様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成　２７　年　　５　月　２８　日現在

機関番号：　１７４０１
研究種目：　基盤研究(C)
研究期間：　2012～2014
課題番号：　２４５９１６５８

研究課題名（和文）線維化におけるＴＧＦ－β情報伝達の関与についての分子基盤の解明

研究課題名（英文）Molecular mechanism of fibrosis : involvement of autocrine TGF-beta signaling.

研究代表者
尹　浩信（Ihn, Hironobu）

熊本大学・生命科学研究部・教授

研究者番号：２０２８２６３４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　4,100,000円

研究成果の概要（和文）：線維化疾患病変部の培養線維芽細胞を用いてDNA microarry法にて過剰発現する分子、発現低下する分子を検討し、micro RNA arrayにて過剰発現するmicro RNA、発現低下するmicro RNAを同定した。正常皮膚線維芽細胞を用いてintegrin αVβ5 stable transfectant作成し、細胞外マトリックスの過剰発現、MMP-1などのproteaseの発現低下を確認した。COL1A2 enhancer、promoterをベクターとして用いて線維芽細胞特異的integrin αV transgenic mouseを作成し、phenotypeを解析した。

研究成果の概要（英文）：We identified up-regulated or down-regulated genes using DNA microaary analysis and identified up-regulated or down-regulated microRNAs using microRNA array analysis in fibrosis. We made integrin αVβ5 stable transfectants using normal dermal fibroblasts and confirmed overexpression of extracellular matrix genes and down-regulation of proteases, such as MMP-1. We examined the phenotype of fibroblast-specific integrin αV transgenic mice.

研究分野：　皮膚科学

キーワード：　遺伝子　細胞・組織　シグナル伝達

１．研究開始当初の背景

線維化は全身性強皮症、肺線維症、肝硬変、腎硬化症、動脈硬化などの諸蔵器において認められ、各臓器の線維化には共通の機序が存在するものと考えられている。線維化は血管障害やリンパ球活性化に始まり、各種サイトカイン、インテグリンによる線維芽細胞の活性化による細胞外マトリックス過剰沈着を特徴とし、TGF-βの関与が考えられている。しかしながらその病態はいまだ明らかではなく、有効な治療もまだない。

２．研究の目的

本研究では、線維化に関与する分子の同定、サイトカインやインテグリンとの相互作用の解明を目的とする。

我々は線維化における aurocrine TGF-β loop 仮説（TGF-βの発現は変化せずTGF-β情報伝達系が活性化して線維化が形成される）を提示し、integrin αVβ5 とトロンボスポンジン－1（TSP-1）過剰発現の線維化の病因への関与を証明したが 、線維化の病因はまだまだ明らかとなっていない。そのため線維化の病因を更に明らかにするため、線維化に関与する分子の同定、サイトカインやインテグリンとの相互作用の解明を目的としたい。

３．研究の方法

全身性強皮症、肝硬変、肺線維症の組織、病変部の培養線維芽細胞、integrin αVβ5 stable transfectant（線維化のモデルとしてエレクトロポレーション法を用いて線維芽細胞に integrin αVβ5 を恒常的に過剰発現させた細胞）、TSP-1 stable transfectant、collagen promoter/ enhancer を用いた線維芽細胞特異的 integrin αV transgenic mouse、TSP-1 transgenic mouse を用いて DNA microarry 法にて過剰発現する分子、発現低下する分子を検討し、また realtime PCR を用いた micro RNA array によって過剰発現する micro RNA、発現低下する micro RNA を同定し、さらには情報伝達に関しては情報伝達 protein array を行い、それぞれ同定された分子の発現量、線維化におけるその機能、サイトカインやインテグリンとの相互作用について検討する。

この検討により、線維化の原因の解明に繋がり、新たな治療法および分指標的薬などの医薬品の開発に繋がると考えられる。

４．研究成果

全身性強皮症、肺線維症の組織および病変部の培養線維芽細胞において DNA microarry 法にて過剰発現する分子、発現低下する分子を検討し、また realtime PCR を用いた micro RNA array によって過剰発現する micro RNA、発現低下する micro RNA を同定した。

