

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08442

研究課題名(和文) 遺伝子改変マウスを用いた糸球体硬化症の新規治療戦略の開発

研究課題名(英文) Development of novel therapeutic approaches for glomerulosclerosis using genetically modified mice

研究代表者

GABAZZA CORINA (Gabazza, Corina)

三重大学・医学系研究科・特任講師(研究担当)

研究者番号：10750656

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、腎特異的ヒトTGF- $\beta$ 1過剰発現TGマウスを用いた腎線維症モデルにおいて組み換えトロンボモジュリン(rhTM)の抗線維化の効果を検討した。rhTMの投与群では、非投与群に比べ、腎組織中のコラーゲンマーカー、炎症性サイトカイン、補体系の成分の濃度が有意に低下した。rhTMの投与群では糸球体毛細血管の基底膜の肥厚、メサンギウムの拡大などは有意に改善した。ポドサイトのアポトーシスと尿細管細胞の上皮間葉系移行も有意に抑制された。In vitro実験においてrhTMはGPR15に結合し、細胞内のAktシグナル伝達経路を活性化することによって糸球体ポドサイトのアポトーシスを抑制することが判った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病、高血圧等の慢性疾患による腎症の悪化に伴い、血液透析を余儀なくされる患者数は増加の一途を辿り、年間約1万人以上の患者が新規透析導入患者とされている。これらの慢性疾患から腎不全に移行した血液透析患者の予後は、他疾患に比較して著しく悪く、その予後改善の対策が急務と考えられる。本研究においては、慢性腎臓疾患に対する新たな治療戦略の開発に繋がっている。従って、本研究で得た成果は、世界に先駆けての腎線維症に対する新規抗線維化剤の開発において画期的な基礎的情報を提供するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In present investigation, we evaluated the effect of recombinant human thrombomodulin on the kidney fibrosis and renal failure using a transgenic mouse over-expressing the complete DNA sequence of human transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 specifically in the renal glomeruli. The TGF- $\beta$ 1 transgenic mice treated with the recombinant human thrombomodulin showed significant decreased glomerular and tubulointerstitial deposition of extracellular matrix protein including collagen and fibronectin, reduced renal expression of pro-fibrotic and inflammatory cytokines and decreased activation of the complement system. In vitro and in vivo experiments showed that recombinant human thrombomodulin blocked apoptosis and the epithelial-mesenchymal transition-of podocytes by binding to GPR15 and by subsequent activation of the Akt signaling pathway and blockade of Smad proteins. These results suggest the potential of recombinant human thrombomodulin as a therapeutic drug for chronic kidney disease.

研究分野：腎臓内科

キーワード：組織線維化 転写因子 Akt経路 Smad2/3 トロンボモジュリン TGF- $\beta$ 1 G-タンパク質共役受容体 腎不全

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

腎臓内科領域では、組織リモデリングを来たす疾患・病態は治療抵抗性及び難治性である。慢性腎臓病は、その原因によらず腎臓の「線維化」により悪化する。線維化の過程には、線維芽細胞によるコラーゲン、フィブロネクチンなどの細胞外マトリックス成分の産生・分泌の過剰が病態形成に関わり、線維芽細胞の強力な刺激因子として transforming growth factor (TGF) $\beta$ 1 が広く知られている。我々は、TGF $\beta$ 1 などの成長因子が慢性炎症性疾患・線維症の病態形成に関与しており (Am J Respir Cell Mol Biol. 46:397-406, 2012)、ヒト TGF $\beta$ 1 の small interference (si)RNA 及びヒト組み換えトロンボモジュリン (PLoS One 7:e42655, 2012) が臓器線維症に対する強力な抑制効果を示すことを世界に先駆けて報告した。

これまでの研究により凝固制御因子であるトロンボモジュリンには抗凝固作用と共に免疫制御作用や抗炎症作用、抗線維化作用、抗アポトーシス作用を有していることが示されており、トロンボモジュリンが線維化抑制作用や抗炎症作用を介して糖尿病腎症の進展を抑制することが示唆される。一方、2006年のノーベル賞の対象となった siRNA は RNA 干渉 (RNAi) を人工的に起こそうとするものであり、特定の遺伝子を knock down させることが出来る。この siRNA を使った医薬品が完成すれば、腎線維症・腎不全などの難治性疾患において画期的な創薬となる可能性がある。しかし、腎線維症・腎不全に対する治療薬としてトロンボモジュリン又は標的分子に対する siRNA の効果は未だに検討されていない。

