

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

研究進捗状況報告書の概要

1 研究プロジェクト

学校法人名	東海大学	大学名	東海大学
研究プロジェクト名	臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成		
研究観点	研究拠点を形成する研究		

2 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

臓器線維症とは、肝硬変に代表されるように、コラーゲンなどの細胞間物質(マトリックス成分)が過剰沈着し、臓器の機能不全をきたした病態である。現在わが国において最も対応が急がれている、がん、糖尿病・高血圧症・脂質異常症に起因する循環器疾患や慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、アルコール性ならびに非アルコール性脂肪肝炎などの生活習慣病は、医療費の3割、全死亡者数の6割を占め、急速に進む超高齢化を背景にその対策は医学的また社会的に一層重要となっている。これらの疾患における罹患臓器には線維化病変が共通して認められ、とりわけ肝臓や膵臓、肺では癌の発生母地となるため、線維化制御はこれらの疾患の進展予防に直結する重要戦略と位置づけられる。全身臓器の線維症の病態や進展機序には多くの共通性があり、その統一的理解は共通の予防・治療法の開発に繋がるが、これまでわが国では臓器線維症の系統的研究を行う施設は皆無であった。

本研究プロジェクトは、線維症について臓器横断的研究を行うわが国における唯一無二の研究拠点を形成し、多彩なバックグラウンドを有する研究者と臨床医が系統的研究を推進することにより、線維化病態の解明を通じて最終的に臓器線維症の診断・予防・治療法の開発に繋げることを目的とする。

3 研究プロジェクトの進捗及び成果の概要

テーマ1の「臓器線維症の病態解明と創薬に向けた基盤技術の確立」では、新たなゲノム編集技術を用いてマトリックスの分解や細胞の増殖・遊走を制御するMMP-9およびMMP-13の可視化マウスの作出に成功した。また、Col1a2/luciferase レポーターマウスから分離した肺線維芽細胞を用いて、抗線維化薬のハイスループット・スクリーニング系を確立した。

テーマ②の「組織の線維化を検出する特異的バイオマーカーの探索」では、新たな線維化マーカーとしての過酸化脂質の意義が明らかにされつつある。また、傷害・線維肝の再生を促す新規のエクソソーム内包分子として Opioid growth factor receptor like-1 を同定し、線維肝の再生能の評価や線維化治療効果の判定への応用が期待される(特願 2017-176103)。

さらに、テーマ③の「臓器線維症に対する新たな薬物治療法の開発」では、上述のハイスループット・スクリーニングにより同定された化合物のドラッグリポジショニングや、OGFRL1 内包エクソソームを用いた新たな線維化治療法が線維化モデル動物を用いて検証されつつある。また、線維肝の再生や肝腫瘍の発生・進展を制御する Notch シグナルの役割も解明されるなど、線維化進展の抑制とともに線維化臓器の再生促進や発癌抑止を見据えた研究が包括的に進められている。

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

**平成27年度選定「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
研究進捗状況報告書**

- 1 学校法人名 東海大学 2 大学名 東海大学
- 3 研究組織名 マトリックス医学生物学センター
- 4 プロジェクト所在地 神奈川県伊勢原市下糟屋143
- 5 研究プロジェクト名 臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための
拠点形成
- 6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
稲垣 豊	医学部医学科	教授

- 8 プロジェクト参加研究者数
- 13
- 名

- 9 該当審査区分
- 理工・情報
- 生物・医菌
- 人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者 (*職名は、平成30年4月1日現在)

研究者名	所属・職名*	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
紙谷聡英	医学部医学科・准教授	ヒトiPS細胞技術を用いたコラーゲン産生細胞の分化誘導	臓器線維症の病態評価(テーマ1)
大塚正人	医学部医学科・准教授	線維化可視化マウスの作製	臓器線維症の病態評価(テーマ1)
浅野浩一郎	医学部医学科・教授	線維症治療薬のハイスループット・スクリーニング法の開発	線維症治療薬の <i>in vitro</i> スクリーニング系の構築(テーマ1 統括リーダー)
住吉秀明	医学部医学科・講師	線維症治療薬の生体内スクリーニング法の開発	線維症治療薬の <i>in vivo</i> スクリーニング系の構築(テーマ1)
稲垣 豊	医学部医学科・教授	線維化に伴う糖鎖抗原の変容	線維化診断マーカーの確立(テーマ2 統括リーダー)
竹腰 進	医学部医学科・教授	脂質過酸化を指標とする臓器線維症の診断法の確立	線維化診断マーカーの確立(テーマ2)
石井恭正	医学部医学科・講師	酸化ストレスを起因とする新たな疾患バイオマーカーの同定	新規バイオマーカーの探索(テーマ2)
秦野伸二	医学部医学科・教授	組織変性過程におけるマトリックス分解酵素の発現動態	新規バイオマーカーの探索(テーマ2)

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

松阪泰二	医学部医学科・教授	腎系球体の線維化機序の解明と新たな治療法の探索	新規薬物治療法の開発(テーマ3)
深川雅史	医学部医学科・教授	腹膜硬化機序の解明と新規治療法の開発	新規薬物治療法の開発(テーマ3 統括リーダー)
穂積勝人	医学部医学科・教授	炎症性腸疾患の線維性狭窄に対する治療法の開発	新規薬物治療法の開発(テーマ3)
鬼塚真仁	医学部医学科・准教授	造血幹細胞移植後の肺合併症に対する治療法の開発	新規薬物治療法の臨床応用(テーマ3)
小林広幸	医学部医学科・教授	臨床試験への橋渡しとデザイン	臨床試験の支援(テーマ3)
(共同研究機関等)	該当なし		

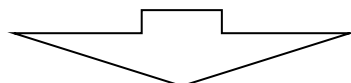
<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

変更なし

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成 年 月 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

11 研究進捗状況(※ 5枚以内で作成)

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

【目的と意義】

臓器線維症とは、肝硬変に代表されるように、コラーゲンなどの細胞間物質(マトリックス成分)が過剰沈着し、臓器の機能不全をきたした病態である。現在わが国において最も対応が急がれている、がん、糖尿病・高血圧症・脂質異常症に起因する循環器疾患や慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、アルコール性ならびに非アルコール性脂肪肝炎などの生活習慣病は、医療費の3割、全死亡者数の6割を占め、急速に進む超高齢化を背景にその対策は医学的また社会的に一層重要となっている。これらの疾患における罹患臓器には線維化病変が共通して認められ、とりわけ肝臓や膵臓、肺では癌の発生母地となるため、線維化制御はこれらの疾患の進展予防に直結する重要戦略と位置づけられる。全身臓器の線維症の病態や進展機序には多くの共通性があり、その統一的理解は共通の予防・治療法の開発に繋がることが期待される。しかしながら、これまでわが国では臓器横断的に線維症の系統的研究を行う施設は皆無であった。

本研究プロジェクトは、線維症について臓器横断的研究を行うわが国における唯一無二の研究拠点を形成し、多彩なバックグラウンドを有する研究者と臨床医が系統的研究を推進することにより、線維化病態の解明を通じて最終的に臓器線維症の診断・予防・治療法の開発に繋げることを目的とする。

【計画の概要】

本プロジェクトにおいては後述する3つの研究テーマを掲げ、お互いに密接に関連しながら相補的にはたらきつつ、以下の計画に沿って5年間の研究を実施する。

- 1) 平成27年度～29年度:ゲノム編集技術や iPS 細胞技術を用いて、臓器線維症の病態を解明するためのモニタリング細胞や線維化可視化マウスを作製するとともに、抗線維化効果を *in vitro* ならびに *in vivo* で効率よく評価する線維化治療薬のスクリーニング系を構築する。
- 2) 平成27年度～30年度: 線維症の診断に有用なバイオマーカーの探索や新規治療法の開発を目的とする基礎実験を実施して、臓器線維症の診断ならびに予防・治療法の開発に向けた分子細胞基盤を創出する。
- 3) 平成30年度～31年度: 基礎実験で得られた有用な診断マーカーと新規治療法について、非臨床試験から臨床試験への橋渡しを支援する本学の総合臨床研究センターと連携し、臨床例での実証や臨床試験を積極的に推進する。

