taiga, Obase Yasushi, Ishimatsu Yuji, Nagayasu Takeshi, Mukae Hiroshi	4. 巻 21
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 Miyamura Takuto, Sakamoto Noriho, Kakugawa Tomoyuki, Taniguchi Hirokazu, Akiyama Yoshiko, Okuno Daisuke, Moriyama Sakiko, Hara Atsuko, Kido Takashi, Ishimoto Hiroshi, Yamaguchi Hiroyuki, Miyazaki Taiga, Obase Yasushi, Ishimatsu Yuji, Tanaka Yoshimasa, Mukae Hiroshi	4. 巻 530
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 Biochemical and Biophysical Research Communications	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	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 Naito Keisuke, Noguchi Shingo, Yatera Kazuhiro, Kawanami Toshinori, Yamasaki Kei, Fukuda Kazumasa, Ikegami Hiroaki, Akata Kentaro, Kido Takashi, Sakamoto Noriho, Saito Mitsumasa, Mukae Hiroshi	4. 巻 158
2. 論文標題 Coinfection With Multiple Nontuberculous Mycobacteria as a Possible Exacerbating Factor in Pulmonary Nontuberculous Mycobacteriosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chest	6. 最初と最後の頁 2304 ~ 2313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chest.2020.06.027	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 Minegishi Yuji, Gemma Akihiko, Homma Sakae, Kishi Kazuma, Mukae Hiroshi, Inoue Yoshikazu, Kuwano Kazuyoshi, Chiba Hirofumi, Ohta Ken, Tanino Yoshinori, Sakai Fumikazu, Sugiyama Yukihiko	4. 巻 6
2. 論文標題 Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias related to chemotherapy for lung cancer: nationwide surveillance in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ERJ Open Research	6. 最初と最後の頁 00184-2019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/23120541.00184-2019	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 Ogata-Suetsugu Saiko, Hamada Naoki, Tsuda Toru, Takata Shohei, Kitasato Yasuhiko, Inoue Naoyuki, Nagata Nobuhiko, Yatera Kazuhiro, Mukae Hiroshi, Yoshii Chiharu, Hoshino Tomoaki, Fujita Masaki, Watanabe Kentaro, Tokunaga Shoji, Nakanishi Yoichi	4. 巻 58
2. 論文標題 Characteristics of tobacco-related lung diseases in Fukuoka Prefecture, Japan: A prospective, multi-institutional, observational study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 74 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2019.10.002	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 Susumu, Kataoka Kensuke, Kondoh Yasuhiro, Kato Motoyasu, Okamoto Masaki, Mukae Hiroshi, et al.	4. 巻 57
2. 論文標題 Pirfenidone plus inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 2000348 ~ 2000348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.00348-2020	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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Daisuke Okuno, Noriho Sakamoto, Takatomo Tokito, Atsuko Hara, Takashi Kido, Hiroshi Ishimoto, Yuji Ishimatsu, Yoshimasa Tanaka, Hiroshi Mukae
2. 発表標題 Identification of inhibitors targeting heat shock protein 47 for the development of anti-fibrotic therapeutics
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Respirology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 N. Sakamoto, H. Yura, D. Okuno, T. Miyamura, A. Hara, T. Kido, H. Ishimoto, Y. Ishimatsu, H. Mukae
2. 発表標題 The Role of Epstein-Barr Virus-Encoded microRNAs in Pulmonary Fibrosis
3. 学会等名 ATS 2020 - American Thoracic Society International Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y. Ishimatsu, A. Hara, N. Aibara, K. Ohyama, Y. Akiyama, D. Okuno, T. Miyamura, T. Kido, H. Ishimoto, N. Sakamoto, H. Mukae
2. 発表標題 Immune Complexome Analysis Detects Apolipoprotein E as a Disease-Specific Immune Complex Antigen in Bronchoalveolar Fluids from Patients with Summer-Type Hypersensitivity Pneumonitis
3. 学会等名 ATS 2020 - American Thoracic Society International Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 T. Kido, H. Ishimoto, H. Ishii, K. Hara, H. Kawabata, T. Kawanami, Y. Suzuki, H. Yoshikawa, A. Hara, N. Sakamoto, N. Matsumoto, C. Yoshii, M. Fujita, M. Nakazato, J. Kadota, H. Mukae, K. Yatera
2 . 発表標題 The Utility Of Combinate Detection Of Igh And Tcr Gene Rearrangement, And Malt1 Gene Translocation In Balf For The Diagnosis
3 . 学会等名 ATS 2020 - American Thoracic Society International Conference (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 D. Okuno, N. Sakamoto, T. Miyamura, A. Hara, T. Kido, H. Ishimoto, H. Yamaguchi, Y. Ishimatsu, Y. Tanaka, H. Mukae
2 . 発表標題 Effect of Zoledronic Acid and a Bisphosphonate Prodrug on T Cell-Mediated Cytotoxicity Against Lung Cancer Cells
3 . 学会等名 ATS 2020 - American Thoracic Society International Conference (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 T. Miyamura, N. Sakamoto, T. Kakugawa, K. Ishida, H. Taniguchi, D. Okuno, A. Hara, T. Kido, H. Ishimoto, T. Miyazaki, K. Matsumoto, T. Tsuchiya, H. Yamaguchi, Y. Obase, Y. Ishimatsu, T. Nagayasu, H. Mukae
2 . 発表標題 Heat Shock Protein 47 (HSP47) Positive Fibroblasts in Cancer Stroma Are Associated with Increased Risk of Postoperative Recurrence in Patients with Lung Cancer
3 . 学会等名 ATS 2020 - American Thoracic Society International Conference (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 宮下 律子、石本裕士、奥野大輔、宮村 拓人、由良 博一、高園 貴弘、原 敦子、坂本 憲穂、石松 祐二、尾長谷 靖、迎 寛
2 . 発表標題 肺癌化学療法中に生じた薬剤性肺障害の検討
3 . 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4 . 発表年 2020年

1. 発表者名 宮村 拓人、坂本 憲穂、角川 智之、石田 佳央理、奥野 大輔、原 敦子、宮崎 拓郎、城戸 貴志、石本 裕士、松本 桂太郎、土屋 智史、石松 祐二、永安 武、迎 寛
2. 発表標題 肺癌手術検体における、Heat shock protein 47発現の検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

〔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
研究分担者	田中 義正 (Tanaka Yoshimasa) (90280700)	長崎大学・先端創薬イノベーションセンター・教授 (17301)	

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