### 2. 研究の目的

本研究は腎ポドサイト特異的 TGF $\beta$ 1 過剰発現マウスを用いた腎線維症・腎不全での in vivo 実験により、トロンボモジュリンと TGF $\beta$ 1 siRNA による腎線維症・腎不全に対する治療効果を検討するものである。

### 3. 研究の方法

(1) 腎特異的ヒト TGF $\beta$ 1 過剰発現マウスを用いた腎線維症・腎不全モデルマウスにおけるトロンボモジュリンの治療効果の検討: 週二回、8週間連続でトロンボモジュリン、TGF $\beta$ 1 siRNA 又はコントロールとして生理食塩水を腹腔内投与する。8週間後に採血、採尿、両腎臓摘出を行う。腎臓の炎症性細胞浸潤の程度、flow cytometry、TdT-mediated digoxigenin (biotin)-dUTP-nick-end-labeling (TUNEL) 法によりアポトーシスの評価を行う。血液・尿検査にて腎機能の評価を行う。また TNF $\alpha$ 、IL1 $\beta$  などの炎症性サイトカイン及び TGF $\beta$ 1 などの線維化因子について検討を行う。コントロールとして C57BL/6 野生型マウスを用いて同様の方法で治療を行う。

(2) ポドサイトのアポトーシスに対する TGF $\beta$ 1 とトロンボモジュリンの抑制効果の検討: C57BL/6 マウスモデル由来腎ポドサイトはコラゲナーゼ法で分離する。各々の細胞は高ブドウ糖濃度、過酸化水素又は TGF $\beta$ 1 の存在下で培養する前に TGF $\beta$ 1 siRNA 又はトロンボモジュリンの種々の濃度を培養液に添加し、24時間後に flow cytometry、TUNEL 法、Western blotting 法で細胞のアポトーシスを評価する。

### 4. 研究成果

(1) 腎特異的ヒト TGF $\beta$ 1 過剰発現する腎線維症・腎不全マウスモデルの特徴: 透過型電子顕微鏡の検討では foot process effacement (足突起消失)、microvillous transformation、糸球体細胞基底膜の肥厚、糸球体毛細血管の窓 (fenestration) の減少が認められた (図 1)。

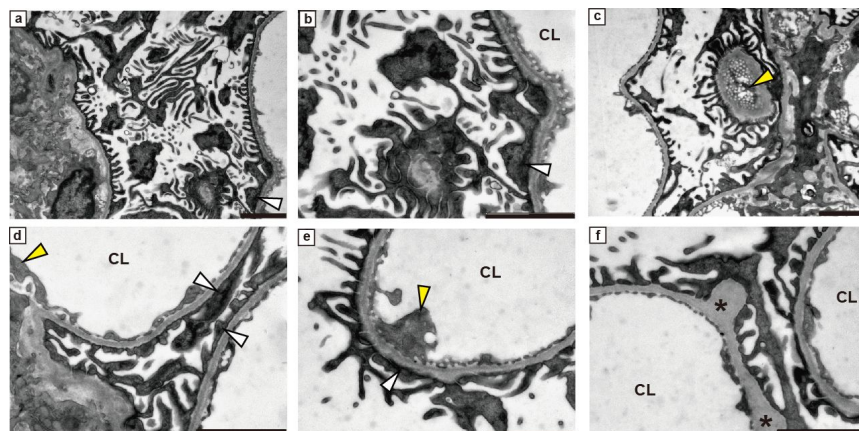


図 1: タコ足細胞 (ポドサイト) の足突起消失 (白い矢の根)、microvillous transformation (a, b)、糸球体細胞基底膜の肥厚 (\*)、糸球体毛細血管の窓 (fenestration) の減少が認められた (図 1)。CL, capillary lumen。

( 2 ) トロンボモジュリンの抗線維化作用 :