(2) 研究組織

【研究体制】

細胞の発生・増殖・分化・老化など多くの生命現象において、細胞外マトリックスが果たす多彩な機能を解明する「マトリックス医学生物学センター」を、平成26年度 大学院医学研究科に設置した。平成27年度の私立大学戦略的研究基盤形成支援事業への採択を受けて、同センターを基盤として、マトリックスの有益性と有害性の二面性を理解することで、病気のメカニズムを解き明かし、診断や治療に役立てるための拠点整備を新たに開始した。

本プロジェクトには、遺伝子改変マウスの作出や iPS 細胞技術、発生、免疫、酸化ストレス等を専門とする基礎研究者と、臓器線維症診療に関わる臨床各科(肺・肝臓・消化管・腹膜・腎臓・皮膚)の医師ら、計13名が集結し、以下の3テーマについて、それぞれを補完しながら取り組んでいる(次ページ図)。

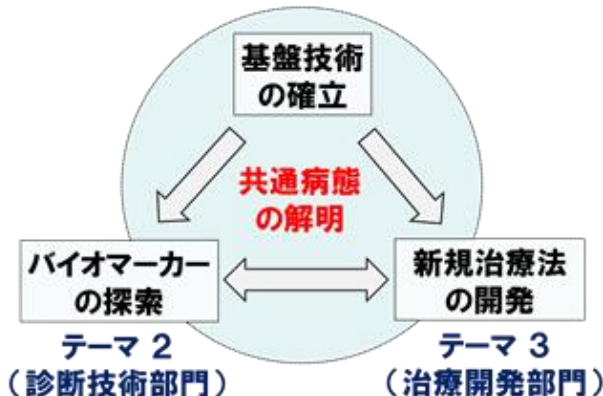
法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

テーマ1: 臓器線維症の病態解明と創薬に向けた基盤技術の確立

テーマ2: 組織の線維化を検出する特異的バイオマーカーの探索

テーマ3: 臓器線維症に対する新たな薬物治療法の開発

テーマ 1(基盤技術部門)



研究代表者: 稲垣 豊

統括リーダー

テーマ1: 浅野浩一郎

テーマ2: 稲垣 豊

テーマ3: 深川雅史

【研究代表者の役割】

研究代表者は本プロジェクトの責任者として、各テーマの統括リーダーとともに研究の進捗状況を把握しつつ、意見交換と研究チーム間の連携を図る目的で、月1回の定例ミーティングを主催している。また、マトリックス医学生物学と臓器線維症について幅広く学ぶため、外部専門家を講師に招いての講演会をこれまでに10回開催した。その範囲は、マトリックス分子の機能から肝・膵・肺・腎臓・心臓・皮膚線維症の病態まで、多岐にわたる。

【研究員および大学院生の参加状況】

本プロジェクトには、当該事業により直接雇用されている特定研究員4名をはじめとして、計11名の研究員(PDおよびPM)が関わっている。このうち1名については、平成30年度から日本学術振興会の特別研究員に採用され、引き続き本プロジェクトに参画予定である。また、毎年10ないし15名の大学院生(修士課程および博士課程)が、本プロジェクトの研究に参加している。

【研究チーム間ならびに外部機関との連携状況】

本助成事業に参画する研究者間では、情報の共有や相互の技術支援はもとより、多くの共同研究が実施され、その成果は論文発表され始めている。また、他機関との共同研究や産学連携のもとで、臓器線維症の病態解明や再生治療法の開発、さらには線維症を基盤とする発癌機序の解明など、多岐にわたるテーマに取り組んでいる。特に、マトリックス研究が有する学際性を最大限に活かして医工連携の推進に力を注いでおり、同じく私立大学戦略的研究基盤形成支援事業の助成を受けている「東海大学マイクロ・ナノ研究開発センター」との間では、マイクロ流体デバイスやナノシートを用いた共同研究が活発に行われている。

【研究支援体制】

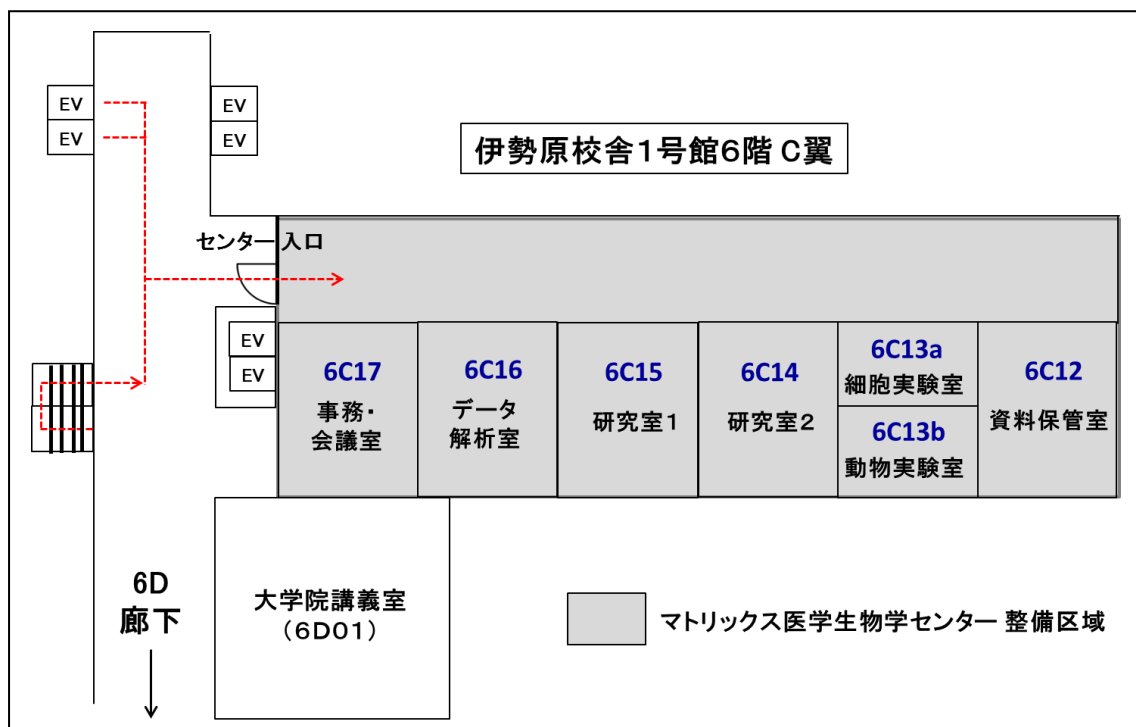
本プロジェクトを推進する東海大学医学部には、総勢40名の技術支援職員からなる生命科学統合支援センターや、シーズの発掘から実際の医療への速やかな橋渡しを目指す総合臨床研究センターが設置されており、基礎研究から臨床研究まで一貫した支援体制が整えられている。

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

(3) 研究施設・設備等

【研究施設の整備状況】

助成初年度に、既存区域(旧病棟)を利用して新たに研究目的に即した改修を行い、実験精度向上のための独立空調機の整備、電源や電話・LAN 配線の増設、給排水配管や実験流し台の設置、室内・廊下の修繕等を行った(総面積:273 m²)。また、本研究プロジェクトに参画する研究者13名と、各研究室に所属する研究員や大学院生ら 15 ないし 20 名が日々の共同研究を実施するとともに、研究結果に関する討論や定例の進捗報告会、さらに外部講師によるセミナーなどを行うための事務・会議室を整備した(下図)。



【研究設備の整備状況】

1) 平成 27 年度: 近赤外拡張励起光源(2016 年度利用実績: 17 件)

