

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月25日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390163

研究課題名（和文） ヒト肺上皮前駆細胞を用いた難治性肺疾患の病態解明

研究課題名（英文） Human alveolar epithelial progenitor cells revealed pathophysiological mechanisms of refractory pulmonary diseases

研究代表者

久保 裕司（KUBO HIROSHI）

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：20332504

研究成果の概要（和文）：ヒト肺組織より肺胞構成細胞を分離する技術を確立した。この技術を用いて、肺胞上皮前駆細胞と肺胞 II 型上皮細胞との遺伝子発現および細胞機能を比較検討した。その結果、慢性閉塞性肺疾患由来細胞における免疫反応の違い、また特発性肺線維症由来細胞においてインフルエンザウイルスが増殖しやすいなど疾患肺由来肺上皮細胞の機能異常が明らかとなった。これらの結果より、難治性肺疾患に対する新たな治療戦略の構築が可能になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We developed a novel technique of cell isolation from human lung tissue, using a combination of cell surface antigens. This novel method enables the isolation of different cellular components from normal and diseased lungs, and is capable of elucidating phenotypes specific to certain alveolar cell types indicative of lung disease. Then, we identified genes commonly or differentially expressed by alveolar type II (ATII)-like cells differentiated from progenitor cells and mature ATII cells isolated from human lung tissues. Furthermore, we compared the genes expressed in ATII cells obtained from chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and non-COPD patients, and found that interferon-stimulated genes associated with antigen processing and presentation were enriched in COPD-ATII cells. Genes involved in cell cycle progression were upregulated in COPD-ATII cells and the number of ATII cells in COPD lungs were increased. We also found that ATII cells isolated from patients with pulmonary fibrosis demonstrated increased severity of 2009 pandemic influenza A virus infection. This cell-based pulmonology will open a new strategy to treat intractable pulmonary diseases.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2010年度 | 4,000,000 | 1,200,000 | 5,200,000 |
| 2011年度 | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |
| 2012年度 | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 10,800,000 | 3,240,000 | 14,040,000 |

研究分野：医歯薬学

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：組織幹細胞，肺胞 II 型上皮細胞，COPD，肺線維症，遺伝子発現，細胞治療，再生医療，呼吸器病学

1. 研究開始当初の背景

平成 19-21 年 基盤研究 B「肺組織幹細胞の増殖・分化制御による肺修復治療の開発」において、ヒト肺組織より肺胞上皮細胞に分化しうる肺胞上皮前駆細胞 (AEPCs: alveolar epithelial progenitor cells) の分離培養に成功した (論文投稿中)。この AEPCs は、間葉系と上皮系の両方の性格を持ち、コロニー形成能を持つ。また、我々が開発した肺胞 II 型上皮細胞分化条件 (特願 2009-100548) にて培養すると、ラメラ体を持ち、表面に micro vili を形成する肺胞 II 型上皮細胞に分化することが可能である。AEPCs は、正常肺においては肺胞壁に存在する。しかし、線維化肺における II 型上皮過形成および一部の肺腺癌において、増殖した細胞がこの AEPCs と同じ phenotype を持つことが明らかとなった。このことは、AEPCs が肺組織の修復・異常修復に関与していることを示唆している。

この細胞は、20 代から 80 代まで、全ての年代から分離培養することが可能である。しかし、その増殖能・分化能・継代培養による幹細胞性の維持は加齢とともに低下し、また原疾患によっても異なる。

次いで、AEPCs の遺伝子発現を、microarray で確認した。その発現プロファイルを ES 細胞、骨髄由来間葉系幹細胞と比較したところ、多くの遺伝子を共有していた。特に ES 細胞と共通する遺伝子発現として、ES transcription regulators の 68 個の遺伝子中 44 遺伝子を発現しており、さらにその中のコアセット 9 遺伝子 (ZIC1, TCF7L1, KLF5, MYBL2, NFE2L3, TEAD4, LIF3, HMGA1, HMGB3) 中 8 遺伝子が AEPCs に発現していた。このことは、AEPCs が幹細胞としての性質を強く持つことを示している。また、それと同時に AEPCs はサーファクタント蛋白やムチンなど、肺胞上皮系の遺伝子も発現しており、起源である肺の記憶を保持していると考えられる。