野生型マウスと TGFβ1 TG マウスに生理食塩 (WT/SAL 群、TGFβ1-TG/SAL 群) 又は組み換えトロンボモジュリン (WT/rhTM、TGFβ1 TG/rhTM 群) を投与し、トロンボモジュリンの効果を検討した。その結果、TGFβ1-TG/rhTM 群では、TGFβ1-TG/SAL 群に比べ、腎の間質と糸球体にコラーゲンの沈着は低下した。WT/SAL 群と WT/rhTM 群の間に有意な差がなかった ( 図 2 )。

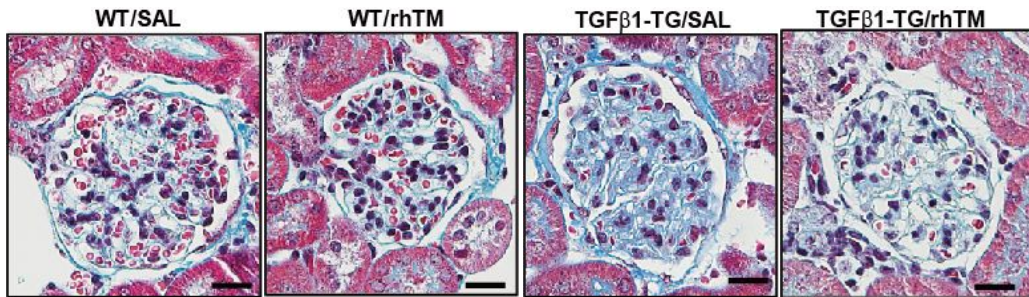


図 2 : Masson のトリクローム染色。TGFβ1-TG/SAL 群はコラーゲン沈着は高度である。その他の群は正常所見を示す。WT/SAL 群と TGFβ1-TG/SAL 群 : 生理食塩投与したマウス。WT/rhTM 群と TGFβ1-TG/rhTM 群 : 組み換えトロンボモジュリン投与した TGFβ1-TG マウス。

( 3 ) 腎不全に対するトロンボモジュリンの効果 :

TGFβ1-TG/rhTM 群では、TGFβ1-TG/SAL 群に比べ、血漿中の血中尿素窒素とクレアチニンの濃度は有意に低下した。WT/SAL 群と WT/rhTM 群の間に有意な差がなかった ( 図 3 )。

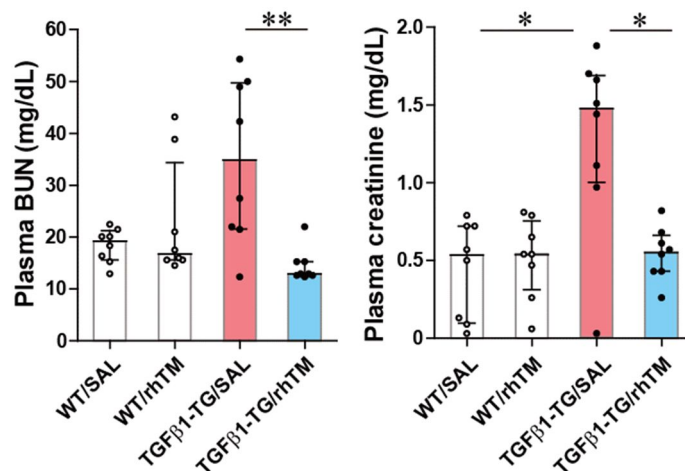


図 3 : 腎機能検査のマーカー ( 血中尿素窒素、クレアチニン ) の結果。

( 4 ) ポドサイトのアポトーシスに対するトロンボモジュリンの効果 :

TGFβ1 によるポドサイトのアポトーシスに対するトロンボモジュリンの効果を検討した。Flow cytometry、TUNEL 法、Western blotting でアポトーシスの誘導を検討した。その結果、トロンボモジュリンの存在下で培養したポドサイトは、コントロール細胞に比べ、細胞のアポトーシスは有意に低下した ( 図 4 )。