正常皮膚線維芽細胞を用いて integrin αVβ5 stable transfectant 作成し、integrin αVβ5 の過剰発現を確認した。

COL1A2 enhancer、promoter をベクターに組み込んで作成した transgene を用いて線維芽細胞特異的 integrin αVβ5 transgenic mouse を作成し、phenotype を解析したが、予想に反して皮膚の線維化は認められず、正常マウスと比較して皮膚厚の減少を認めた。integrin αVβ5 stable transfectant を用いて DNA microarry 法、realtime PCR を用いた micro RNA array 法、情報伝達 protein array を行い、線維化 phenotype を形成しているか、すなわち TGF-β受容体が過剰発現しているか、TGF-β情報伝達経路（Smad2、Smad 3、Smad4、p300/CBP、p38 MAPK、PI3 kinase）が過剰リン酸化しているか、Ⅰ型コラーゲンをはじめとする細胞外マトリックス蛋白および遺伝子が過剰発現しているか、MMP-1 などの protease の発現が低下しているか、TIMP-1 などの protease inhibitor の発現が亢進しているか詳細に検討し、autocrine TGF-β signaling によりⅠ型コラーゲンをはじめとする細胞外マトリックス蛋白および遺伝子が過剰発現し、MMP-1 などの protease の発現が低下していることを確認した。

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 107 件）

1. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K. Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study, PLoS One, 9, e88150, 2014. 査読有
2. Aoi J, Endo M, Kadomatsu T, Miyata K, Ogata A, Horiguchi H, Odagiri H, Matsuda T, Fukushima S, Jinnin M, Hirakawa S, Sawa T, Akaike T, Ihn H, Oike Y Angiopoietin-like protein 2 accelerates carcinogenesis by activating chronic inflammation and oxidative stress. Mol Cancer Res, 12, 239-249, 2014. 査読有
3. Kajihara I, Jinnin M, Harada M, Makino K, Honda N, Makino T, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. miR-205, down-regulation promotes proliferation of dermatofibrosarcoma protuberans tumor cells by regulating LRP-1 and ERK phosphorylation. Arch Dermatol Res, 306, 367-374, 2014. 査読有
4. Tamaki Z, Asano Y, Kubo M, Ihn H, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. Effects of the immunosuppressant rapamycin on the expression of human α2(I) collagen and matrix metalloproteinase 1 genes in scleroderma dermal fibroblasts. J Dermatol Sci, 74, 251-259, 2014. 査読有
5. Tsuru Y, Jinnin M, Ichihara A, Fujisawa A,

Moriya C, Sakai K, Fukushima S, Ihn H. miR-424 levels in hair shaft are increased in psoriasis patients. J Dermatol, 41, 382-385, 2014. **査読有**