以上をまとめると、平成 19-21 年基盤研究 B「肺組織幹細胞の増殖・分化制御による肺修復治療の開発」において、ヒト肺組織より肺胞上皮前駆細胞 (AEPCs) を分離同定し、またその培養法・分化誘導法を確立した。AEPCs は肺胞上皮細胞の増殖部位や腺癌の一部に存在する。このことは、肺組織の修復や増殖性疾患にこの AEPCs が関与していることを示唆している。しかし、ヒト肺組織中の AEPCs は過去に報告が無く、この細胞から見た肺疾患の病態解析は、今その途に就いたところである。

2. 研究の目的

(1) AEPCs 固有または肺胞 II 型上皮細胞共通の遺伝子発現を比較検討する

(2) 疾患肺由来細胞の機能の違いを明らかにする

3. 研究の方法

(1) cell line としてストックしている AEPCs において、マイクロアレイ法による網羅的遺伝子発現解析を行い、ヒト肺組織内の肺胞上皮細胞との遺伝子発現変化を解析する。

(2) 様々な肺疾患を背景とする AEPCs および肺胞細胞を培養し、その機能解析を行い、疾患細胞の病態に及ぼす影響を明らかにする。

4. 研究成果

(1) ヒト肺胞細胞分離法の開発

AEPCs より分化誘導した肺胞 II 型上皮細胞が生体内の II 型上皮細胞と同一であるか確認するため、高純度の肺胞 II 型上皮細胞が必要となった。しかし、ヒト肺組織から純度の高い II 型上皮細胞を分離する方法は今まで報告されていなかった。そこでヒト肺組織から肺胞構成細胞を個々に分離する技術を独自に開発した (*Am J Respir Cell Mol Biol* 46: 422, 2012: 図 1)。ヒト肺組織より酵素処理で細胞浮遊液を作成し、細胞表面上の EpCAM と T1 α を染色することにより、図 1 のように 4 分画に分離することが可能である。この中で、EpCAM+/T1 α - の分画が、ヒト肺胞 II 型上皮細胞である。

この技術を用いることによって、肺胞 II 型上皮細胞だけではなく、肺胞 I 型上皮細胞・血管内皮細胞・リンパ管内皮細胞・間質細胞をヒト肺組織よりそれぞれ分離することが可能となった。

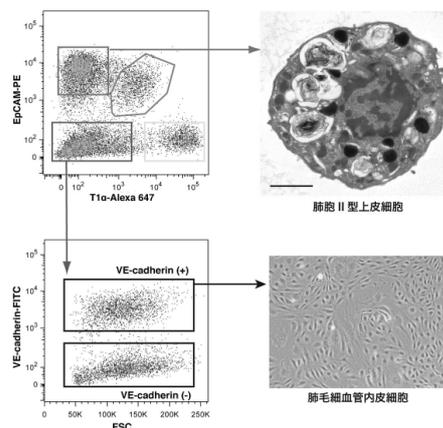
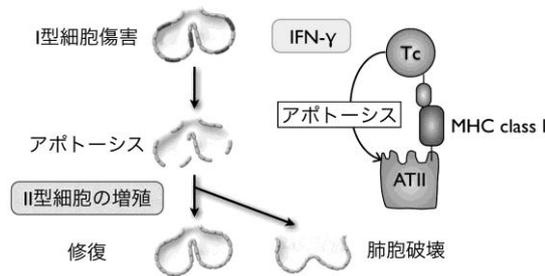


図 1: ヒト末梢肺組織からの肺細胞分離し、培養することが可能。
(Fujino, et al. *Am J Respir Cell Mol Biol* 46: 422, 2012)

(2) AEPCs と肺胞 II 型上皮細胞遺伝子発現相違

(1) で開発したヒト肺胞細胞分離法を用い AEPC と肺胞 II 型上皮細胞遺伝子発現 AEPC

では上皮間葉移行 (EMT: epithelial-mesenchymal transition)に関わる遺伝子が ATII に比べると強く発現していることが明らかとなった (*Respir Invest*



Beers M.F. and Morrissey E.E. *J Clin Invest* 2011より改変

50: 110-116, 2012). これらの因子をターゲットとした化合物が、肺炎後の組織修復促進に有効であると考えられる。

(3) 疾患肺由来肺胞 II 型上皮細胞の機能異常

①慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 由来の肺胞 II 型上皮細胞における遺伝子発現を解析したところ、MHC class I pathway に関与する遺伝子群の発現が増強していることがわかり、COPD 病態に関与していると考えられた. (*BMJ Open* 2:e001553, 2012)