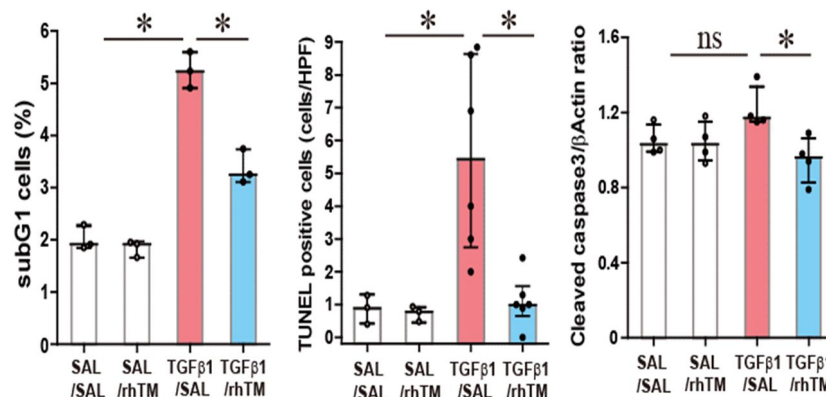


図 5 : ポドサイトのアポトーシスに対するトロンボモジュリンの抑制効果

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Baffour Tonto Prince, Yasuma Taro, Kobayashi Tetsu, D' Alessandro-Gabazza Corina, Toda Masaaki, Saiki Haruko, Fujimoto Hajime, Asayama Kentaro, Fujiwara Kentaro, Nishihama Kota, Okano Tomohito, Takeshita Atsuro, Gabazza Esteban	4. 巻 20
2. 論文標題 Protein S is Protective in Acute Lung Injury by Inhibiting Cell Apoptosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1082 ~ 1082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20051082	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 Yasuma Taro, Kobayashi Tetsu, D' Alessandro-Gabazza Corina, Fujimoto Hajime, Ito Kentaro, Nishii Yoichi, Nishihama Kota, Baffour Tonto Prince, Takeshita Atsuro, Toda Masaaki, Gabazza Esteban, Taguchi Osamu, Yonemura Shigenori, Hataji Osamu	4. 巻 19
2. 論文標題 Renal Injury during Long-Term Crizotinib Therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2902 ~ 2902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19102902	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 D' Alessandro-Gabazza Corina N., M'endez-Garcia Celia, Hataji Osamu, Westergaard Sara, Watanabe Fumiaki, Yasuma Taro, Toda Masaaki, Fujimoto Hajime, Nishihama Kota, Fujiwara Kentaro, Taguchi Osamu, Kobayashi Tetsu, Mackie Roderick I., Cann Isaac, Gabazza Esteban C.	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of Halophilic Microbes in Lung Fibrotic Tissue by Oligotyping	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 1892 ~ 1892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2018.01892	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 Nakamura Yuki, Kobayashi Tetsu, Nishii Yoichi, Suzuki Yuta, Saiki Haruko, Ito Kentaro, Watanabe Fumiaki, Nishihama Kota, Yasuma Taro, D'Alessandro-Gabazza Corina N., Katsuta Koji, Fujimoto Hajime, Gabazza Esteban C, Taguchi Osamu, Hataji Osamu	4. 巻 9
2. 論文標題 Comparable immunoreactivity rates of PD-L1 in archival and recent specimens from non-small cell lung cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 1476 ~ 1482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.12861	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 D' Alessandro-Gabazza Corina N., Kobayashi Tetsu, Gabazza Esteban C.	4. 巻 198
2. 論文標題 Risks of Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis with a TAM Receptor Kinase Inhibitor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 970 ~ 971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.201805-0871LE	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 Onishi Masahiro, Kobayashi Tetsu, D'Alessandro-Gabazza Corina N., Fujimoto Hajime, Chelakkot-Govindalayathil Ayshwarya-Lakshmi, Takahashi Yoshinori, Yasuma Taro, Nishihama Kota, Toda Masaaki, Takei Yoshiyuki, Taguchi Osamu, Gabazza Esteban C.	4. 巻 497
2. 論文標題 Mice overexpressing latent matrix metalloproteinase-2 develop lung emphysema after short-term exposure to cigarette smoke extract	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 332-338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.02.081	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 Totoki Toshiaki, D' Alessandro-Gabazza Corina N., Toda Masaaki, Tonto Prince Baffour, Takeshita Atsuro, Yasuma Taro, Nishihama Kota, Iwasa Motoh., Horiki Noriyuki, Takei Yoshiyuki, Gabazza Esteban C.	4. 巻 -
