

Title	重症肺炎に対する直接リプログラミング誘導肺上皮細胞による新規細胞治療法の開発
Sub Title	Development of novel cell therapy for severe pneumonia using induced-pulmonary epithelial-like cells via direct reprogramming technique
Author	石井, 誠(Ishii, Makoto)
Publisher	
Publication year	2020
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2019. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>重症肺炎等による肺の不可逆的破壊病変に対しては、再生医学を駆使した新たなアプローチからの新規治療法の確立が望まれる。近年、終末分化した体細胞に特異的遺伝子を過剰発現させ目的細胞を誘導する直接リプログラミングが報告されているが、肺上皮細胞に関する報告はなかった。代表者らは、マウス線維芽細胞に特異的4因子を導入し、2型肺胞上皮細胞のマーカであるSP-C陽性肺上皮細胞の直接誘導に成功した。この誘導細胞を致死量のインフルエンザ感染を行ったマウスに投与したところ、対照群に比べ、有意に生存率が上昇し、ウイルス量も減少し、投与した細胞は一部は気道に生着しており、誘導細胞生着による組織再生が考えられた。</p> <p>Regenerative medicine approaches for repairing or replacing damaged lung tissue induced by inflammatory lung disease such as severe pneumonia have been needed. Direct reprogramming from terminally differentiated cells to pulmonary epithelial cells is an emerging technique; however, there has been no report which demonstrate success of induction of pulmonary epithelial cells. Here, we have succeeded direct conversion to surfactant protein C (SP-C)-positive pulmonary epithelial-like cells from mouse fibroblast by defined four factors. Intratracheal injection of the induced pulmonary epithelial cells resulted in protection against influenza virus infection and decreased viral load in mice. In addition, some of the injected cells attached on bronchial surface, indicating that some injected cells contribute to regeneration of injured tissue.</p>
Notes	研究種目：挑戦的研究 (萌芽) 研究期間：2018～2019 課題番号：18K19566 研究分野：呼吸器再生学
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_18K19566seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_18K19566seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 2 年 5 月 24 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19566

研究課題名(和文)重症肺炎に対する直接リプログラミング誘導肺上皮細胞による新規細胞治療法の開発

研究課題名(英文)Development of novel cell therapy for severe pneumonia using induced-pulmonary epithelial-like cells via direct reprogramming technique

研究代表者

石井 誠(Ishii, Makoto)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授

研究者番号：30317333

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：重症肺炎等による肺の不可逆的破壊病変に対しては、再生医学を駆使した新たなアプローチからの新規治療法の確立が望まれる。近年、終末分化した体細胞に特異的遺伝子を過剰発現させ目的細胞を誘導する直接リプログラミングが報告されているが、肺上皮細胞に関しての報告はなかった。代表者らは、マウス線維芽細胞に特異的4因子を導入し、2型肺胞上皮細胞のマーカーであるSP-C陽性肺上皮細胞の直接誘導に成功した。この誘導細胞を致死量のインフルエンザ感染を行ったマウスに投与したところ、対照群に比べ、有意に生存率が上昇し、ウイルス量も減少し、投与した細胞の一部は気道に生着しており、誘導細胞生着による組織再生が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、直接リプログラミングによる肺上皮様細胞の誘導に初めて成功し、マウスモデルで再生の可能性を示した。従来の再生医療はiPS細胞などの幹細胞を用いたアプローチであるが、直接リプログラミングによる肺上皮細胞誘導の成功により、これまでiPS細胞が担ってきた、再生工学、薬剤スクリーニング、そして患者から直接リプログラミングにより誘導した疾患特異的肺上皮細胞を用いた病態研究にも応用が可能である。さらに、生体内にリプログラミング因子を導入することで生体内直接リプログラミングによる肺線維症に対する新規治療の可能性も広がる。ヒトでの直接リプログラミングも検討中であり実臨床応用に向けて重要な知見である。

研究成果の概要(英文)：Regenerative medicine approaches for repairing or replacing damaged lung tissue induced by inflammatory lung disease such as severe pneumonia have been needed. Direct reprogramming from terminally differentiated cells to pulmonary epithelial cells is an emerging technique; however, there has been no report which demonstrate success of induction of pulmonary epithelial cells. Here, we have succeeded direct conversion to surfactant protein C (SP-C)-positive pulmonary epithelial-like cells from mouse fibroblast by defined four factors. Intratracheal injection of the induced pulmonary epithelial cells resulted in protection against influenza virus infection and decreased viral load in mice. In addition, some of the injected cells attached on bronchial surface, indicating that some injected cells contribute to regeneration of injured tissue.