作出した線維化可視化マウスにおいて、細胞外マトリックス成分や修復に関わる分子の動態を生きたままの状態を経時的に解析するために用いる。本学に既に導入済みである生体内発光・蛍光イメージングシステムに、近赤外拡張励起光源およびフィルターセットを新たに購入・装着することにより、複数分子の動態が同時に解析でき、研究精度のいっそうの向上と応用範囲の拡大が可能となった。また、テーマ2で新たに同定されたバイオマーカー分子の挙動を解析することで、線維化診断マーカーとしての意義がいっそう明らかになる。

2) 平成 28 年度: 細胞蛍光動態解析システム(ほぼ恒常的に稼働)

培養細胞における細胞外マトリックス成分の発現動態を経時的に解析するために用いる。また、テーマ2によって新たに同定されたバイオマーカー分子の挙動の検証や、テーマ3で開発された新たな線維化治療薬の効果を細胞レベルで検証する上でも有用である。

3) 平成 28 年度: 小動物用呼吸機能測定設備(平均利用時間: 月 25 時間)

線維化組織の生検診断が特に困難な肺線維症の診断において、呼吸機能から重症度を判定する場合に有用である。また、肺線維症に対する新規治療薬の開発においても、その効果を評価するために呼吸機能の経時変化を計測する際に用いられる。

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

(4)進捗状況・研究成果等 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び*を付すこと。

【現在までの進捗状況及び達成度】

実質的に本助成事業が開始された平成27年7月より、2年半余りが経過した。この間の研究の進捗状況と達成度を、3つのテーマ毎に以下に記載する。

1)テーマ1：臓器線維症の病態解明と創薬に向けた基盤技術の確立

新たなゲノム編集技術を用いてマトリックスの分解や細胞の増殖・遊走を制御する MMP-9 および MMP-13 の可視化マウスの作出に成功した。また、コラーゲン産生細胞の cell fate mapping に有用な Col1a2/CreER マウスの作製にも取り組んでいる。さらに、Col1a2/luciferase レポーターマウスから分離した肺線維芽細胞を用いて、抗線維化薬のハイスループット・スクリーニング系を確立し、このアッセイ系を用いてドラッグリポジショニングのための線維化治療候補薬を複数選別した。ミズクラゲコラーゲンを用いて、創傷治癒を促進させる新たな人工皮膚素材の開発(*1)に成功し、プレスリリースを行った。

2)テーマ2：組織の線維化を検出する特異的バイオマーカーの探索

ミトコンドリアの酸化ストレスや過酸化脂質による臓器線維症の進展機序を解明し、後者については新たな線維化マーカーとしての意義が明らかにされつつある。また、傷害・線維肝の再生を促す新規のエクソソーム内包分子として Opioid growth factor receptor like-1 を同定され、線維肝の再生能の評価や線維化治療効果の判定への応用(*2)が期待される(特願2017-176103)。さらに、神経変性疾患の進展におけるマトリックス分解酵素の意義が明らかになり、予後予測マーカーとして利用できる可能性が示された。

3)テーマ3：臓器線維症に対する新たな薬物治療法の開発

上述したテーマ1のハイスループット・スクリーニングにより同定された化合物のドラッグリポジショニングや、OGFRL1 内包エクソソームを用いた新たな線維化治療法が線維化モデル動物を用いて検証されつつある。また、線維肝の再生を促進する Jagged1/Notch2 シグナルの役割(*3、*Hepatology Commun* 2017)や、肝腫瘍の発生や進展に及ぼす Delta-like 4/Notch3 ならびに Bcl6 シグナルの影響も解明されるなど、組織線維化の進展抑制とともに線維化臓器の再生促進や発癌抑止を見据えた研究が包括的に進められている。

【特に優れた研究成果】

上記の中でも、テーマ1において MMP-9 および MMP-13 の可視化マウス作出に用いられた新たなゲノム編集技術は、CRISPR/Cas9 を用いて高効率に目的とする内因性遺伝子の下流にレポーター遺伝子をノックインする方法(*4)で、その高い成功率が世界中から注目されている (*Genome Biol* 2017; *Nature Protocols* 2017)。

【問題点とその克服方法】

後述する自己評価ならびに外部(第三者)評価の結果からも、現時点での特別な問題点は見当たらないが、臨床系若手研究者の研究時間をいかに確保するかが重要と考えている。

上述した生命科学統合支援センターや総合臨床研究センターより、臨床系若手研究者を含めて、基礎研究から臨床研究に対する一貫した支援が受けられる体制が整えられている。

【研究成果の副次的効果】

本事業で雇用されている特定研究員4名は、本プロジェクトの遂行にあたり中心的役割を果たすとともに、その業績は関連学会より高く評価され、後述するようにいずれも若手奨励

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

賞や優秀演題賞を受賞している。この4名をはじめとして、本プロジェクトに参画する多くの基礎系・臨床系の若手研究者が自ら科研費を獲得している。

また研究成果の活用の面からは、上述した OGFRL1 の組織修復・再生マーカーとしての役割(*2) および CRSPR/ Cas9 を用いた高効率ノックイン法(*4) については特許出願を行い、その実用化に向けて積極的に取り組んでいる。

【今後の研究方針】

助成4年度目以降は、これまでの探索的・基礎的研究の中から臨床への応用が期待される課題を選択し、グループ全体の協力の下で実用化に向けた研究の推進に取り組む。そのために、学内外の臨床部門との新たな共同研究の枠組みを構築しつつある。また、日本医療研究開発機構(AMED)の公募研究への応募や企業との連携を積極的に行っており、これらを通じて新たな診断・治療薬の開発を目指す。

【今後期待される研究成果】

これまでの3年間の助成期間は、基礎研究としての成果や若手研究者育成の面で順調に推移している。今後の2年間では、これまでに得られた線維化の新規バイオマーカーについて臨床における意義を検証するとともに、線維化治療候補薬についてもモデル動物を用いた薬理試験と安全性試験を速やかに完了して臨床試験への道筋をつけることを最重要課題と位置づける。これにより、本プロジェクトの最終目標とする臓器線維症の新たな診断・予防・治療法の開発が期待される。

【自己評価の実施結果及び対応状況】

研究の進捗状況を毎月の定例検討会で報告し、費用対効果を含めた評価指標の達成度を確認している。さらに、年1回の公開研究発表会を開催し、実験計画の調整や必要に応じた見直し、さらに研究の進捗状況に応じた研究費の配分見直しを行っている。

【外部(第三者)評価の実施結果及び対応状況】

研究3年度終了時に、3名の外部識者による評価(5:順調に進んでいる~1:かなり遅れている、の5段階評価)と、今後に向けて以下の助言を得た。また、個別研究課題に対する評価をもとに、研究費の配分見直しを行った。助成終了時にも再度、外部評価を実施する。

1) 松島綱治(東京大学教授): 研究体制:5、若手支援:5、研究成果:5、総合評価:5

「5年プロジェクトの3年目にして、基礎研究的にはすでに大きな成果を示し始めており、今後の発展、診断・予防・臨床への応用が期待される。」

2) 岡田保典(慶應義塾大学名誉教授・順天堂大学客員教授):

研究体制:5、若手支援:5、研究成果:4、総合評価:5

「東海大学内での優れた研究グループを選択し、マトリックス医学生物学センターの立ち上げとともに積極的な活動を通して各研究グループが研究成果を上げており、非常に高く評価される。今後2年間で、これまでの探索・解析研究をさらに深化させるとともに、診断・治療・予防につながる研究へと発展することを期待したい。」

3) 貫和敏博(東北大学名誉教授): 研究体制:5、若手支援:4、研究成果:4、総合評価:5

「初期に目標とした臓器線維化という面で、東海大学を中心にまとまった質の高い研究の展開が見られ、後半も期待できる。」

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1) 臓器線維症 (2) 組織リモデリング (3) 組織修復
 (4) 再生医療 (5) 発癌制御 (6) バイオマーカー
 (7) 創薬 (8) 若手支援

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付すこと。

<雑誌論文> (査読ありの英文論文から抜粋)

<テーマ1>

【原著】

(紙谷聡英)