2. 論文標題 Protein S Exacerbates Chronic Liver Injury and Fibrosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Pathol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2018.01.007	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 Harada Etsuko, D'Alessandro-Gabazza Corina N., Toda Masaaki, Morizono Toshihiro, Totoki Toshiaki, Yasuma Taro, Nishihama Kota, Kobayashi Tetsu, Sumiya Toshimitsu, Kawagishi Hirokazu, Gabazza Esteban C.	4. 巻 21
2. 論文標題 The Medicinal Mushroom, Grifola gargal, Ameliorates Allergic Bronchial Asthma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Med Food	6. 最初と最後の頁 136-145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/jmf.2017.4016	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 Nishii Yoichi, Hataji Osamu, Ito Kentaro, Watanabe Fumiaki, Kobayashi Tetsu, D'alessandro-Gabazza Corina, Toda Masaaki, Taguchi Osamu, Yamamoto Nobuyuki, Gabazza Esteban	4. 巻 8
2. 論文標題 Efficacy of osimertinib in a patient with non-small cell lung cancer harboring epithelial growth factor receptor exon 19 deletion/T790M mutation, with poor performance status	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 246-249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2017.1522	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 Nishihama Kota, Yasuma Taro, Yano Yutaka, D' Alessandro-Gabazza Corina N., Toda Masaaki, Hinneh Josephine A., Baffour Tonto Prince, Takeshita Atsuro, Totoki Toshiaki, Mifuji-Moroka Rumi, Kobayashi Tetsu, Iwasa Motoh, Takei Yoshiyuki, Morser John, Cann Isaac, Gabazza Esteban C.	4. 巻 -
2. 論文標題 Anti-apoptotic activity of human matrix metalloproteinase-2 attenuates diabetes mellitus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Metabolism	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metabol.2018.01.016	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 Fujiwara A, Yoshida M, Fujimoto H, Nakahara H, Ito K, Nishihama K, Yasuma T, Hataji O, Taguchi O, D'Alessandro-Gabazza CN, Gabazza EC, Kobayashi T	4. 巻 -
2. 論文標題 A Retrospective Comparison of the Clinical Efficacy of Gefitinib, Erlotinib and Afatinib in Japanese Patients with Non-small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncol Res	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3727/096504018X15151523767752	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 Hataji O, Nishii Y, Ito K, Sakaguchi T, Saiki H, Suzuki Y, D'Alessandro-Gabazza C, Fujimoto H, Kobayashi T, Gabazza EC, Taguchi O	4. 巻 14
2. 論文標題 Smart watch-based coaching with tiotropium and olodaterol ameliorates physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Exp Ther Med	6. 最初と最後の頁 4061-4064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2017.5088	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 Tomaru A, Kobayashi T, Hinneh J A, Baffour Tonto P, D'Alessandro-Gabazza C N, Fujimoto H, Fujiwara K, Takahashi Y, Ohnishi M, Yasuma T, Nishihama K, Yoshino M, Takao K, Toda M, Totoki T, Takei Y, Yoshikawa K, Taguchi O, Gabazza E C	4. 巻 24