研究分野：呼吸器再生学

キーワード：直接リプログラミング 肺上皮細胞 再生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

世界死因 4 位の肺炎は、適切な治療を行ってもしばしば致命的となる。また慢性閉塞性肺疾患や肺線維症は慢性進行性の難治性疾患であり、これらの急性・慢性の肺の不可逆的・難治性の破壊病変に対しては、肺移植以外は根治的な治療はない。そのため、損傷肺の根本的な回復のためには、再生医学を駆使した新たなアプローチからの新規治療法の確立が望まれる。

これまでの再生医学は、induced pluripotent stem cells (iPS 細胞) 等の幹細胞を用いる手法が主流であるが、発生段階をなぞり各ステップで各種増殖因子を添加するなど煩雑であり、臨床的応用性が難しかった。また、幹細胞を使用するため腫瘍形成のリスクがあった。近年 iPS 関連技術の飛躍的発展によりこれらの問題は解決されつつあるが、なお自身の細胞を用いて高品質で臨床応用可能な iPS 細胞を準備するには、費用や時間の点など課題がある。

近年、幹細胞を用いない再生医療の手法として、終末分化した体細胞 (線維芽細胞など) に特異的遺伝子を過剰発現させることで、幹細胞を経ずにワンステップで目的の細胞を誘導する直接リプログラミングが神経細胞や心筋などの各種細胞で報告されている。例えば心筋では、直接リプログラミング法によってマウス線維芽細胞から心筋細胞を作製することに成功し (Ieda M et al. Cell, 2010)、さらにヒトでも成功している (Wada R et al. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013)。

一方、肺上皮細胞を直接誘導する報告はこれまでに存在しなかった。研究代表者らは特異的 4 因子を導入することで、マウス線維芽細胞から II 型肺上皮細胞のマーカーの SP-C を発現する肺上皮様細胞を直接リプログラミングにより誘導する事に成功した。この誘導肺上皮様細胞は、II 型肺上皮細胞に特徴的な Lamellar 体を有しており、誘導肺上皮様細胞が細胞治療製剤として有望であると考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、直接誘導に成功した誘導肺上皮様細胞の誘導効率を *in vitro* の検討でさらに上昇させ、マウス *in vivo* インフルエンザモデルでの保護的効果を検討することである。

## 3. 研究の方法

### (1) リプログラミング効率の上昇をめざした検討 (*in vitro*)

これまで申請者らは、肺の発生に重要な候補因子から、4 因子を選定しレトロウイルスを用いた導入によりマウス胚性線維芽細胞から肺上皮様細胞へのリプログラミングに成功した。しかし、誘導効率は約 1-2% であり、実臨床応用に向けて、直接リプログラミングのさらなる誘導効率向上が必要である。増殖因子などの液性因子の添加や培養条件の再検討により、誘導効率が飛躍的に向上することが報告されており (Guo R et al. Sem Cell Rep. 2017) (Muraoka N, et al. EMBO J. 2014)、各種増殖因子の併用等により、より高品質の誘導肺上皮様細胞の誘導法を確立をめざす。

### (2) 各種マウスモデルでの検討 (*in vivo*)

インフルエンザ肺炎マウスモデルは、代表者らが既に確立している系として、マウス馴化インフルエンザウイルス (H1N1/A/PR8 株) を 50p.f.u 点鼻投与する事で惹起した。このモデルでは役 7 日の経過で 50% 以上のマウスが死亡する。インフルエンザ点鼻投与 30 分後に、 $1 \times 10^6$  個の誘導肺上皮様細胞を経気道投与を行い、対照群として  $1 \times 10^6$  個のマウス胚性線維芽細胞を経気道投与を行った。本モデルを用いて、生存率、ウイルス量測定、肺免疫細胞分画 (FACS)、肺胞洗浄液中の細胞数・細胞分画・サイトカイン測定 (ELISA)、肺病理組織、投与した iPS 細胞の生着の有無の検討のため免疫蛍光組織染色等を行い、*in vivo* での保護的作用のメカニズムを解明する。

## 4. 研究成果

(1) リプログラミングの効率に関しては、各種液性因子を検討した結果、従来より行っていた各種液性因子 (各種 FGF など) 添加が誘導効率上昇に有効であることを再度確認した。