- 1-1. Tsuruya K, Chikada H, Ida K, Anzai K, Kagawa Y, Inagaki Y, Mine T, and Kamiya A. A paracrine mechanism accelerating expansion of human iPS cell-derived hepatic progenitor-like cells. *Stem Cell Dev* 24: 1691-1702, 2015
- 1-2. Yanagida A, Chikada H, Ito K, Umino A, Kato-Itoh M, Yamazaki Y, Sato H, Kobayashi T, Yamaguchi T, Nakayama KI, Nakauchi H, Kamiya A. Liver maturation deficiency in p57Kip2^{-/-} mice occurs in a hepatocytic p57Kip2 expression-independent manner. *Dev Biol* 407: 331-343, 2015
- 1-3. Kamiya A, Ito K, Yanagida A, Chikada H, Iwama A, Nakauchi H. MEK-ERK activity regulates the proliferative activity of fetal hepatoblasts through accumulation of p16/19cdkn2a. *Stem Cells Dev* 24: 2525-2535, 2015
- 1-4. Chikada H, Ito K, Yanagida A, Nakauchi H, Kamiya A. The basic helix-loop-helix transcription factor, Mist1, induces maturation of mouse fetal hepatoblasts. *Sci Rep* 12: 14989, 2015
- 1-5. Kamiya A. Investigation of bi-potent differentiation of hepatoblasts using inducible diphtheria toxin receptor-transgenic mice. *Hepato Res* 46: 816-828, 2015
- 1-6. Otani S, Kakinuma S, Kamiya A, Goto F, Kaneko S, Miyoshi M, Tsunoda T, Asano Y, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Nakata T, Okamoto R, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Asahina Y, Yamaguchi T, Koshikawa N, Seiki M, Nakauchi H, Watanabe M. Matrix Metalloproteinase-14 mediates formation of bile ducts and hepatic maturation of fetal hepatic progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 469: 1062-1068, 2016
- 1-7. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Miyoshi M, Tsunoda T, Nitta S, Asano Y, Nagata H, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Nakauchi H, Nishitsuji H, Ujino S, Shimotohno K, Iwamoto M, Watashi K, Wakita T, Watanabe M. Human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cell lines as a new model for host interaction with hepatitis B virus. *Sci Rep* 6: 293-258, 2016
- 1-8. Anzai A, Chikada H, Tsuruya K, Ida K, Kagawa T, Inagaki Y, Mine T, Kamiya A. Foetal hepatic progenitor cells assume a cholangiocytic cell phenotype during two-dimensional pre-culture. *Sci Rep* 6: 282-283, 2016
- 1-9. Chikada H, Ida K, Ando E, Inagaki Y, Sakamoto A, Kamiya A. Establishment and analyses

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

of a mouse model that regulates sex-related differences in drug metabolism in the liver. *Lab Invest* 2018 (in press)

(大塚正人)

- 2-1. Sato T, Akatsuka H, Yamaguchi Y, Miyashita K, Tanaka M, Tamaki T, **Ohtsuka M**, Kimura M. Establishment of α -2 microglobulin deficient human iPS cells using CRISPR/Cas9 system. *Integr Mol Med* 2:373-377, 2015
- 2-2. Miura H, Inoko H, Tanaka M, Nakaoka H, Kimura M, Gurumurthy C B, Sato M, **Ohtsuka M**. Assessment of artificial miRNA architectures for higher knockdown efficiencies without the undesired effects in mice. *PLoS ONE* 10: e0135919, 2015
- 2-3. Miura H, Gurumurthy CB, Sato T, Sato M, **Ohtsuka M**. CRISPR/Cas9-based generation of knockdown mice by intronic insertion of artificial microRNA using longer single-stranded DNA. *Sci Rep* 5: 12799, 2015
- 2-4. Sato M, Koriyama M, Watanabe S, **Ohtsuka M**, Sakurai T, Inada E, Saitoh I, Nakamura S, Miyoshi K. Direct injection of CRISPR/Cas9-related mRNA into cytoplasm of parthenogenetically activated porcine oocytes causes frequent mosaicism for indel mutations. *Int J Mol Sci* 16: 17838-17856, 2015
- 2-5. Takahashi G, Gurumurthy CB, Wada K, Miura H, Sato M, **Ohtsuka M**. GONAD: Genome-editing via oviductal nucleic acids delivery system: a novel microinjection independent genome engineering method in mice. *Sci Rep* 5: 11406, 2015
- 2-6. Sato M, Kagoshima A, Saitoh I, Inada E, Miyoshi K, **Ohtsuka M**, Nakamura S, Sakurai T, Watanabe S. Generation of α -1,3-galactosyltransferase-deficient porcine embryonic fibroblasts by CRISPR/Cas9-mediated knock-in of a small mutated sequence and a targeted toxin-based selection system. *Reprod Domest Anim* 50: 872-880, 2015
- 2-7. Inada E, Saitoh I, Watanabe S, Aoki R, Miura H, **Ohtsuka M**, Murakami T, Sawami T, Yamasaki Y. and Sato M. PiggyBac transposon-mediated gene delivery efficiently generates stable transfectants derived from cultured primary human deciduous tooth dental pulp cells (HDDPCs) and HDDPC-derived iPS cells. *Int J Oral Sci* 7: 144-154, 2015
- 2-8. **Ohtsuka M**, Miura H, Mochida K, Hirose M, Hasegawa A, Ogura A, Mizutani R, Kimura M, Isotani A, Ikawa M, Sato M, Gurumurthy CB. One-step generation of multiple transgenic mouse lines using an improved Pronuclear Injection-based Targeted Transgenesis (i-PITT). *BMC Genomics* 16: 274, 2015
- 2-9. Furukawa S, Kuwajima Y, Chosa N, Satoh K, **Ohtsuka M**, Miura H, Kimura M, Inoko H, Ishisaki A, Fujimura A, Miura H. Establishment of immortalized mesenchymal stem cells derived from the submandibular glands of tdTomato transgenic mice. *Exp Ther Med* 10:1380-1386, 2015
- 2-10. Gurumurthy CB, Takahashi G, Wada K, Miura H, Sato M, **Ohtsuka M**. GONAD: a novel CRISPR/Cas9 genome editing method that does not require ex vivo handling of embryos. *Curr Protoc Hum Genet* 88: 15.8.1-15.8.12. 2016
- 2-11. Abe H, Kamimura K, Kobayashi Y, **Ohtsuka M**, Miura H, Ohashi R, Yokoo T, Kanefuji T, Suda T, Tsuchida M, Aoyagi Y, Zhang G, Liu D, Terai S. Effective prevention of liver fibrosis by liver-targeted hydrodynamic gene delivery of matrix metalloproteinase-13 in a rat liver fibrosis model. *Mol Ther Nucleic Acids* 5: e276, 2016