2. 論文標題 Oligonucleotide-targeting periostin ameliorates pulmonary fibrosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Gene Ther	6. 最初と最後の頁 706-716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/gt.2017.80	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 Fujiwara Kentaro, Kobayashi Tetsu, Fujimoto Hajime, Nakahara Hiroki, D'Alessandro-Gabazza Corina N., Hinneh Josephine A., Takahashi Yoshinori, Yasuma Taro, Nishihama Kota, Toda Masaaki, Kajiki Masahiro, Takei Yoshiyuki, Taguchi Osamu, Gabazza Esteban C.	4. 巻 187
2. 論文標題 Inhibition of Cell Apoptosis and Amelioration of Pulmonary Fibrosis by Thrombomodulin	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Pathol	6. 最初と最後の頁 2312-2322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2017.06.013	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 Toda M, Totoki T, Nakamura C, Yasuma T, D' Alessandro-Gabazza CN, Mifuji-Moroka R, Nishihama K, Iwasa M, Horiki N, Gabazza EC, Takei Y	4. 巻 265
2. 論文標題 Low dose of alcohol attenuates pro-atherosclerotic activity of thrombin	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 215-224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis	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 Kobayashi Tetsu, Fujimoto Hajime, D' Alessandro-Gabazza Corina, Gabazza Esteban C., Hataji Osamu	4. 巻 9
2. 論文標題 Recent studies move closer to answering questions about sequential therapy for anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Thorac Dis	6. 最初と最後の頁 2847-2851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd.2017.08.114	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 Kainuma K, Kobayashi T, D' Alessandro-Gabazza CN, Toda M, Yasuma T, Nishihama K, Fujimoto H, Kuwabara Y, Hosoki K, Nagao M, Fujisawa T, Gabazza EC	4. 巻 18
2. 論文標題 2 adrenergic agonist suppresses eosinophil-induced epithelial-to-mesenchymal transition of bronchial epithelial cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Respir Res	6. 最初と最後の頁 79-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-017-0563-4	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27件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 藤本 源、小林 哲、樋口 友里恵、齋木 晴子、藤原 拓海、岡野 智仁、浅山 健太郎、都丸 敦史、高橋 佳紀、藤原 研太郎、大西 真裕、中原 博紀、ガバザ エステバン、田口 修
2. 発表標題 間質性肺炎の病態形成・線維化における凝固線溶系の関わり
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋口 友里恵、高橋 佳紀、藤本 源、齋木 晴子、岡野 智仁、藤原 拓海、浅山 健太郎、都丸 敦史、藤原 研太郎、中原 博紀、小林 哲、ガバザ エステバン、田口 修
2. 発表標題 KL-6やフェリチンが低値であったにも関わらず急速に呼吸不全が進行したMDA5抗体陽性CADMの1例
3. 学会等名 第131回日本結核病学会東海地方大会 第113回日本呼吸器学会東海地方学会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 藤本 源、小林 哲、樋口 友里恵、齋木 晴子、岡野 智仁、藤原 拓海、浅山 健太郎、高橋 佳紀、都丸 敦史、藤原 研太郎、中原 博紀、ガバザ エステバン
2. 発表標題 MMP-2はマクロファージをM1に分化誘導し気管支喘息に対して防衛的に働く
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡野 智仁、樋口 友里恵、齋木 晴子、藤原 拓海、浅山 健太郎、都丸 敦史、高橋 佳紀、藤原 研太郎、中原 博紀、藤本 源、小林 哲、伊藤 健太郎、田口 修、ガバザ エステバン
2. 発表標題 当院におけるEGFR遺伝子変異陽性肺癌患者に対する免疫チェックポイント阻害薬の使用経験
3. 学会等名 第113回日本肺癌学会中部支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋口 友里恵、齋木 晴子、岡野 智仁、藤原 拓海、浅山 健太郎、都丸 敦史、高橋 佳紀、藤原 研太郎、中原 博紀、藤本 源、小林 哲、ガバザ エステバン、田口 修