②肺線維症由来の肺胞 II 型上皮細胞は 2009 年のパンデミックインフルエンザウイルスに易感染性であることを明らかにした (*J Infect Dis* 207: 692-693, 2013). このことが、パンデミックインフルエンザ流行時に、慢性肺疾患を持つ症例の重篤化を招いたと考えられる. この易感染性の原因を明らかにすることにより、慢性肺疾患症例のウイルス感染後の重症化が防げると考えられる。

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] (総計 24 件)

- 1 Fujino N, Kubo H, Ota C, Suzuki T, Takahashi T, Yamada M, Suzuki S, Kondo T, Nagatomi R, Tando Y, Yamaya M. Increased severity of H1N1 pandemic influenza virus infection in alveolar type II cells from patients with pulmonary fibrosis. *J Infect Dis* 207: 692-693, 2013. (doi: 10.1093/infdis/jis739) (査読有)
- 2 Takahashi T, Kobayashi S, Fujino N, Suzuki T, Ota C, Tando Y, He M, Yamada M, Kurosawa S, Yamaya M, Kubo H. Differences in the released endothelial microparticle subtypes between human

pulmonary microvascular endothelial cells and aortic endothelial cells in vitro. *Exp Lung Res* 39: 155-161, 2013. (doi:

10.3109/01902148.2013.784932) (査読有)

- 3 Fujino N, Ota C, Takahashi T, Suzuki T, Suzuki S, Yamada M, Nagatomi R, Kondo T, Yamaya M, Kubo H. Gene expression profiles of alveolar type II cells of chronic obstructive pulmonary disease: A case-control study. *BMJ Open* 2:e001553, 2012. (doi:10.1136/bmjopen-2012-001553) (査読有)
- 4 Fujino N, Ota C, Suzuki T, Suzuki S, Hegab AE, Yamada M, Takahashi T, He M, Kondo T, Kato H, Yamaya M, Kubo H. Analysis of gene expression profiles in alveolar epithelial type II-like cells differentiated from human alveolar epithelial progenitor cells. *Respir Invest* 50: 110-116, 2012. (doi:10.1016/j.resinv.2012.07.002) (査読有)
- 5 Fujino N, Kubo H, Ota C, Suzuki T, Suzuki S, Yamada M, Takahashi T, He M, Suzuki T, Kondo T, Yamaya M. A novel method for isolating individual cellular components from the adult human distal lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 46: 422-430, 2012. (doi: 10.1165/rcmb.2011-01720C) (査読有)
- 6 Kubo H. Clinical prospects for treating COPD with regenerative approaches. *Stem Cells Trans Med* 1:627-631, 2012. (査読有)
- 7 Kubo H. Tissue engineering for pulmonary diseases - Insights from the laboratory. *Respirology*. 17: 445-454, 2012. (doi: 10.5966/sctm.2012-0065) (査読有)
- 8 Takahashi T, Kobayashi S, Fujino N, Suzuki T, Ota C, He M, Yamada M, Suzuki S, Yanai M, Kurosawa S, Yamaya M, Kubo H. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility. *Thorax* 67:1067-1074, 2012. (doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201395) (査読有)
- 9 Asada M, Yoshida M, Hatachi Y, Sasaki T, Yasuda H, Deng X, Nishimura H, Kubo H, Nagatomi R, Yamaya M. L-carbocysteine inhibits respiratory syncytial virus infection in human tracheal epithelial cells. *Respir Physiol Neurobiol*