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

- 2-12. Inoue M, Ohtsu K, **Ohtsuka M**, Takafuji K, Harada H, Ishisaki A, Kondo H. Healing mechanism surrounding transplanted bone using transgenic mice expressing red fluorescent protein in vivo. *J Oral Tissue Eng* 14: 74-82, 2016
- 2-13. Schilit SLP*, **Ohtsuka M***, Quadros R, Gurumurthy CB. Pronuclear injection-based targeted transgenesis (PITT). *Curr Protoc Hum Genet* 91: 15.10.1-15.10.28, 2016
- 2-14. Mizutani R, Saiga R, **Ohtsuka M**, Miura H, Hoshino M, Takeuchi A, Uesugi K. Three-dimensional X-ray visualization of axonal tracts in mouse brain hemisphere. *Sci Rep* 6: 35061, 2016
- 2-15. Kobayashi Y, Kamimura K, Abe H, Yokoo T, Ogawa K, Shinagawa Y, Goto R, Inoue R, **Ohtsuka M**, Miura H, Kanefuji T, Suda T, Tsuchida M, Aoyagi Y, Zhang G, Liu D, Terai S. Effects of fibrotic tissue on liver-targeted hydrodynamic gene delivery. *Mol Ther Nucleic Acids* 5: e359, 2016
- 2-16. Sato M, Maeda K, Koriyama M, Inada E, Saitoh I, Miura H, **Ohtsuka M**, Nakamura S, Sakurai T, Watanabe S, Miyoshi K. The piggybac-based gene delivery system can confer successful production of cloned porcine blastocysts with multigene constructs. *Int J Mol Sci* 17: E1424, 2016
- 2-17. Tsuchida J, Matsusaka T, **Ohtsuka M**, Miura H, Okuno Y, Asanuma K, Nakagawa T, Yanagita M, Mori K. Establishment of nephrin reporter mice and use for chemical screening. *PLoS One* 11: e0157497, 2016
- 2-18. Motojima M, Tanimoto S, **Ohtsuka M**, Matsusaka T, Kume T, Abe K. Characterization of kidney and skeleton phenotypes of mice double heterozygous for foxc1 and foxc2. *Cells Tissues Organs* 201: 380-389, 2016
- 2-19. Quadros RM, Miura H, Harms DW, Akatsuka H, Sato T, Aida T, Redder R, Richardson GP, Inagaki Y, Sakai D, Buckley SM, Seshacharyulu P, Batra SK, Behlke MA, Zeiner SA, Jacobi AM, Izu Y, Thoreson WB, Urness LD, Mansour SL, **Ohtsuka M**, Gurumurthy CB. Easi-CRISPR: a robust method for one-step generation of mice carrying conditional and insertion alleles using long ssDNA donors and CRISPR ribonucleoproteins. *Genome Biol* 18: 92, 2017 (*4)
- 2-20. Sato M, Miyoshi K, Nakamura S, **Ohtsuka M**, Nakamura S, Sakurai T, Watanabe S, Kawaguchi H, Tanimoto A. Efficient generation of somatic cell nuclear transfer-competent porcine cells with mutated alleles at multiple target loci by using CRISPR/Cas9 combined with targeted toxin-based selection system. *Int J Mol Sci* 18: 2610, 2017
- 2-21. Akatsuka H, Kuga S, Masuhara K, Davaadorj O, Okada C, Iida Y, Okada Y, Fukunishi N, Suzuki T, Hosomichi K, **Ohtsuka M**, Tanaka M, Inoue I, Kimura M, Sato T. AMBRA1 is involved in T cell receptor-mediated metabolic reprogramming through an ATG7-independent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 491: 1098-1104, 2017
- 2-22. Takizawa N, Okubo N, Kamo M, Chosa N, Mikami T, Suzuki K, Yokota S, Ibi M, **Ohtsuka M**, Taira M, Yaegashi T, Ishisaki A, Kyakumoto S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells propagate immunosuppressive/anti-inflammatory macrophages in cell-to-cell contact-independent and -dependent manners under hypoxic culture. *Exp Cell Res* 358: 411-420, 2017
- 2-23. Jacobi AM, Rettig GR, Turk R, Collingwood MA, Zeiner SA, Quadros RM., Harms DW,

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

Bonthuis PJ, Gregg C, **Ohtsuka M**, Gurumurthy CB, Behlke MA. Simplified CRISPR tools for efficient genome editing and streamlined protocols for their delivery into mammalian cells and mouse zygotes. *Methods* 121-122: 16-28, 2017

2-24. Miura H, Quadros RM, Gurumurthy CB, **Ohtsuka M**. Easi-CRISPR for creating knock-in and conditional knockout mouse models using long ssDNA donors. *Nat Protoc* 13:195-215, 2017 (***4**)

2-25. Sato M, Maeda K, Koriyama M, Inada E, Saitoh I, **Ohtsuka M**, Nakamura S, Sakurai T, Watanabe S, Miyoshi K. Timing of CRISPR/Cas9-related mRNA microinjection after activation as an important factor affecting genome editing efficiency in porcine oocytes. *Theriogenology* 108: 29-38, 2018

(浅野浩一郎)

3-1. Tanaka K, Kamiishi N, Miyata J, Kabata H, Masaki K, Ogura-Tomomatsu H, Tomomatsu K, Suzuki Y, Fukunaga K, Sayama K, Betsuyaku T, **Asano K**. Determinants of long-term persistence with tiotropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 12: 233-239, 2015

3-2. Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K, Suzuki Y, Masaki K, Mochimaru T, Sakamaki F, Oyamada Y, Inoue T, Oguma T, Sayama K, Koh H, Nakamura M, Umeda A, Ono J, Ohta S, Izuhara K, **Asano K**, Betsuyaku T. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. *Allergol Int* 64: 175-180, 2015

3-3. Chubachi S, Nakamura H, Sasaki M, Haraguchi M, Miyazaki M, Takahashi S, Tanaka K, Funatsu Y, **Asano K**, Betsuyaku T, the Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Polymorphism of LRP5 gene and emphysema severity are associated with osteoporosis in Japanese patients with or at risk for COPD. *Respirol* 20: 286-295, 2015

3-4. Miyazaki M, Nakamura H, Takahashi S, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Terai H, Ishii M, Fukunaga K, Tasaka S, Soejima K, **Asano K**, Betsuyaku T, the Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) group. The reasons for triple therapy of stable COPD patients in Japanese clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10: 1053-1059, 2015

3-5. Nagaoka T, Kobayashi N, Kurahashi M, Oguma T, Aoki T, Urano T, Tsuji C, **Asano K**, Abe T, Magatani K, Takeda S. Double cold-trap method to determine the concentrations of volatile organic compounds in human expired gas. *Adv Biomed Eng* 4: 112-118, 2015

3-6. Ogawa R, Suzuki Y, Kagawa S, Masaki K, Fukunaga K, Yoshimura A, Fujishima S, Terashima T, Betsuyaku T, **Asano K**. Distinct effects of endogenous interleukin-23 on eosinophilic airway inflammation in response to different antigens. *Allergol Int* 64: S24-S29, 2015

3-7. Tanimoto H, Fukutomi Y, Yasueda H, Takeuchi Y, Saito A, Watai K, Sekiya K, Tsuburai T, Taniguchi M, **Asano K**, Akiyama K. Molecular-based allergy diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in *Aspergillus fumigatus*-sensitized Japanese patients. *Clin Exp Allergy* 45: 1790-800, 2015

3-8. Kabata H, Moro K, Koyasu S, **Asano K**. Group 2 innate lymphoid cells and asthma. *Allergol Int* 64:227-234, 2015

3-9. Haraguchi M, Nakamura H, Sasaki M, Miyazaki M, Chubachi S, Takahashi S, **Asano K**,