2. 発表標題 発症後20年経過したALK融合遺伝子陽性肺癌の1例
3. 学会等名 第113回日本肺癌学会中部支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 都丸 敦史、ガバザ エステバン、樋口 友里恵、齋木 晴子、藤原 拓海、浅山 健太郎、岡野 智仁、高橋 佳紀、藤原 研太郎、中原 博紀、藤本 源、戸田 雅昭、ガバザ コリナ、小林 哲
2. 発表標題 マウス肺線維化モデルに対するPeriostin抑制効果の検討
3. 学会等名 第48回吸入療法研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Keisuke Morikawa, Yasunori Imaoka, Hiroyuki Takemura, Kana Kitayama, Shunta Shimoda, Shogo Inaba, Haruka Kusuki, Yu Hashitsume, Momoko Hirose, Yuta Suzuki, Makoto Okada, Corina N. D' Alessandro-Gabazza, Esteban Gabazza, Osamu Taguchi, Osamu Hataji
2. 発表標題	Creating a prediction formula for resting energy consumption of patients with COPD and ILD
3. 学会等名	ERS 2018 International Congress (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Gunnar Reksten Husebo, Esteban Gabazza, Corina D'Alessandro, Marianne Aanerud, Masaaki Toda, Rune Gronseth, Per S. Bakke, Tomas Mikal Lind Eagan
2. 発表標題	Coagulation markers in COPD
3. 学会等名	ERS 2018 International Congress (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Yuki Nakamura, Osamu Hataji, Yuta Suzuki, Haruko Saiki, Kentarou Ito, Yoichi Nishii, Gabazza Esteban Cesar
2. 発表標題	High-flow nasal cannula therapy has the effectiveness for acute respiratory failure including hypercapnic status: a single-centered retrospective study
3. 学会等名	ERS 2018 International Congress (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	藤原 研太郎、小林 哲、浅山 健太郎、都丸 敦史、高橋 佳紀、大西 真裕、中原 博紀、藤本 源、ダレッサンドロ ガバザ コリナ、戸田 雅昭、田口 修、ガバザ エステバン
2. 発表標題	気管支喘息におけるmatrix metalloproteinase-2(MMP-2)の変動
3. 学会等名	第16回Kinki Hokuriku Airway disease Conference
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 小林 哲、Esteban C. Gabazza、浦田 健太郎、高橋 佳紀、都丸 敦史、藤原 研太郎、大西 真裕、中原 博紀、藤本 源、Corina N. D' Alessandro-Gabazza、戸田 雅昭、田口 修
2. 発表標題 気道の線維化の先には発癌があるのか？
3. 学会等名 第36回気道分泌研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大西 真裕、浅山 健太郎、高橋 佳紀、都丸 敦史、藤原 研太郎、中原 博紀、藤本 源、Corina N. D' Alessandro-Gabazza、Esteban C. Gabazza、田口 修、小林 哲
2. 発表標題 MMP-2過剰発現マウスにおける短期タバコ煙によるemphysema誘発の検討
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤本 源、小林 哲、浅山 健太郎、高橋 佳紀、都丸 敦史、藤原 研太郎、大西 真裕、中原 博紀、Corina N. D' Alessandro-Gabazza、田口 修、Esteban Gabazza
2. 発表標題 気管支喘息モデルにおけるヒトMatrix Metalloproteinase-2の効果
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中原 博紀、小林 哲、浅山 健太郎、都丸 敦史、高橋 佳紀、藤原 研太郎、大西 真裕、藤本 源、ガバザ コリナ、ガバザ エステバン、田口 修
2. 発表標題 プレオマイシン誘発肺線維症におけるプロテインSのアポトーシス抑制効果についての検討
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浅山 健太郎、小林 哲、高橋 佳紀、都丸 敦史、藤原 研太郎、大西 真裕、中原 博紀、藤本 源、Corina Gabazza、Esteban Gabazza、田口 修
2. 発表標題 マウス肺線維症モデルにおいてthrombomodulinは防御的に働く
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西濱 康太、安間 太郎、竹下 敦郎、ガバザ コリナ、戸田 雅昭、矢野 裕、ガバザ エステバン
2. 発表標題 遺伝子改変マウスを用いた糖尿病性腎症モデルの作成
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹下 敦郎、井上 知紗、真木 加奈子、岡野 優子、佐々木 賢、西濱 康太、橋本 礼、堀田 康広、上村 明、坂本 正子、安間 太郎、大西 悠紀、鈴木 俊成、古田 範子、矢野 裕、戸田 雅昭、ガバザ コリナ、ガバザ エステバン、竹井 謙之
2. 発表標題 TGF- $\beta$ 1によるインスリン抵抗性の誘導in vitroでの検討
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤本 源、小林 哲、浅山 健太郎、都丸 敦史、高橋 佳紀、藤原 研太郎、大西 真裕、中原 博紀、西濱 康太、安間 太郎、ガバザ コリナ、戸田 雅昭、ガバザ エステバン、田口 修
