

令和 2 年 5 月 15 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：17K09611

研究課題名(和文) MUC5B過剰発現マウスを用いた肺線維症の病態解明と治療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel therapeutic approaches for pulmonary fibrosis using MUC5B overexpressing mice

研究代表者

田口 修 (Taguchi, Osamu)

三重大学・医学系研究科・リサーチアソシエイト

研究者番号：90197244

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)：MUC5B遺伝子の単塩基多型であるrs35705950は特発性肺線維症との関連性が示されている。本研究ではヒトrs35705950の過剰発現トランジェニック(TG)マウスを用いて肺線維症マウスモデルを作製し、MUC5B遺伝子が肺線維症の病態形成に関与するかを検討した。マウスの背部の皮下にブレオマイシンを投与し、肺線維症モデルを作製した。その結果、野生型マウスではMUC5B-TGマウスに比べ、肺組織中の炎症性細胞数、ヒドロキシプロリンの含量、成長因子の発現、細胞外基質の蓄積は有意に上昇した。以上の結果より、肺線維症に対してMUC5Bが防衛的であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺線維症は世界的に増加しているが、特に日本ではその傾向は著しい。また、急性間質性肺炎、特発性器質化肺炎など、過剰な線維芽細胞の増殖が、その病態の主体をなす疾患も増加しつつあり、現在の治療薬に対する抵抗性の難治例も多い。従って、特に日本では、新しいより有効な治療法の開発が急務であり、MUC5Bはその有力な候補になりうると思われる。従って本研究で得た成果は、世界に先駆けての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期待される。

研究成果の概要(英文)：Several studies reported the association of MUC5B promoter variant rs35705950 with idiopathic pulmonary fibrosis. Here we developed a transgenic mouse overexpressing the human MUC5B promoter variant rs35705950 and evaluated whether its overexpression correlates with the development of experimental pulmonary fibrosis. We compared the degree of lung fibrosis and fibrotic markers between wild type and rs35705950 transgenic mice. Lung fibrosis was induced by bleomycin using osmotic minipumps. The number of inflammatory cells, the hydroxyproline content, the concentration of extracellular matrix proteins and the level of transforming growth factor-beta1 in the lungs were significantly enhanced in wild-type mice compared to MUC5B transgenic mice receiving bleomycin. The results of this suggest that overexpression of MUC5B protein in the lungs protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：肺線維症 ムチン トランジェニックマウス ブレオマイシン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

間質性肺炎・肺線維症などの慢性難治性肺疾患の予後は極めて悪く、治療薬としては、現在、perfenidone や nintedanib が用いられるが、十分な治療効果が得られなく、新たな治療法の開発が急務である。肺線維症の病態形成には、線維芽細胞・筋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・分泌の過剰が関わっている。肺線維症の中でも、特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis: IPF) は慢性の進行性の線維化を伴う間質性肺炎であり、中間生存期間平均 3 年で、5 年生存率が 20 ~ 40% の予後不良の慢性難治性疾患である。IPF の原因は不明であるが、喫煙などの環境因子と複数の原因遺伝子が推測されている。

最近、genome-wide linkage study が施行され、その結果 11 番染色体に IPF の関連遺伝子があると報告された。遺伝子の塩基配列の解析により、MUC5B のプロモーターの単塩基多型 (rs35705950) を有することで IPF 発症の危険度が約 20 倍になることが示されている。また、rs35705950 の遺伝子型は mucin 5B の発現量と関連し、さらに IPF においては MUC5B の発現が高いことが示されていることから、本遺伝子型自体が MUC5B の局所発現の亢進を介して IPF の病態形成に関わっている可能性がある。MUC5B の過剰発現は小胞体ストレス応答 (unfolded protein response) を誘導することと、粘液線毛クリアランス又は肺胞上皮細胞修復を障害することによって IPF の病態形成に関わる可能性が考えられるが、その詳しいメカニズムは明らかでない。

そこで、本研究では、我々は rs35705950 の過剰発現トランジェニックマウスを作成し、間質性肺炎・肺線維症の病態形成への関与を検討した。

2. 研究の目的

本研究は、最近の genome-wide linkage study により MUC5B 遺伝子のプロモーターの単塩基多型である rs35705950 が IPF の病態形成への関与が報告されたことから、間質性肺炎・肺線維症などの慢性難治性肺疾患の治療標的として有望と考え、肺線維症の病態形成に関わる重要なステップである線維芽細胞の分化、活性化、機能変化に対する mucin 5B の過剰発現の効果について検討を行うものである。