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

- Jones P, Betsuyaku T, K-CCR Group. Determinants of chronic obstructive pulmonary disease severity in the late-elderly differ from those in younger patients. *BMC Res Notes* 9: 7, 2016
- 3-10. Moro K, Kabata H, Tanabe M, Koga S, Takeno N, Mochizuki M, Fukunaga K, Asano K, Betsuyaku T, Koyasu S. Interferon and IL-27 antagonize ILC2 function and type 2 innate immune responses. *Nat Immunol* 17: 76-86, 2016
- 3-11. Evans JDW, Girerd B, Montani D, Wang X-J, Galiè N, Austin E D, Elliott G, Asano K, Grünig E, Yan Y, Jing Z-C, Manes A, Palazzini M, Wheeler LA, Nakayama I, Satoh T, Eichstaedt C, Hinderhofer K, Wolf M, Rosenzweig EB, Chung WK, Soubrier F, Simonneau G, Sitbon O, Graf S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Humbert M, Morrell NW. BMP2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis *Lancet Respir Med* 4:129-137, 2016
- 3-12. Chubachi S, Sato M, Kameyama N, Tsutsumi A, Sasaki M, Tateno H, Nakamura H, Asano K, Betsuyaku T, the Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Identification of five clusters of comorbidities in Japanese COPD patients. *Respir Med* 117:272-279, 2016
- 3-13. Sato M, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Kameyama N, Tsutsumi A, Takahashi S, Nakamura H, Asano K, Betsuyaku T, the Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Impact of Mild Exacerbations on the Symptom of COPD from a Japanese Cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 11:1269-1278, 2016
- 3-14. Haraguchi M, Nakamura H, Sasaki M, Miyazaki M, Chubachi S, Takahashi S, Asano K, Jones P, Betsuyaku T, K-CCR Group. Determinants of chronic obstructive pulmonary disease severity in the late-elderly differ from those in younger patients. *BMC Res Note.* 9: 7, 2016
- 3-15. Moro K, Kabata H, Tanabe M, Koga S, Takeno N, Mochizuki M, Fukunaga K, Asano K, Betsuyaku T, Koyasu S. Interferon and IL-27 antagonize ILC2 function and type 2 innate immune responses. *Nat Immunol* 17: 76-86, 2016
- 3-16. Evans JDW, Girerd B, Montani D, Wang X-J, Galiè N, Austin ED, Elliott G, Asano K, Grünig E, Yan Y, Jing Z-C, Manes A, Palazzini M, Wheeler L A, Nakayama I, Satoh T, Eichstaedt C, Hinderhofer K, Wolf M, Rosenzweig EB, Chung WK, Soubrier F, Simonneau G, Sitbon O, Graf S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Humbert M, Morrell NW. Mutations in the BMP2 gene are associated with worse survival in patients with pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 4: 129-137, 2016
- 3-17. Chubachi S, Sato M, Kameyama N, Tsutsumi A, Sasaki M, Tateno H, Nakamura H, Asano K, Betsuyaku T, the Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Identification of five clusters of comorbidities in Japanese COPD patients. *Respir Med* 117: 272-279, 2016
- 3-18. Sato M, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Kameyama N, Tsutsumi A, Takahashi S, Nakamura H, Asano K, Betsuyaku T, the Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Impact of mild exacerbations on the symptom of COPD from a Japanese cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 11: 1269-1278, 2016

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

- 3-19. Nakajima T, Nakamura H, Owen C, Yoshida S, Tsuduki K, Chubachi S, Shirahata T, Mashimo S, Nakamura M, Takahashi S, Minematsu, Tateno NH, Fujishima S, **Asano K**, Celli B, Betsuyaku T. Plasma cathepsin S and cathepsin S/cystatin C ratios are potential biomarkers for COPD. *Dis Markers* 2016: 4093870, 2016
- 3-20. Maeda T, Fukunaga K, Nagata H, Haraguchi M, Kikuchi E, Miyajima A, Yamasawa W, Shirahama R, Narita M, Betsuyaku T, **Asano K**, Oya M. Obstructive sleep apnea syndrome should be considered as a cause of nocturia in younger patients without other voiding symptoms. *Can Urol Assoc J* 10: E241-E245, 2016
- 3-21. Horio Y, Takihara T, Niimi K, Komatsu M, Sato M, Tanaka J, Takiguchi H, Tomomatsu H, Tomomatsu K, Hayama N, Oguma T, Aoki T, Urano T, Takagi A, **Asano K**. High-flow nasal cannula oxygen therapy for acute exacerbation of interstitial pneumonia: A case series. *Respir Invest* 54: 125-129, 2016
- 3-22. Tanaka J, Tomomatsu K, Hayama N, Sato M, Horio Y, Takiguchi H, Tomomatsu H, Takihara T, Niimi K, Oguma T, Aoki T, Urano T, **Asano K**. Renal salt wasting syndrome secondary to cisplatin-based chemotherapy for lung cancer: A case series. *Med Sci Case Rep* 3: 77-81, 2016
- 3-23. Aoki T, Nagaoka T, Kobayashi N, Kurahashi M, Tsuji C, Takiguchi H, Tomomatsu K, Oguma T, Kobayashi N, Magatani K, Takeda S, **Asano K**, Abe T. Prospective analyses of volatile organic compounds in obstructive sleep apnea patients. *Toxicol Sci* 156: 362-374, 2017
- 3-24. Takiguchi H, Hayama N, Oguma T, Harada K, Sato M, Horio Y, Tanaka J, Tomomatsu H, Tomomatsu K, Takihara T, Niimi K, Nakagawa T, Masuda R, Aoki T, Urano T, Iwazaki M, **Asano K**. Post-bronchoscopy pneumonia in patients suffering from lung cancer: Development and validation of a risk prediction score. *Respir Invest* 55: 212-218, 2017
- 3-25. Chubachi S, Takahashi S, Irie H, Tsutsumi A, Kameyama N, Sasaki M, Naoki K, Soejima K, Nakamura H, **Asano K**, Betsuyaku T, Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Radiological features of structural basis where cancer develops in COPD lungs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 12:1613-1624, 2017
- 3-26. Oguma T, Nagaoka T, Kurahashi M., Kobayashi N, Yamamori S, Tsuji C, Takiguchi H, Niimi K, Tomomatsu H, Tomomatsu K, Hayama N, Aoki T, Urano T, Magatani K, Takeda S, Abe T, **Asano K**. Clinical contributions of exhaled volatile organic compounds in the diagnosis of lung cancer. *PLoS ONE* 12(4): e0174802, 2017
- 3-27. Horio Y, Shiraishi Y, Watanabe N, Inoue S, Imanishi T, **Asano K**. Empyema associated with *Campylobacter curvus* infection. *Respirol Case Rep* 5 (4), e00234, 2017
- 3-28. Muniz V S, Silva J.C, Braga YA V, Melo R C N, Ueki S, Takeda M, Hebisawa A, **Asano K**, Figueiredo RT, Neves J S. Eosinophils release extracellular DNA traps in response to *Aspergillus fumigatus*. *J Allergy Clin Immunol* 141: 571-585. 2017
- 3-29. Mitsuhashi, S Kryukov K, Nakagawa S, Takeuchi J, Shiraishi Yo, **Asano K**, Imanishi T. A portable system for rapid bacterial composition analysis using a nanopore-based sequencer and laptop computer. *Sci Rep* 7: 5657, 2017
- 3-30. Mashimo S, Chubachi S, Tsutsumi A, Kameyama N, Sasaki M, Jinzaki M, Nakamura H,

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

- Asano K**, Reilly JJ Jr, Betuyaku T. Diminution of small pulmonary vessels and emphysema are heterogeneous in COPD lungs. *Clin Imaging* 46: 85-90, 2017
- 3-31. Oguma T, Taniguchi M, Shimoda T, Kamei K, Matsuse H, Hebisawa A, Takayanagi N, Konno S, Fukunaga K, Harada K, Tanaka J, Tomomatsu K, **Asano K**. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in Japan: a nationwide survey. *Allergol Int* 67:79-84, 2017
- 3-32. Irie H, Chubachi S, Sato M, Sasaki M, Kameyama N, Inoue T, Oyamada Y, Nakamura H, **Asano K**, Betsuyaku T. Impact of cataract on health-related quality of life in a longitudinal Japanese chronic obstructive pulmonary cohort. *Chr Respir Dis* 2017 Jan 1: 1479972317745735. doi: 10.1177/1479972317745735. [Epub ahead of print].
- 3-33. Matsusaka M, Fukunaga K, Kabata H, Izuhara K, **Asano K**, Betsuyaku T. Clinical Communication. Sub-phenotypes of type 2 severe asthma in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2018 (in press)
- 3-34. Masaki K, Fukunaga K, Matsusaka M, Kabata H, Tanosaki T, Mochimaru T, Kamatani T, Ohtsuka K, Baba R, Ueda S, Suzuki Y, Sakamaki F, Oyamada Y, Inoue T, Oguma T, Sayama K, Koh H, Nakamura M, Umeda A, Kamei K, Izuhara K, **Asano K**, Betsuyaku T. Characteristics of moderate to severe asthma with fungal sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018 (in press)
- (住吉秀明)
- 4-1. Imai J, Hozumi K, **Sumiyoshi H**, Yazawa M, Hirano K, Abe J, Higashi K, Inagaki Y, Mine T. Anti-fibrotic effects of a novel small compound on the regulation of cytokine production in a mouse model of colorectal fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 468: 554-560, 2015
- 4-2. Komachi T, **Sumiyoshi H**, Inagaki Y, Takeoka S, Nagase Y, and Okamura Y. Adhesive and robust multi-layered poly(lactic acid) nanosheets for hemostatic dressing in liver injury model. *J Biomed Mater Res Part B* 105: 1747-1757, 2017
- 4-3. Fukui T, Kawaguchi TA, Takekoshi S, Miyasaka M, **Sumiyoshi H**, Tanaka R. Liposome-encapsulated hemoglobin accelerates skin wound healing in diabetic dB/dB mice. *Artif Organs* 41: 319-326, 2017
- 【総説】
- (紙谷聡英)
- 101-1. **Kamiya A**. Regulation of the survival and differentiation of hepatic stem/progenitor cells by acyclic retinoid. *Stem Cell Res Ther* 6: 109, 2015
- 101-2. **Kamiya A**, Chikada H, Human pluripotent stem cell-derived cholangiocytes: current status and future applications. *Curr Opin Gastroenterol* 31: 233-238, 2015
- (大塚正人)
- 102-1. Gurumurthy CB, Grati M, **Ohtsuka M**, Schilit SLP, Quadros R Liu XZ. CRISPR: a versatile tool for both forward and reverse genetics research. *Hum Genet* 135: 971-976, 2016
- 102-2. Sato M, **Ohtsuka M**, Watanabe S, Gurumurthy CB. Nucleic acids delivery methods for genome editing in zygotes and embryos: the old, the new, and the old-new. *Biol Direct* 11: 16, 2016
- (浅野浩一郎)
- 103-1. Kabata H, Moro K, Koyasu S, **Asano K**. Group 2 innate lymphoid cells and asthma.