(2) インフルエンザモデルでは、その生存は対照群では約 50% のマウスが死亡したのに対して、誘導肺上皮様細胞投与群では全例生存し、有意に生存率が向上した。

(3) インフルエンザモデルでは、誘導肺上皮様細胞投与により、インフルエンザ構成蛋白 M1 および NS1 遺伝子が有意に減少しており、ウイルス量も減少していると考えられた。

(4) インフルエンザモデルでは、肺病理像の検討により、誘導肺上皮様細胞投与により肺内炎

症性細胞や肺の間質性浮腫が軽減しており、肺病理像も改善していると考えられた。

(5) インフルエンザ感染後7日後の肺病理の蛍光染色で、Ds-Redで標識した誘導肺上皮細胞の一部は気道表面に定着しており、損傷肺への生着による再生の可能性が考えられた。

(6) 今後さらにヒトでも肺上皮様細胞を誘導し検討を進めていきたい。

以上

## 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 Namkoong Ho, Ishii Makoto, Fujii Hideki, Yagi Kazuma, Asami Takahiro, Asakura Takanori, Suzuki Shoji, Hegab Ahmed E., Kamata Hirofumi, Tasaka Sadatomo, Atarashi Koji, Nakamoto Nobuhiro, Iwata Satoshi, Honda Kenya, Kanai Takanori, Hasegawa Naoki, Koyasu Shigeo, Betsuyaku Tomoko	4. 巻 14
2. 論文標題 Clarithromycin expands CD11b+Gr-1+ cells via the STAT3/Bv8 axis to ameliorate lethal endotoxic shock and post-influenza bacterial pneumonia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1006955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1006955	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 Asakura Takanori, Ishii Makoto, Namkoong Ho, Suzuki Shoji, Kagawa Shizuko, Yagi Kazuma, Komiya Takaki, Hashimoto Takafumi, Okamori Satoshi, Kamata Hirofumi, Tasaka Sadatomo, Kihara Akio, Hegab Ahmed E., Hasegawa Naoki, Betsuyaku Tomoko	4. 巻 11
2. 論文標題 Sphingosine 1-phosphate receptor modulator ONO-4641 stimulates CD11b+Gr-1+ cell expansion and inhibits lymphocyte infiltration in the lungs to ameliorate murine pulmonary emphysema	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 1606 ~ 1620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-018-0077-5	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 Asami Takahiro, Ishii Makoto, Namkoong Ho, Yagi Kazuma, Tasaka Sadatomo, Asakura Takanori, Suzuki Shoji, Kamo Tetsuro, Okamori Satoshi, Kamata Hirofumi, Zhang Haiyue, Hegab Ahmed E., Hasegawa Naoki, Betsuyaku Tomoko	4. 巻 20
2. 論文標題 Anti-inflammatory roles of mesenchymal stromal cells during acute Streptococcus pneumoniae pulmonary infection in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cytotherapy	6. 最初と最後の頁 302 ~ 313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcyt.2018.01.003	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 Hegab Ahmed E., Ozaki Mari, Meligy Fatma Y., Kagawa Shizuko, Ishii Makoto, Betsuyaku Tomoko	4. 巻 33
2. 論文標題 High fat diet activates adult mouse lung stem cells and accelerates several aging-induced effects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 25 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2018.10.006	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 Hegab Ahmed E., Ozaki Mari, Meligy Fatma Y., Nishino Makoto, Kagawa Shizuko, Ishii Makoto, Betsuyaku Tomoko	4. 巻 13
2. 論文標題 Calorie restriction enhances adult mouse lung stem cells function and reverses several ageing-induced changes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 295 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/term.2792	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 Namkoong Ho, Ishii Makoto, Fujii Hideki, Asami Takahiro, Yagi Kazuma, Suzuki Shoji, Azekawa Shuhei, Tasaka Sadatomo, Hasegawa Naoki, Betsuyaku Tomoko	4. 巻 513
2. 論文標題 Obesity worsens the outcome of influenza virus infection associated with impaired type I interferon induction in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 405 ~ 411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.211	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 Asakura T., Ishii M., Ishii K., Suzuki S., Namkoong H., Okamori S., Kamata H., Yagi K., Funatsu Y., Betsuyaku T., Hasegawa N.	4. 巻 22
2. 論文標題 Health-related QOL of elderly patients with pulmonary M. avium complex disease in a university hospital	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease	6. 最初と最後の頁 695 ~ 703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5588/ijtld.17.0433	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 Matsuda S., Suzuki S., Morimoto K., Aono A., Nishio K., Asakura T., Sasaki Y., Namkoong H., Nishimura T., Ogata H., Hasegawa N., Kurashima A., Ishii M., Tatsumi K., Mitarai S., Goto H.	4. 巻 24