- 180:112-118, 2012. (doi: 10.1016/j.resp.2011.10.017) (査読有)
- 10 Fujino N, Kubo H, Suzuki T, He M, Suzuki T, Yamada M, Takahashi T, Ota C, Yamaya M. Administration of a specific inhibitor of neutrophil elastase attenuates pulmonary fibrosis after acute lung injury in mice. *Exp Lung Res* 38: 28-36, 2012. (doi:10.3109/01902148.2011.633306) (査読有)
- 11 Inoue D, Suzuki T, Mitsuishi Y, Miki Y, Suzuki S, Sugawara S, Watanabe M, Sakurada A, Endo C, Uruno A, Sasano H, Nakagawa T, Satoh K, Tanaka N, Kubo H, Motohashi H, Yamamoto M. p62/SQSTM1 Accumulation is associated with poor prognosis of lung adenocarcinoma patients. *Cancer Science* 103: 760-766, 2012. (doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02216.x) (査読有)
- 12 Yoshida M, Yamaya M, Asada M, Kubo H, Arai H. Repetitive pneumonia and wheezing in an elderly patient after radiation therapy. *Geriatr Gerontol Int* 12: 352-353, 2012. (doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00751.x) (査読有)
- 13 Takahashi T, Kubo H, Fujino N, Suzuki T, Ota C, Yamada M, Yamaya M, Suzuki S, Kurosawa S. Surgical stress increases circulating endothelial microparticles in the elderly. *Anaesthesia & Intensive Care* 40:899-902, 2012. (<http://www.aaic.net.au/document/?D=20120405>) (査読有)
- 14 Yamaya M, Nishimura H, Hatachi Y, Yasuda H, Deng X, Sasaki T, Kubo H, and Nagatomi R. Inhibitory effects of tiotropium on rhinovirus infection in human airway epithelial cells. *Eur Respir J* 40:122-132, 2012. (査読有)
- 15 Yamaya M, Nishimura H, Hatachi Y, Yasuda H, Deng X, Sasaki T, Mizuta K, Kubo H, and Nagatomi R. Levofloxacin inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 56:4052-4061, 2012. (doi: 10.1128/AAC.00259-12) (査読有)
- 16 Fujino N, Kubo H, Suzuki T, Ota C, Hegab AE, He M, Suzuki S, Suzuki T, Yamada M, Kondo T, Kato H, Yamaya M. Isolation of alveolar epithelial type II progenitor cells from adult human lungs. *Lab Invest* 91:363-378, 2011. (doi:10.1038/labinvest.2010.187) (査読有)
- 17 Yamaya M, Nishimura H, Hatachi Y, Yoshida M, Fujiwara H, Asada M, Nakayama K, Yasuda H, Deng X, Sasaki T, Kubo H, and Nagatomi R. Procatenol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 650: 431-444, 2011. (doi: 10.1016/j.ejphar.2010.09.056) (査読有)
- 18 Kubo H. Molecular Basis of Lung Tissue Regeneration. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 59: 231-244, 2011. (doi: 10.1007/s11748-010-0757-x) (査読有)
- 19 Inoue D, Kubo H, Taguchi K, Suzuki T, Komatsu M, Motohashi H and Yamamoto M. Inducible disruption of autophagy in the lung causes airway hyper-responsiveness. *Biochem Biophys Res Commun* 405: 13-18, 2011. (doi: 10.1016/j.bbrc.2010.12.092) (査読有)
- 20 Takahashi T, Suzuki S, Kubo H, Yamaya M, Kurosawa S, Kato M. Impaired endothelial progenitor cell mobilization and colony-forming capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 16:680-687. 2011. (査読有)
- 21 He M, Kubo H, Morimoto K, Fujino N, Suzuki T, Takahashi T, Yamada M, Yamaya M, Maekawa T, Yamamoto Y, Yamamoto H. RAGE binds phosphatidylserine and assists in the clearance of apoptotic cells. *EMBO Reports* 12: 358-364, 2011. (doi:10.1038/embor.2011.28) (査読有)
- 22 Yamada M, Kubo H, Kobayashi S, Ishizawa K, He M, Suzuki T, Fujino N, Kunishima H, Hatta M, Nishimaki K, Aoyagi T, Tokuda K, Kitagawa M, Yano H, Tamamura H, Fujii N, Kaku M. The increase in surface CXCR4 expression on lung extravascular neutrophils and its effects on neutrophils during endotoxin-induced lung injury. *Cell Mol Immunol* 5:305-314, 2011. (doi:10.1038/cmi.2011.8) (査読有)
- 23 Ono S, Tanaka T, Ishida M, Kinoshita A, Fukuoka J, Takaki M, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Kohno S, Hayashi T, Senba M, Yasunami M, Kubo Y, Yoshida LM, Kubo H, Ariyoshi K, Yoshiura K, Morimoto K. Surfactant protein C G100S mutation causes familial pulmonary fibrosis in Japanese kindred. *Eur Respir J* 38: 861-869, 2011. (doi: 10.1183/09031936.00143610) (査読有)

24 Suzuki T, Kondo T, Kubo H. Evidence for Human Lung Stem Cells. *New Engl J Med* 365: 464-466, 2011. (doi: 10.1056/NEJMc1106693) (査読有)

[学会発表] (総計 32 件)