2. 発表標題 気管支喘息患者におけるマトリックスメタロプロテアーゼ2の変動
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤原 研太郎、小林 哲、浅山 健太郎、都丸 敦史、高橋 佳紀、大西 真裕、中原 博紀、藤本 源、西濱 康太、安間 太郎、ガバザ コリナ、戸田 雅昭、ガバザ エステバン、田口 修
2. 発表標題 マトリックスメタロプロテアーゼ2遺伝子導入喘息マウスにおける気道病変の解析
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 桑原 優、戸田 雅昭、ガバザ コリナ、安間 太郎、貝沼 圭吾、長尾 みづほ、ガバザ エステバン、藤澤 隆夫
2. 発表標題 気道リモデリングにおけるMMP-2の役割の解明
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大西 真裕、小林 哲、浅山 健太郎、高橋 佳紀、都丸 敦史、藤原 研太郎、中原 博紀、藤本 源、田口 修、戸田 雅昭、ガバザ コリナ、ガバザ エステバン
2. 発表標題 MMP-2過剰発現マウスにおけるタバコ煙抽出液吸入による肺の気腫化の検討
3. 学会等名 第91回閉塞性肺疾患研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤原 研太郎、小林 哲、浅山 健太郎、都丸 敦史、高橋 佳紀、大西 真裕、中原 博紀、藤本 源、安間 太郎、ガバザ コリナ、ガバザ エステバン、田口 修
2. 発表標題 L858R変異EGFR導入マウスに発生した肺腺癌の組織パターンの特徴
3. 学会等名 第58回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Kuwabara Y., Toda M., Yasuma T., Kainuma K., Nagao M., Corina D. N., Esteban G. C., Fujisawa T
2 . 発表標題 The role of eosinophils and matrix metalloproteinase-2 in airway remodeling
3 . 学会等名 European Academy of Allergy and Clinical Immunology EAACI Congress 2017 (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 K. Nishihama, T. Yasuma, A. Takeshita, T. Totoki, Y. Takahashi, K. Fujiwara,
2 . 発表標題 Role of Matrix Metalloproteinase-2 and Correlation with the Anticoagulant System in Diabetes
3 . 学会等名 ISTH Congress and 63rd Annual SSC Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 A. Takeshita, K. Nishihama, T. Yasuma, K. Fujiwara, E. Harada, C.N. D' Alessandro-Gabazza, M. Toda, T. Kobayashi, Y. Yano, E.C. Gabazza
2 . 発表標題 Protective Effect of Protein S against the Development of Diabetic Nephropathy in Mice
3 . 学会等名 ISTH Congress and 63rd Annual SSC Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 T. Totoki, C.N. D' Alessandro-Gabazza, R. Mifuji-Moroka, K. Nishihama, A. Takeshita, T. Yasuma, Y. Takahashi, K. Fujiwara, M. Toda, M. Nakamura, N. Horiki, M. Iwasa, T. Kobayashi, Y. Takei, E.C. Gabazza
2 . 発表標題 Thrombin-activable Fibrinolysis Inhibitor (Procarboxypeptidase B2) Deficiency Protects from Carbon Tetrachloride-induced Liver Fibrosis
3 . 学会等名 ISTH Congress and 63rd Annual SSC Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Totoki Toshiaki, D' Alessandro-Gabazza Corina N., Moroka-Mifuji Rumi, Nishihama Kota, Takeshita Atsuro, Yasuma Taro, Takahashi Yoshinori, Fujiwara Kentaro, Toda Masaaki, Iwasa Motoh, Kobayashi Tetsu, Takei Yoshiyuki, and Gabazza-Esteban
2. 発表標題 Overexpression of Protein S Exacerbates Carbon Tetrachloride-induced Liver Injury and Fibrosis in Mice
3. 学会等名 BIT's 2nd Annual World Congress of Digestive Disease-2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 Transgenic mouse expressing kidney-specific human tgf-beta1, and biomarker for tissue fibrosis mouse model	発明者 矢野 裕、ガバザ エステバン、ガバザ コリナ	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、US20170135328A1	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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	G a b a z z a E s t e b a n  (Gabazza Esteban)  (00293770)	三重大学・医学系研究科・教授   (14101)	
研究分担者	安間 太郎  (Yasuma Taro)  (80773887)	三重大学・医学系研究科・助教   (14101)	