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

Allergol Int 64: 227-234, 2015

<テーマ2>

【原著】

(稲垣 豊)

- 5-1. Wang Z, Jinnin M, Kobayashi Y, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, **Inagaki Y**, Ihn H. Mice overexpressing integrin α v in fibroblasts exhibit dermal thinning of the skin. *J Dermatol Sci* 79: 268-278, 2015
- 5-2. Shichino S, Abe J, Ueha S, Otsuji M, Tsukui T, Kosugi-Kanaya M, Shand HW F, Shin-ichi Hashimoto, Suzuki I H, Morikawa T, **Inagaki Y**, Matsushima K. Reduced supply of monocyte-derived macrophages leads to a transition from nodular to diffuse lesions and tissue cell activation in silica-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Pathol* 185: 2923-2938, 2015
- 5-3. Tsukui T, Ueha S, Shichino S, **Inagaki Y**, Matsushima K. Intratracheal cell transfer demonstrates the profibrotic potential of resident fibroblasts in pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 185: 2939-2948, 2015
- 5-4. Moro T, Nakao S, Sumiyoshi H, Ishii T, Miyazawa M, Ishii N, Sato T, Iida Y, Okada Y, Tanaka M, Hayashi H, Ueha S, Matsushima K, **Inagaki Y**. A combination of mitochondrial oxidative stress and excess fat/calorie intake accelerates steatohepatitis by enhancing hepatic CC chemokine production in mice. *PLoS ONE* 11: e0146592, 2016
- 5-5 Matsuo Y, Mizoguchi F, Saito T, Kawahata K, Ueha S, Matsushima K, **Inagaki Y**, Miyasaka N, Kohsaka H. Local fibroblast proliferation but not influx is responsible for synovial hyperplasia in a murine model of rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun* 470: 504-509, 2016
- 5-6. Park A-M, Kanai K, Itoh T, Sato T, Tsukui T, **Inagaki Y**, Selman M, Matsushima K, Yoshie O. Heat shock protein 27 plays a pivotal role in myofibroblast differentiation and in the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *PLoS ONE* 11: e0148998, 2016
- 5-7. Yokomori H, **Inagaki Y**, Ando W, Hara M, Komiyama T, Kojima S, Oda M, Kuroda H, Suzuki Y, Okazaki I. Spatiotemporal expression of matrix metalloproteinase-1 in progression of nonalcoholic steatohepatitis. *J Mod Human Pathol* 1: 11-20, 2016
- 5-8. Yanagawa T, Denda K, Inatani T, Fukushima T, Tanaka T, Kumaki N, **Inagaki Y**, Komada M. Deficiency of X-linked protein kinase Nr1 during pregnancy triggers breast tumor in mice. *Am J Pathol* 186: 2751-2760, 2016
- 5-9. Nakano Y, Nakao S, Sumiyoshi H, Mikami K, Tanno Y, Sueoka M, Kasahara D, Kimura H, Moro T, Kamiya A, Hozumi K, and **Inagaki Y**. Identification of a novel alpha-fetoprotein-expressing cell population induced by Jagged1/Notch2 signal in murine fibrotic liver. *Hepatol Commun* 1: 215-229, 2017 (*3)
- 5-10. Ohkura S, Usui S, Takashima S, Takuwa N, Yoshioka K, Okamoto Y, **Inagaki Y**, Sugimoto N, Kitano T, Takamura M, Wada T, Kaneko S, Takuwa Y. Augmented sphingosine 1 phosphate receptor-1 signaling in cardiac fibroblasts induces cardiac hypertrophy and fibrosis through angiotensin II and interleukin-6. *PLoS ONE* 12:

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

e0182329, 2017

- 5-11. Ando W, Yokomori H, Isomoto A, Tachibana H, Tsutsui N, **Inagaki Y**, Okazaki I, Komiyama T Serum apelin-36 level is useful for early detection of liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Kitasato Med J* 47: 129-140, 2017
- 5-12. Yokomori H, Oda M, Ando W, **Inagaki Y**, Okazaki I: Hepatic progenitor cell expansion in early-stage nonalcoholic steatohepatitis: evidence from immunohistochemistry and immunoelectron microscopy of matrix metalloproteinase-1. *Med Mol Morphol* 50: 238-242, 2017
- 5-13. Okada S, Saito T, Hara M, Kumamaru H, Kobayakawa K, Yokota K, Kijima K, Yoshizaki S, Harimaya K, Matsumoto Y, Kawaguchi K, Hayashida M, **Inagaki Y**, Shiba K, Nakashima Y. Macrophage infiltration is a causative factor for ligamentum flavum hypertrophy through the activation of collagen production in fibroblasts. *Am J Pathol* 187: 2831-2840, 2017
- 5-14. Ando W, Yokomori H, Tsutsui N, Yamanouchi E, Suzuki Y, Oda M, **Inagaki Y**, Otori K, Okazaki I. Serum matrix metalloproteinase-1 level represents disease activity as opposed to fibrosis in patients with histologically proven nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Mol Hepatol* 24: 61-76, 2017
- 5-15. Zhao J, Okamoto Y, Asano Y, Ishimaru K, Aki S, Yoshioka K, Takuwa N, Wada T, **Inagaki Y**, Takahashi C, Nishiuchi T, Takuwa Y. Sphingosine-1-phosphate receptor-2 facilitates pulmonary fibrosis through potentiating IL-13 pathway in macrophages. *PLoS ONE* 2018 (in press)

(竹腰 進)