6. Ichihara A, Jinnin M, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Case of disseminated cutaneous Mycobacterium chelonae infection mimicking cutaneous vasculitis. J Dermatol, 41, 414-417, 2014. **査読有**
7. Makino K, Jinnin M, Aoi J, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Sakai K, Nakayama K, Emoto N, Yanagisawa M, Ihn H. Knockout of endothelial cell-derived endothelin-1 attenuates skin fibrosis but accelerate cutaneous wound healing, PLoS One, 9, e97972, 2014. **査読有**
8. Kudo H, Jinnin M, Asano Y, Trojanowska M, Nakayama W, Inoue K, Honda N, Kajihara I, Makino K, Fukushima S, Ihn H. Decreased IL-20 expression in scleroderma skin contributes to cutaneous fibrosis. Arthritis Rheumatol, 65, 1636-1647, 2014. **査読有**
9. Fukushima S, Masuguchi S, Igata T, Harada M, Aoi J, Miyashita A, Nakahara S, Inoue Y, Jinnin M, Shiraishi S, Yamashita Y, Ishihara T, Ihn H. Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. J Dermatol, 41, 539-541, 2014. **査読有**
10. Kajihara I, Makino K, Ichihara A, Fukushima S, Jinnin M, Hirooka S, Kojima K, Kourogi H, Ihn H. Immunoglobulin G4-related disease in a psoriasis vulgaris patient treated with ustekinumab. J Dermatol, 41, 670-671, 2014. **査読有**
11. Makino K, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Serum levels of soluble carbonic anhydrase IX are decreased in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis compared to those with limited cutaneous systemic sclerosis. Biosci Trends, 8, 144-148, 2014. **査読有**
12. Kuriyama H, Jinnin M, Kanemaru H, Ichihara A, Fujisawa A, Moriya C, Fukushima S, Ihn H. Clincal significance of serum vascular endothelial-cadherin levels in inflammatory skin diseases, Ann Dermatol, 26, 536-538, 2014. **査読有**
13. Asano Y, Ihn H, Jinnin M, Tamaki Z, Tamaki K, Sato S. Serum levels of matrix metalloproteinase-13 in patients with eosinophilic fasciitis. J Dermatol, 41, 746-748, 2014. **査読有**
14. Miyashita A, Fukushima S, Makino T, Yoshino Y, Yamashita J, Honda N, Aoi J, ,Ichihara A, Jinnin M, Inoue Y, Ihn H. The proportion of lymphocytic inflammation with CD123-positive cells in lupus erythematosus profundus predict a clinical response to treatment. Acta Derm Venereol, 94, 563-567, 2014. **査読有**
15. Kobayashi D, Hirayama M, Komohara Y, Mizuguchi S, Wilson Morifuji M, Ihn H, Takeya M, Kuramochi A, Araki N. Transcriptionally controlled tumor protein is a novel biologic target for neurofibromatosis type I (NF-1) -associated tumors. J Biol Chem, 289, 26314-26326, 2014. **査読有**
16. Makino T, Jinnin M, Etoh M, Yamane K, Kajihara I, Makino K, Ichihara A, Igata T, Sakai K, Fukushima S, Ihn H. Down-regulation of microRNA-196a in the sera and involved skin of localized scleroderma patients. Eur J Dermatol, 24, 470-476, 2014. **査読有**
17. Aoi J, Nagatomo E, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. A simple and effective reconstructive technique for repairing defects of the upper lip using a hatchet flap. J Dermatol, 41, 1025-1026, 2014. **査読有**
18. Kubo Y, Jono T, Makino T, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin, Inoue Y, Ihn H. A case of anaplastic large cell lymphoma of skeletal muscle. J Dermatol, 41, 999-1002, 2014. **査読有**
19. Aoi J, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. Aesthethic reconstruction of defects in the lateral side wall of the nose using a local V-Y flap. J Dermatol, 41, 1026-1028, 2014. **査読有**
20. Sakoguchi A, Nakayama W, Jinnin M, Wang Z, Yamane K, Aoi J, Makino K, Kajihara I, Ichihara A, Makino T, Fukushima S, Sakai K, Inoue Y, Ihn H. The expression profile of the toll-like receptor family in scleroderma dermal fibroblasts. Clin Exp Rheumatol, 86, 4-9, 2014. **査読有**
21. Kanemaru H, Kajihara I, Yamanaka K, Igata T, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. Platelet-rich plasma therapy is effective for the treatment of refractory skin ulcers in patients with systemic sclerosis. Mod Rheumatol, 1-2, 2014. **査読有**
22. Kudo H, Jinnin M, Asano Y, Trojanowska M, Nakayama W, Inoue K, Honda N, Kajihara I, Makino K, Fukushima S, Ihn H. Decreased interleukin-20 expression in scleroderma skin contributes to cutaneous fibrosis. Arthritis Rheumatol, 66, 1636-1647, 2014. **査読有**
23. Asano Y, Ihn H, Jinnin M, Tamaki Z, Tamaki K, Sato S Serum levels of matrix metalloproteinase-13 in patients with eosinophilic fasciitis. J Dermatol, 41, 746-748, 2014. **査読有**
24. Tamaki Z, Asano Y, Kubo M, Ihn H, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S Effects of the immunosuppressant rapamycin on the expression of human α2(I) collagen and matrix metalloproteinase 1 genes in scleroderma dermal fibroblasts. J Dermatol Sci, 74, 251-259, 2014. **査読有**
25. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O,

Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study. PLoS One, 9, e88150, 2014. **査読有**

26. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, and Takehara K. Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study. PLoS One. 9(2), e88150, 2014. **査読有**
27. Sakoguchi A, Nakayama W, Jinnin M, Wang Z, Yamane K, Aoi J, Makino K, Kajihara I, Ichihara A, Makino T, Fukushima S, Sakai K, Inoue Y, Ihn H. The expression profile of the toll-like receptor family in scleroderma dermal fibroblasts. Clin Exp Rheumatol 86, 4-9, 2014. **査読有**
28. Kanemaru H, Kajihara I, Yamanaka K, Igata T, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H Platelet-rich plasma therapy is effective for the treatment of refractory skin ulcers in patients with systemic sclerosis. Mod Rheumatol, 1-2, 2014. **査読有**
29. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K. Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study. PLoS One, 9, e88150, 2014. **査読有**
30. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K. Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study PLoS One, 9(2), e88150, 2014. **査読有**
31. Inoue Y, Menzies SW, Fukushima S, Nishi-Kogushi H, Miyashita A, Masuguchi S, Muchemwa F, Kageshita T, Ihn H. Dots/ globules on dermoscopy in nail-apparatus melanoma. Int J Dermatol, 53: 88-92, 2014. **査読有**
32. Kajihara I, Jinnin M, Yamada S, Ichihara A, Makino T, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. Successful treatment of skin fistulas in systemic sclerosis patients with the combination of topical negative pressure therapy and split-thickness skin grafting. Mod Rheumatol, 24: 374-376, 2014. **査読有**
33. Ohyoshi Y, Makino T, Jinnin M, Nakayama W, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Serum levels of leptin receptor in patients with systemic sclerosis. Intractable Rare Dis Res, 2: 55-58, 2014. **査読有**
34. Okada Y, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. MIRSNP rs2910164 of miR-146a is associated with the muscle involvement in polymyositis/ dermatomyositis. Int J Dermatol, 53: 300-304, 2014. **査読有**
35. Ichihara A, Wang Z, Jinnin M, Izono Y, Shimozono N, Yamane K, Fujisawa A, Moriya C, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Up-regulation of miR-18a contributes to the epidermal necrolysis in severe drug eruptions. J Allergy Clin Immunol, 133: 1065-1074, 2014. **査読有**
36. Takemoto R, Jinnin M, Wang Z, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Ichihara A, Igata T, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H. Hair miR-29a levels are decreased in patients with scleroderma. Exp Dermatol, 22: 832-849, 2013.**査読有**
37. Hasegawa M, Asano M, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K. Serum chemokine levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study. Mod Rheumatol, 23: 1076-1084, 2013. **査読有**
38. Wang Z, Jinnin M, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Makino K, Kajihara I, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Detection of hair-microRNAs as the novel potent biomarker: Evaluation of the usefulness for the diagnosis of scleroderma. J Dermatol Sci, 72: 134-141, 2013. **査読有**
39. Miyashita A, Fukushima S, Makino T, Yoshino Y, Yamashita J, Honda N, Aoi J, Jinnin M, Ihn H. Lymphocytic inflammation with CD123 positive cells is a prognostic factor of lupus erythematosus profundus. Acta Derm Venereol, 94: 563-567, 2014. **査読有**
40. Honda N, Jinnin M, Kira-Etoh T, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Inoue Y, Okamoto Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ihn H. miR-150 down-regulation contributes to the constitutive type I collagen overexpression in scleroderma dermal fibroblasts via the induction of integrin β3. Am J Pathol, 182: 206-216, 2013. **査読有**
41. Sakoguchi A, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. The miR-146a rs2910164G/C polymorphism is associated with telangiectasia in systemic sclerosis. Clin Exp Dermatol, 38: 99-100, 2013. **査読有**
42. Etoh M, Jinnin M, Makino K, Yamane K, Nakayama W, Aoi J, Honda N, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Ihn H. microRNA-7 down-regulation mediates excess collagen expression in localized scleroderma. Arch Dermatol Res, 305: 9-15, 2013. **査読有**