- 1 Takahashi T, Kobayashi S, Fujino N, Suzuki T, Ota C, Yamada M, He M, Kurosawa S, Yamaya M, and Kubo H. Number Of Circulating Endothelial Microparticles Are Increased During Acute Exacerbation Of COPD; Potential Biomarkers For Progression Of Exacerbation. *American Thoracic Society International Conference(サンフランシスコ, 米国)2012年5月21日*
- 2 Fujino N, Ota C, Suzuki T, Suzuki S, Yamada M, Takahashi T, He M, Kondo T, Yamaya M, and Kubo H. Gene Expression Profiles Of Alveolar Type II Cells From COPD Patients. *American Thoracic Society International Conference (サンフランシスコ, 米国) 2012年5月21日*
- 3 Ota C, Fujino N, Yamada M, Motohashi H, Kato H, Yamaya M, and Kubo H. Histone Deacetylase Inhibitor Restores The Gene Expression Of Human Lung Surfactant Protein C During Epithelial-Mesenchymal Transition in vitro. *American Thoracic Society International Conference (サンフランシスコ, 米国) 2012年5月21日*
- 4 Yamada M, Kubo H, Fujino N, Ota C, Suzuki T, Takahashi T, Kunishima H, Aoyagi T, Yamaya M, and Kaku M. Supplementation Of MiR-200c Or Inhibition Of MiR-21 Attenuates TGF- α -Induced Epithelial-Mesenchymal Transition In Mouse Alveolar Type II Cells. *American Thoracic Society International Conference(サンフランシスコ, 米国)2012年5月21日*
- 5 Yamaya M, Hatachi Y, Kubo H, and Nishimura H. Formoterol And Budesonide Inhibit Rhinovirus Infection In Human Airway Epithelial Cells. *American Thoracic Society International Conference (サンフランシスコ, 米国) 2012年5月21日*
- 6 Yamaya M, Hatachi Y, Kubo H, and Nishimura H. Tulobuterol Inhibits Rhinovirus Infection In Human Airway Epithelial Cells. *American Thoracic Society International Conference (サンフランシスコ, 米国) 2012年5月21日*
- 7 Yamaya M, Hatachi Y, Kubo H, and Nishimura H. L-Carbocysteine Inhibits

Respiratory Syncytial Virus Infection In Human Airway Epithelial Cells. *American Thoracic Society International Conference (サンフランシスコ, 米国) 2012年5月21日*

- 8 久保裕司. 第21回 Kinki Chest Club(2012年10月27日, 大阪) 特別講演: 肺胞の破壊と再構築 -肺胞構成細胞の変化
- 9 久保裕司. 第22回日本集中治療医学会九州地方会 (2012年7月14日, 鹿児島) 特別講演: 急性肺損傷における組織修復
- 10 久保裕司. 第52回日本呼吸器学会学術講演会(2012年4月20-22日, 神戸) International Symposium 4: Mechanisms of lung injury and repair. Lung injury and repair -the role of the receptor for advanced glycation end-products (RAGE)
- 11 久保裕司. 第2回長崎呼吸器疾患と移植再生フォーラム (2012年4月5日, 長崎) 特別講演: 呼吸器病学への再生医療の応用
- 12 久保裕司. 第11回福岡肺分子病態研究会 (2012年1月8日, 福岡) 特別講演: 急性肺損傷: 修復のメカニズム
- 13 Kubo H, Fujino N, Suzuki T, Ota C, He M, Yamada M, Yamaya M. Endogenous progenitor cells in adult human lungs. 15th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology. (マニラ, フィリピン) 2011年11月22-25日
- 14 Ota C, Fujino N, Suzuki T, He M, Suzuki S, Yamada M, Kondo T, Kato H, Yamaya M, Kubo H. A novel differentiation assay system for human alveolar epithelial type ii cells from alveolar epithelial stem/progenitor cells in vitro. *American Thoracic Society International Conference (デンバー, 米国) 2011年5月18日*
- 15 Fujino N, Ota C, Suzuki T, He M, Takahashi T, Yamada M, Suzuki S, Kondo T, Yamaya M, Kubo H. A new flow-cytometric method for isolating component cells individually from adult human distal lungs. *American Thoracic Society International Conference (デンバー, 米国) 2011年5月18日*
- 16 Yamada M, Kubo H, Fujino N, He M, Suzuki T, Takahashi T, Ota C, Aoyagi T, Kunishima H, Yamaya M, Kaku M. Expression patterns of two important regulatory microRNAs in epithelial-mesenchymal transition during experimental bleomycin-induced lung fibrosis. *American Thoracic Society International Conference (デンバー, 米国) 2011年5月18日*
- 17 Takahashi T, Suzuki S, Kobayashi S, He