2. 論文標題 Mycobacterium triplex pulmonary disease with acquired macrolide resistance in immunocompetent patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Microbiology and Infection	6. 最初と最後の頁 671 ~ 672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmi.2017.12.018	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 Asakura Takanori, Yamada Yoshitake, Suzuki Shoji, Namkoong Ho, Okamori Satoshi, Kusumoto Tatsuya, Niijima Yuki, Ozaki Akihiko, Hashimoto Masahiro, Yagi Kazuma, Kamata Hirofumi, Funatsu Yohei, Ishii Makoto, Jinzaki Masahiro, Betsuyaku Tomoko, Hasegawa Naoki	4. 巻 145
2. 論文標題 Quantitative assessment of erector spinae muscles in patients with Mycobacterium avium complex lung disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 66 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2018.10.023	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 Ueda Soichiro, Fukunaga Koichi, Takihara Takahisa, Shiraishi Yoshiki, Oguma Tsuyoshi, Shiomi Tetsuya, Suzuki Yusuke, Ishii Makoto, Sayama Koichi, Kagawa Shizuko, Hirai Hiroyuki, Nagata Kinya, Nakamura Masataka, Miyasho Taku, Betsuyaku Tomoko, Asano Koichiro	4. 巻 60
2. 論文標題 Deficiency of CRTH2, a Prostaglandin D2 Receptor, Aggravates Bleomycin-induced Pulmonary Inflammation and Fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 289 ~ 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1165/rcmb.2017-03970C	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 Yagi Kazuma, Asakura Takanori, Namkoong Ho, Suzuki Shoji, Asami Takahiro, Okamori Satoshi, Kusumoto Tatsuya, Funatsu Yohei, Kamata Hirofumi, Nishimura Tomoyasu, Ishii Makoto, Betsuyaku Tomoko, Hasegawa Naoki	4. 巻 18
2. 論文標題 Association between six-minute walk test parameters and the health-related quality of life in patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-018-0686-5	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 Suzuki Shoji, Asakura Takanori, Namkoong Ho, Okamori Satoshi, Yagi Kazuma, Kamata Hirofumi, Uwamino Yoshifumi, Funatsu Yohei, Nakano Yasushi, Nishimura Tomoyasu, Ishii Makoto, Ebihara Tamotsu, Betsuyaku Tomoko, Hasegawa Naoki	4. 巻 138
2. 論文標題 Aspergillus precipitating antibody in patients with Mycobacterium avium complex lung disease: A cross-sectional study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2018.03.013	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 Asakura Takanori, Nakagawa Taku, Suzuki Shoji, Namkoong Ho, Morimoto Kozo, Ishii Makoto, Kurashima Atsuyuki, Betsuyaku Tomoko, Ogawa Kenji, Hasegawa Naoki	4. 巻 25
2. 論文標題 Efficacy and safety of intermittent maintenance therapy after successful treatment of Mycobacterium avium complex lung disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 218 ~ 221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2018.07.021	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 Kusumoto Tatsuya, Asakura Takanori, Suzuki Shoji, Okamori Satoshi, Namkoong Ho, Fujiwara Hiroshi, Yagi Kazuma, Kamata Hirofumi, Ishii Makoto, Betsuyaku Tomoko, Hasegawa Naoki	4. 巻 57
2. 論文標題 Development of lung cancer in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 157 ~ 164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2018.11.004	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 Kamo Tetsuro, Tasaka Sadatomo, Suzuki Takeshi, Asakura Takanori, Suzuki Shoji, Yagi Kazuma, Namkoong Ho, Ishii Makoto, Morisaki Hiroshi, Betsuyaku Tomoko	4. 巻 19
2. 論文標題 Prognostic values of the Berlin definition criteria, blood lactate level, and fibroproliferative changes on high-resolution computed tomography in ARDS patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-019-0803-0	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 Asakura Takanori, Suzuki Shoji, Fukano Hanako, Okamori Satoshi, Kusumoto Tatsuya, Uwamino Yoshifumi, Ogawa Takunori, So Matsuo, Uno Shunsuke, Namkoong Ho, Yoshida Mitsunori, Kamata Hirofumi, Ishii Makoto, Nishimura Tomoyasu, Hoshino Yoshihiko, Hasegawa Naoki	4. 巻 6