3. 研究の方法

(1) 肺線維症モデルの作製: マウスの背部の皮下に埋め込んだ浸透圧ポンプを用いて C57BL/6 のマウスにプレオマイシンを一週間連続皮下投与し、肺線維症モデルを作製した。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肺線維症モデルを作製した。

(2) 肺線維症モデルの解析: Whole body plethysmography (Buxco 社製) を用いて呼吸機能を測定し、血液、気管支肺胞洗浄液 (broncho-alveolar lavage fluid: BALF)、肺組織を採取する。血液、BALF 中の TNF- α 、IL1- β の炎症性サイトカイン量及び TGF β 1、CTGF、PDGF などの成長因子量を測定する。また、肺組織の hydroxyproline の含量、コラーゲンの濃度、組織学的変化、Ashcroft スコアで肺線維症の程度を評価する。

(3) ヒト MUC5B の rs35705950 単塩基多型とヒト TGF β 1 のダブルトランジェニックマウスの作製: ダブルトランジェニックマウスの作製は既に作成済の C57BL/6 ヒト MUC5B トランジェニックマウスと作成済の肺特異的ヒト TGF β 1 トランジェニックマウスを交配させた。

(4) ダブルトランジェニックマウスにおける肺線維症の発症の評価: MUC5B トランジェニックマウスと開発済の肺特異的ヒト TGF β 1 トランジェニックマウスの交配により得たダブルトランジェニックマウスにおける肺線維症の発症の程度をコントロールマウスと比較して検討した。肺の microCT 検査にて肺線維症の発症を確認した。

4. 研究成果

(1) 肺機能検査の変化:

WT/SAL (wild type/saline) 群と MUC5B-TG/SAL (MUC5-transgenic/saline) 群の両群では saline 注入 2 週後の一回換気量 (TV) は saline 注入前の TV に比べ、有意な変化を示しなかった。しかし、WT/BLM (wild type/bleomycin) 群と MUC5B-TG/BLM 群の両群では BLM 注入 2 週後の TV は BLM 注入前の TV に比べ、有意に低下した (図 1)。

(2) 肺への炎症性細胞の浸潤:

WT/SAL 群と MUC5B-TG/SAL 群の両群の間に BALF

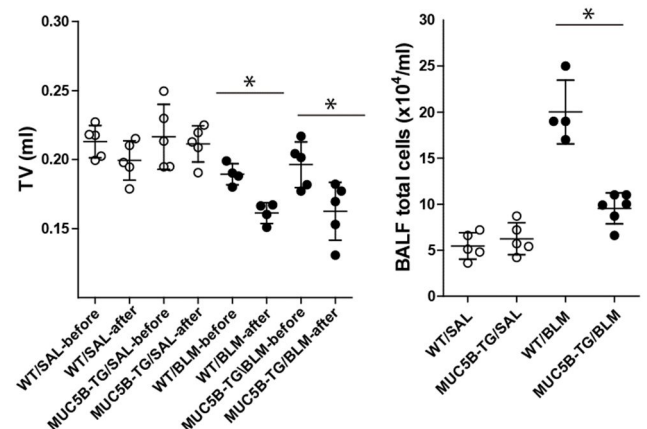


図 1. 肺機能検査と炎症性細胞浸潤. *p<0.05

中の炎症性細胞数は有意差がなかった。しかし、WT/BLMの群ではMUC5B/BLM群に比べ、BALF中の炎症性細胞数は有意に上昇した(図1)。

(3) 肺組織所見:

WT/SAL群とMUC5B-TG/SAL群の両群では肺組織の異常所見はなかったが、WT/BLM群ではMUC5B/BLM群に比べ、胸膜直下の肺線維化、肺胞壁の肥厚、炎症性細胞の浸潤が著明であった(図2)。