- M, Suzuki T, Fujino N, Ota C, Kurosawa S, Kato M, Yamaya M, Kubo H. Circulating endothelial microparticles are increased in patients with COPD; a potential novel biomarker for COPD. American Thoracic Society International Conference (デンバー, 米国) 2011年5月18日
- 18 Kubo H. Concurrent Symposia: Cell and Molecular Biology. Roles of Stem Cells in the Lung. The 16th Congress of the APSR, (上海, 中国) 2011年11月6日
 - 19 久保裕司. 「細胞から見た呼吸器病学」のはじまり, Meet the Specialist -呼吸器疾患の診断と治療-, 2011年5月27日, 東京
 - 20 久保裕司. 特別講演: 肺再生医療について -これからの呼吸器病学, 第5回神奈川COPD先端治療研究会, 2011年7月7日, 横浜
 - 21 久保裕司. 急性肺損傷-個別化医療・細胞治療の可能性, 第32回日本呼吸器学会生涯教育講演会, 2011年8月20日, 東京
 - 22 久保裕司. 特別講演: 肺再生研究の現状, Respiratory Symposium in 札幌, 2011年9月10日, 札幌
 - 23 久保裕司. 特別講演: 肺の損傷と修復 -肺胞に幹細胞は存在するか?, 第3回九州胸部疾患研究グループ (KREST-SG) の会, 2010年11月27日, 大分
 - 24 久保裕司. 難治性肺疾患に対する肺再生・修復治療の開発をめざして, 第12回東海分子呼吸器研究会, 2010年8月27日, 名古屋

[図書] (総計17件, 主たるものを記載)

- 1 久保裕司. 特集 注目される呼吸器疾患の病態・診断・治療「急性肺傷害における肺胞上皮傷害と修復」呼吸器内科, 23:25-31, 2013. (科学評論社)
- 2 久保裕司. 一週一話: 肺の再生医療-研究の現状と今後の展望. 日本医事新報, 4576:34-35, 2012. (日本医事新報社)
- 3 久保裕司. 特集 呼吸器のサイエンス「肺血管再生医療の現状」. アンチ・エイジング医学 (日本抗加齢医学会雑誌), 8:555-560, 2012. (メディカルレビュー社)
- 4 久保裕司. 総説 肺の stem cells. 呼吸, 31:1085-1092, 2012. (Respiration Research Foundation)
- 5 久保裕司. 呼吸と循環. 炎症損傷における組織幹細胞. 59:165-170, 2011. (医学書院)
- 6 久保裕司. 特集 急性肺損傷/急性呼吸窮迫症候群 (ALI/ARDS): 診断と治療の進歩.

- トピックス IV. 最近の話題. 3. 急性肺損傷における細胞治療の可能性. 日内会誌, 100:1613-1618, 2011. (日本内科学会)
- 7 久保裕司. 特集 COPD-生命予後の改善を目指して-: COPDの治療. 非薬物療法. 肺再生医療の現状と今後の展望. 日本臨牀, 69:1869-1872, 2011. (日本臨牀社)
 - 8 久保裕司. 肺の progenitor cell について. 呼吸 29: 590-594, 2010. (中外医学社)
 - 9 久保裕司. 第80回閉塞性肺疾患研究会. 「COPD研究の最前線: 基礎から臨床まで」幹細胞より見た COPD: 肺再生へのアプローチ. 呼吸 29: 744-747, 2010. (Respiration Research Foundation)
 - 10 久保裕司. 別冊・医学のあゆみ 最新 ARDS のすべて 再生医療・細胞治療の可能性 (p387-392), 2010. (医歯薬出版株式会社)
 - 11 久保裕司. 喘息/COPDの基礎研究最前線. COPDにおける組織幹細胞の関与. International Review of Asthma & COPD. 12(4): 21-26, 2010. (Medical Review社)
 - 12 久保裕司. ARDS up-to-date: ARDS治療へ向けた幹細胞研究の進歩 Shock 25 (2): 18-23, 2010. (日本ショック学会)
 - 13 久保裕司. 炎症損傷における組織幹細胞の関与. 日本アレルギー学会誌, 59(6):667-70, 2010. (日本アレルギー学会)

[その他]
ホームページ
<http://www.apmid.med.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久保 裕司 (KUBO HIROSHI)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 20332504

(2) 研究分担者

加藤 英政 (KATO HIDEMASA)
埼玉医科大学・医学部・講師
研究者番号: 50292123