43. Yamane K, Jinnin M, Etoh T, Kobayashi Y, Shimozono N, Fukushima S, Masuguchi S, Maruo K, Inoue Y, Ishihara T, Aoi J, Oike Y, Ihn H. Down-regulation of miR-124/ -214 in cutaneous squamous cell carcinoma mediates abnormal cell proliferation via the induction of ERK. J Mol Med, 91: 69-81, 2013. **査読有**
44. Kudo H, Jinnin M, Yamane K, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Fukushima S, Ihn H. Intravenous immunoglobulin treatment recovers the down-regulatied levels of Th1 cytokines in the sera and skin of scleroderma patients. J Dermatol Sci, 69: 77-80, 2013. **査読有**
45. Makino K, Jinnin M, Aoi J, Hirano A, Kajihara I, Makino T, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Diccoidin domain receptor 2 –micro RNA 196a -mediated negative feedback against excess type I collagen expression is impaired in scleroderma dermal fibroblasts. J Invest Dermatol, 133: 110-119, 2013 **査読有**
46. Shimada S, Jinnin M, Ogata A, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. Serum miR-21 levels in patients with dermatomyositis. Clin Exp Rheumatol, 31: 161-162, 2013. **査読有**
47. Maekawa T, Jinnin M, Ohtsuki M, Ihn H. Serum levels of interleukin-1α in patients with systemic sclerosis. J Dermatol, 40: 98-101, 2013. **査読有**
48. Matsuda M, Hoshino T, Yamakawa N, Tahara K, Adachi H, Sobue G, Maji D, Ihn H, Mizushima T. Suppresion of UV-induced wrinkle formation by induction of HSP70 expression in mice. J Invest Dermatol, 133: 919-928, 2013. **査読有**
49. Makino K, Jinnin M, Hirano A, Yamane K, Eto M, Kusano T, Honda N, Kajihara K, Makino T, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. The down-regulation of microRNA let-7a contributes to the excessive expression of type I collagen in systemic and localized scleroderma. J Immunol, 190: 3905-3915, 2013. **査読有**
50. Inoue K, Jinnin M, Yamane K, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Fukushima S, Ihn H. Down-regulation of miR-223 contributes to the formation of Gottron's eruption in dermatomyositis via the induction of PKCε. Eur J Dermatol, 23: 160-167, 2013. **査読有**
51. Oshikawa Y, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K,Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. Decreased miR-7 expression in the skin and sera of patients with dermatomyositis. Acta Derm Venereol, 93: 273-276, 2013. **査読有**
52. Koba S, Jinnin M, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Ihn H. Expression analysis of multiple microRNAs in each patient with scleroderma Exp Dermatol, 22: 489-491, 2013. **査読有**
53. Kajihara I, Jinnin M, Honda N, Makino K, Makino T, Masuguchi S, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Scleroderma dermal fibroblasts overexpress vascular endothelial growth factor due to autocrine transforming growth factor β signaling. Mod Rheumatol, 23: 516-524, 2013. **査読有**
54. Takehara K, Ihn H, Sato S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. Clin Exp Rheum, 31: 151-156, 2013. **査読有**
55. Inoue K, Jinnin M, Hara Y, Makino K, Kajihara I, Makino T, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Serum levels of tenascin-C in collagen diseases. J Dermatol, 40: 715-719, 2013. **査読有**
56. Kajihara I, Jinnin M, Makino T, Toihata-Yonemitsu A, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. Clinical significance of cobble stone appearance on the skin of patients with systemic sclerosis. J Eur Acad Dermatol Venereol, 26: 123-125, 2012. **査読有**
57. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Muro Y, Ogawa F, Sasaki T, Takahashi H, Tanaka S, Takehara K, Sato S. Investigation of prognostic factors for skin sclerosis and lung function in Japanese patients with systemic sclerosis: a multicenter prospective observational study. Rheumatology, 51：129-133, 2012. **査読有**
58. Tomita M, Kadono T, Yazawa N, Kawashima T, Tamaki Z, Ashida R, Ohmatsu H, Asano Y, Sugaya M, Kubo M, Ihn H, Tamaki K, Sato S. Serum levels of soluble CD21 in patients with systemic sclerosis. Rheumatol Int, 32: 317-321, 2012. **査読有**
59. Nakayama W, Jinnin M, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Serum levels of soluble CD163 in patients with systemic sclerosis. Rheumatol Int, 32: 403-407, 2012. **査読有**
60. Kajihara I, Jinnin M, Yamane K, Makino T, Honda N, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Okamoto Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ihn H. Increased accumulation of thrombospondin-2 due to low degradation activity stimulates type I collagen expression in scleroderma fibroblasts. Am J Pathol, 180: 703-714, 2012. **査読有**
61. Ogata A, Endo M, Aoi J, Takahashi O, Kadomatsu T, Miyata K, Tian Z, Jinnin M, Fukushima S, Ihn H, Oike Y. The role of angiopoietin-like protein 2 in pathogenesis of dermatomyositis. Biochem Biophys Res Commun, 418: 494-499, 2012. **査読有**
62. Makino K, Jinnin M, Kajihara I, Honda N,

Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Circulating miR-142-3p levels in patients with systemic sclerosis. Clin Exp Dermatol, 37: 34-39, 2012. **査読有**

63. Honda N, Jinnin M, Kajiwara I, Makino T, Makino K, Masuguchi S, Fukushima S, Okamoto Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ihn H. TGF-β-mediated down-regulation of microRNA-196a contributes to the constitutive up-regulated type I collagen expression in scleroderma dermal fibroblasts. J Immunol, 188: 3323-3331, 2012. **査読有**
64. Nakajima T, Jinnin M, Honda N, Kajihara I, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Okamoto Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ihn H. Impaired IL-17 signaling pathway contributes to the increased collagen expression in scleroderma fibroblasts. J Immunol, 188: 3573-3583, 2012. **査読有**
65. Oshikawa Y, Fukushima S, Miyake T, Kawaguchi T, Motomura K, Nakashima Y, Nakamura K, Jinnin M, Ihn H. Photosensitivity and acute liver insufficiency in late-onset erythropoietic protoporphyria with a chromosome 18q abnormality. Case Rep Dermatol 4: 14-149, 2012. **査読有**
66. Kajihara I, Jinnin M, Makino T, Masuguchi S, Sakai K, Fukushima S, Maruo K, Inoue Y, Ihn H. Overexpression of hepatocyte growth factor receptor in scleroderma dermal fibroblasts is caused by autocrine transforming growth factor β signaling. BioScience Trends, 6: 136-142, 2012. **査読有**
67. Sing T, Jinnin M, Yamane K, Honda N, Makino K, Kajihara I, Makino T, Sakai K, Mashuguchi S, Fukushima S, Ihn H. microR-92a expression in the sera and dermal fibroblasts increases in patients with scleroderma. Rheumatology, 51: 1550-1556, 2012. **査読有**
68. Nakayama W, Jinnin M, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Sakai k, Inoue Y, Ihn H. CD163 expression is increased in the involved skin and sera of patients with systemic lupus erythematosus. Eur J Dermatol, 22：512-517, 2012. **査読有**
69. Hayashi Y, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. Serum angiopoietin-like protein 3 concentrations in rheumatic diserases. Eur J Dermatol, 22: 500-504, 2012. **査読有**
70. Niimori D, Kawano R, Felemban A, Niimori-Kita K, Tanaka H, Ihn H, Ohta K. Tsukushi controls the hair cycle by regulating TGF-β1 signaling. Dev Biol, 372: 81-87, 2012. **査読有**
71. Kuwahara A, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. Serum concentration of angiogenin in patients with rheumatic diseases. ***BioScience Trends***, 6: 229-233, 2012. **査読有**

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕
○出願状況（計　0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計　0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

６．研究組織

(1)研究代表者
尹　浩信　　（Ihn Hironobu）
熊本大学・生命科学研究部・教授
研究者番号：20282634

(2)研究分担者
（　　）

研究者番号：

(3)連携研究者
（　　）

研究者番号：