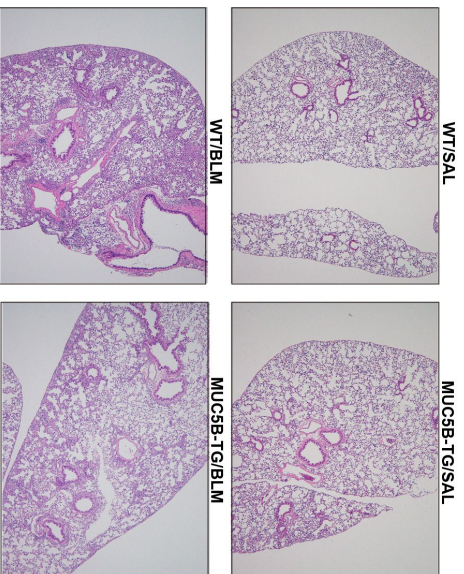


図2. 肺組織所見.

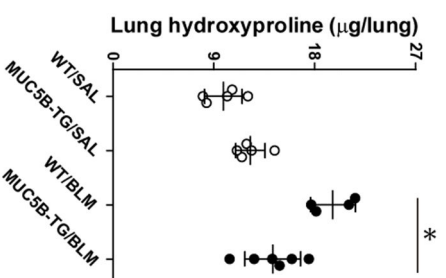


図3. 肺組織中ヒドロキシプロリン. *p<0.05

(4) 肺組織中ヒドロキシプロリン:

肺組織中のヒドロキシプロリンはWT/SAL群とMUC5B-TG/SAL群の間に有意差がなかった。しかし、WT/BLM群ではMUC5B/BLM群に比べ、肺組織中のヒドロキシプロリンは有意に高かった(図3)。

(5) 肺組織中 TGFβ1:

肺組織中の active TGFβ1 及び total TGFβ1 はWT/SAL群とMUC5B-TG/SAL群の間に有意差がなかったが、WT/BLM群ではMUC5B/BLM群に比べ、肺組織中の active TGFβ1 及び total TGFβ1 は有意に高かった(図4)。

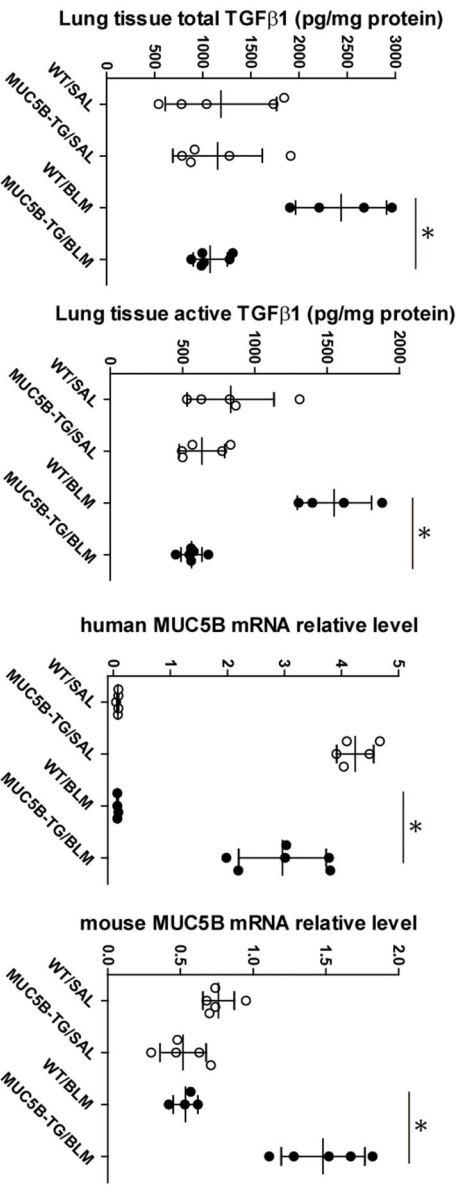


図4. 肺組織中 TGFβ1. *P<0.05

図5. 肺組織の MUC5B mRNA. *P<0.05

(6) 肺組織の MUC5B mRNA 発現:

肺組織の MUC5B mRNA 発現はMUC5B-TG/SAL群ではWT/SAL群に比べ、有意に高値を示した。同様にMUC5B/BLM群ではWT/BLM群に比べ、肺組織のMUC5B mRNA発現は有意に高値を示した(図5)。

(7) 肺組織の細胞外マトリクス成分の mRNA 発現:

肺組織の fibronectin と α smooth muscle actin (α SMA) と col1a1 の mRNA 発現はMUC5B-TG/SAL群とWT/SAL群の間に有意差がなかった。しかし、MUC5B/BLM群ではWT/BLM群に比べ、肺組織の fibronectin と α SMA の mRNA 発現は有意に低下した。一方、col1a1 の mRNA 発現はMUC5B/BLM群ではWT/BLM群に比べ、低下したが、有意差がなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 11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 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 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 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 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 Osamu, Nishii Yoichi, Ito Kentaro, Sakaguchi Tadashi, Saiki Haruko, Suzuki Yuta, D'Alessandro-Gabazza Corina, Fujimoto Hajime, Kobayashi Tetsu, Gabazza Esteban, Taguchi Osamu | 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 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 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 |

〔学会発表〕 計27件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2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 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 高橋 佳紀、小林 哲、浅山 健太郎、都丸 敦史、藤原 研太郎、大西 真裕、中原 博紀、藤本 源、ガバザ エステバン、田口 修 |
| 2. 発表標題 肺癌モデルマウスにおけるバイオマーカーの検討 |
| 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 エステバン、田口 修 |
| 2. 発表標題 変異EGFR導入マウスにおける肺腺癌の組織パターンの検討 |
| 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 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 畑地 治、西井 洋一、伊藤 健太郎、坂口 直、齋木 晴子、鈴木 勇太、ガバザ エステバン、小林 哲、田口 修 |
| 2. 発表標題 COPD患者に対するLAMA/LABA合剤とスマートウォッチ併用による身体活動性向上の試み |
| 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 藤本 源、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、小林 哲、田口 修、ガバザ エステバン |
| 2. 発表標題 Nintedanib服用中に整形外科的手術が予定された特発性肺線維症の1例 |
| 3. 学会等名 第129回日本結核病学会東海地方大会 第111回日本呼吸器学会東海地方学会 |
| 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 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 藤本 源、藤原 拓海、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、小林 哲、ガバザ エステバン、田口 修 |
| 2. 発表標題 多発脳転移に対してオシメルチニブが著功したT790M陽性肺腺癌の1例 |
| 3. 学会等名 第111回日本肺癌学会中部支部学術集会 |
| 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 高橋 佳紀、浅山 健太郎、都丸 敦史、藤原 研太郎、大西 真裕、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 ヒト変異EGFR遺伝子全長を組み込んだ肺癌モデルマウスにおけるバイオマーカーの検討 |
| 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 高橋 佳紀、浅山 健太郎、都丸 敦史、藤原 研太郎、大西 真裕、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 肺NTM症の治療後にANCA関連血管炎を発症しステロイド治療中に肺アスペルギルス症を合併した1例 |
| 3. 学会等名 第130回日本結核病学会東海地方大会 第112回日本呼吸器学会東海地方学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 渡邊 さや、藤原 研太郎、藤原 拓海、浅山 健太郎、都丸 敦史、高橋 佳紀、大西 真裕、中原 博紀、中原 博紀、藤本 源、小林 哲、田口 修、ガバザ エステバン |
| 2. 発表標題 肺癌科学療法中に生じた脾摘患者のAeromonas caviae敗血症の1例 |
| 3. 学会等名 第130回日本結核病学会東海地方大会 第112回日本呼吸器学会東海地方学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤本 源、浅山 健太郎、岡野 智仁、藤原 拓海、高橋 佳紀、都丸 敦史、藤原 研太郎、大西 真裕、中原 博紀、小林 哲、ガバザ エステバン、田口 修 |
| 2. 発表標題 アレクチニブ投与後に高血糖高浸透圧症候群を来した肺腺癌の1例 |
| 3. 学会等名 第112回日本肺癌学会中部支部学術集会 |
| 4. 発表年 2018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 | G A B A Z Z A C O R I N A (Gabazza Corina) (10750656) | 三重大学・医学系研究科・特任講師(研究担当) (14101) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 | 戸田 雅昭 (Toda Masaaki) (10202201) | 三重大学・医学系研究科・講師 (14101) | |
| 研究分担者 | 小林 哲 (Kobayashi Tetsu) (20437114) | 三重大学・医学部附属病院・准教授 (14101) | |