2. 論文標題 Sitafloxacin-Containing Regimen for the Treatment of Refractory Mycobacterium avium Complex Lung Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Open Forum Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 ofz108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ofid/ofz108	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 Kimura Shunsuke, Mutoh Mami, Hisamoto Meri, Saito Hikaru, Takahashi Shun, Asakura Takanori, Ishii Makoto, Nakamura Yutaka, Iida Junichiro, Hase Koji, Iwanaga Toshihiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Airway M Cells Arise in the Lower Airway Due to RANKL Signaling and Reside in the Bronchiolar Epithelium Associated With iBALT in Murine Models of Respiratory Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.01323	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 Kimizuka Yoshifumi, Hoshino Yoshihiko, Nishimura Tomoyasu, Asami Takahiro, Sakakibara Yumi, Morimoto Kozo, Maeda Shinji, Nakata Noboru, Abe Takayuki, Uno Shunsuke, Namkoong Ho, Fujiwara Hiroshi, Funatsu Yohei, Yagi Kazuma, Fujie Toshihide, Ishii Makoto et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Retrospective evaluation of natural course in mild cases of Mycobacterium avium complex pulmonary disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0216034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0216034	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 Uwamino Yoshifumi, Nishimura Tomoyasu, Sato Yasunori, Tamizu Eiko, Asakura Takanori, Uno Shunsuke, Mori Masaaki, Fujiwara Hiroshi, Ishii Makoto, Kawabe Hiroshi, Murata Mitsuru, Hasegawa Naoki	4. 巻 19
2. 論文標題 Low serum estradiol levels are related to Mycobacterium avium complex lung disease: a cross-sectional study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-019-4668-x	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 Suzuki Shoji, Ishii Makoto, Asakura Takanori, Namkoong Ho, Okamori Satoshi, Yagi Kazuma, Kamata Hirofumi, Kusumoto Tatsuya, Kagawa Shizuko, Hegab Ahmed E., Yoda Masaki, Horiuchi Keisuke, Hasegawa Naoki, Betsuyaku Tomoko	4. 巻 318
2. 論文標題 ADAM17 protects against elastase-induced emphysema by suppressing CD62L+ leukocyte infiltration in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology	6. 最初と最後の頁 L1172 ~ L1182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajplung.00214.2019	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 Tsutsumi Akihiro, Ozaki Mari, Chubachi Shotaro, Irie Hidehiro, Sato Minako, Kameyama Naofumi, Sasaki Mamoru, Ishii Makoto, Hegab Ahmed E, Betsuyaku Tomoko, Fukunaga Koichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Exposure to Cigarette Smoke Enhances the Stemness of Alveolar Type 2 Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology	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) 10.1165/rcmb.2019-01880C	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5件(うち招待講演 2件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 石井誠, 朝倉崇徳, 鎌田浩史, 南宮湖, 岡森慧, 長谷川直樹.
2. 発表標題 直接リプログラミングにより新規に誘導した肺上皮様細胞を用いたインフルエンザ感染に対する保護的効果の検討
3. 学会等名 第67回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第65回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 楠本竜也, 石井 誠, 四倉正也, Hegab Ahmed E., 齋藤史武, 浜本純子, 朝倉崇徳, 鎌田 浩史, 南宮湖, 岡森慧, 浅村尚生, 家田真樹, 別役智子
2. 発表標題 直接リプログラミングによる肺上皮細胞の分化誘導法の確立と誘導細胞を用いたインフルエンザ感染に対する保護的効果の検討
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kusumoto T, Ishii M, Yotsukura M, Hegab AE, Saito F, Hamamoto J, Asakura T, Kamata H, Namkoong H, Suzuki S, Okamori S, Ogawa T, So M, Asamura H, Ieda M, Betsuyaku T.
2. 発表標題 Direct reprogramming of mouse fibroblasts into pulmonary epithelial-like cells.
3. 学会等名 The 115th annual International Conference of American thoracic society. Dallas, U.S.A. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井誠.
2. 発表標題 炎症性肺疾患病態解明に向けた基礎研究からのアプローチ.
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会 教育講演.(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井誠.
2. 発表標題 呼吸器の修復・再生機序を探る. 直接リプログラミングによる肺上皮細胞の分化誘導と臨床応用.
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム.東京.(招待講演)
4. 発表年 2019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