- 6-1. Horikoshi Y, Kitatani K, Toriumi K, Fukunishi N, Itoh Y, Nakamura N, Ohno S, Matsura T, **Takekoshi S**. Aberrant activation of atypical protein kinase C in carbon tetrachloride-induced oxidative stress provokes a disturbance of cell polarity and sealing of bile canalicular lumen. *Am J Pathol* 85: 958-968, 2015
- 6-2. Mizutani R, Saiga R, **Takekoshi S**, Arai M, Takeuchi A, Suzuki Y. Scanning brain networks with micro-CT. *Microscopy-Today* 23: 12-17, 2015
- 6-3. Saiga R, **Takekoshi S**, Inomoto C, Nakamura N, Tsuboi A, Osawa M, Arai M, Oshima K, Itokawa M, Uesugi K, Takeuchi A, Terada Y, Suzuki Y, Mizutani R. Three-dimensional neuronal structure of human cerebral cortex determined by synchrotron-radiation microtomography. *Microsc Microanal* 21: 919-920, 2015
- 6-4. Mizutani R, Saiga R, **Takekoshi S**, Inomoto C, Nakamura N, Itokawa M, Arai M, Oshima K, Takeuchi A, Uesugi K, Terada Y, Suzuki Y. A method for estimating spatial resolution of real image in the Fourier domain. *J Microsc* 261: 57-66, 2015
- 6-5. Saiga R, Mizutani R, Inomoto C, **Takekoshi S**, Nakamura N, Tsuboi A, Motoki O, Arai M, Oshima K, Itokawa M, Uesugi K, Takeuchi A, Terada Y, Suzuki Y. Three-dimensional structure of brain tissue at submicrometer resolution. *AIP Conf Proc* 1696 020004, 2016
- 6-6. Kobayashi M, Kawabata K, Kusaka-Kikushima A, Sugiyama Y, Mabuchi T, **Takekoshi S**, Miyasaka M, Ozawa A, Sakai S. Cartilage oligomeric matrix protein increases in photodamaged skin. *J Invest Dermatol* 136: 1143-1149, 2016
- 6-7. Mori Y, Kakuta T, Miyakogawa T, **Takekoshi S**, Yuzawa H, Kobayashi H, Kawakami A,

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

Miyata T, Fukagawa M. Effect of scavenging circulating reactive carbonyls by oral pyridoxamine in uremic rats on peritoneal dialysis. *Ther Apheresis Dialysis* 20: 645–654, 2016

6-8. Mizutani R, Saiga R, **Takekoshi S**, Inomoto C, Nakamura N, Arai M, Oshima K, Itokawa M, Takeuchi A, Uesugi K, Terada Y, Suzuki Y. Estimating the resolution of real images. *J Phys Conf Series* 849, 0120422017, 2017

6-9. Kato S, Shimizu N, Hanzawa Y, Otoki Y, Ito J, Kimura F, **Takekoshi S**, Sakaino M, Sano T, Eitsuka T, Miyazawa T, Nakagawa K. Determination of triacylglycerol oxidation mechanisms in canola oil using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Sci Food* 2017 (in press)

(石井恭正)

7-1. Sukmawati D, Fujimura S, Jitsukawa S, Ito-Hirano R, **Ishii T**, Sato T, Hayashi A, Itoh S, Mizuno H, Daida H, Tanaka R. Oxidative stress tolerance of early stage diabetic endothelial progenitor cell. *Regeneration Therapy* 1: 38-44, 2015

7-2. **Ishii T**, Takanashi Y, Sugita K, Miyazawa M, Yanagihara R, Yasuda K, Onouchi H, Kawabe N, Nakata M, Yamamoto J.Y, Hartman SP, Ishii N. Endogenous reactive oxygen species cause astrocyte defects and neuronal dysfunctions in the hippocampus: a new model for aging brain. *Aging Cell* 16: 39-51, 2017

(秦野伸二)

8-1. Yang Y, Tang L, Zhang N, Pan L, **Hadano S**, Fan DS. Six SQSTM1 mutations in a Chinese amyotrophic lateral sclerosis cohort. *Amyotrophic Lat Sclerosis Frontotemporal Degen* 16: 378-384, 2015

8-2. **Hadano S**, Mitsui S, Pan L, Otomo A, Kubo M., Sato K., Ono S, Onodera W, Abe K, Chen X P, Koike M, Uchiyama Y, Aoki M, Warabi E, Yamamoto M., Ishii T, Yanagawa T, Shang H-F, Yoshii F. Functional links between SQSTM1 and ALS2 in the pathogenesis of ALS: cumulative impact on the protection against mutant SOD1-mediated motor dysfunction in mice. *Hum Mol Genet* 25: 3321-3340, 2016

8-3. Chen YP, Wei QQ, Chen XP, Li CY, Cao B, Ou RW, **Hadano S**, Shang H-F. Aberration of miRNAs expression in leukocytes from sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Front Mol Neurosc* 9: 69, 2016

8-4. Zhou QQ, Chen YP, Wei Q-Q, Cao B, Wu Y, Zhao B, Ou RW, Yang J, Chen XP, **Hadano S**, Shang H-F. Mutation screening of the CHCHD10 gene in Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Neurobiol* 54: 3189-3194. 2017

8-5. Kanno T, Yasutake K, Tanaka K, **Hadano S**, Ikeda JE. A novel function of N-linked glycoproteins, alpha-2-HS-glycoprotein and hemopexin: Implications for small molecule compound-mediated neuroprotection. *PLoS ONE* 12: e0186227, 2017

【総説】

(稲垣 豊)

105-1. Rieder F, Bettenworth D, Imai J, **Inagaki Y**. Intestinal fibrosis and liver fibrosis –consequences of chronic inflammation or independent pathophysiology?" *Inflamm Intest Dis* 1: 41-49, 2016

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

(石井恭正)

107-1. **Ishii T**, Yasuda K., Miyazawa M., Mitsushita J., Johnson T.E., Hartman P.S., Ishii N. Infertility and recurrent miscarriage with complex II deficiency-dependent mitochondrial oxidative stress in animal models. *Mech Ageing Dev* 155: 22-35, 2016

(秦野伸二)

108-1. Klionsky DJ, **Hadano S** (2,467名中775番目), et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy* 12: 1-222, 2016

<テーマ3>

【原著】

(松阪泰二)

9-1. Saka S, Hirawa N, Oka A, Yatsu K, Hirukawa T, Yamamoto R, **Matsusaka T**, Imai E, Narita I, Endoh M, Ichikawa I, Umemura S, Inoko H. Genome-wide association study of IgA nephropathy using 23 465 microsatellite markers in a Japanese population. *J Hum Genet* 60: 573-580, 2015

9-2. Kato H, Ishida J, **Matsusaka T**, Ishimaru T, Tanimoto K, Sugiyama F, Yagami K, Nangaku M, Fukamizu A. Erythropoiesis and blood pressure are regulated via AT1 receptor by distinctive pathways. *PLoS One* 24: e0129484, 2015

9-3. Hara S, Kobayashi N, Sakamoto K, Ueno T, Manabe S, Takashima Y, Hamada J, Pastan I, Fukamizu A, **Matsusaka T**, Nagata M. Podocyte injury-driven lipid peroxidation accelerates the infiltration of glomerular foam cells in focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 185: 2118-2131, 2015

9-4. Kobayashi N, Ueno T, Ohashi K, Yamashita H, Takahashi Y, Sakamoto K, Manabe S, Hara S, Takashima Y, Dan T, Pastan I, Miyata T, Kurihara H, **Matsusaka T**, Reiser J, Nagata M. Podocyte injury-driven intracapillary plasminogen activator inhibitor type 1 accelerates podocyte loss via uPAR-mediated β 1-integrin endocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 308: F614-626, 2015

9-5. Okabe M, Miyazaki Y, Niimura F, Pastan I, Nishiyama A, Yokoo T, Ichikawa I, **Matsusaka T**. Unilateral ureteral obstruction attenuates intrarenal angiotensin II generation induced by podocyte injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 308: F932-937, 2015

9-6. Motonishi S, Nangaku M, Wada T, Ishimoto Y, Ohse T, **Matsusaka T**, Kubota N, Shimizu A, Kadowaki T, Tobe K, Inagi R. Sirtuin1 maintains actin cytoskeleton by deacetylation of cortactin in injured podocytes. *J Am Soc Nephrol* 26:1939-59, 2015

9-7. Yamamoto T, Takabatake Y, Kimura T, Takahashi A, Namba T, Matsuda J, Minami S, Kaimori JY, Matsui I, Kitamura H, **Matsusaka T**, Niimura F, Yanagita M, Isaka Y, Rakugi H. Time-dependent dysregulation of autophagy: implications in aging and mitochondrial homeostasis in the kidney proximal tubule. *Autophagy* 12: 801-813, 2016

9-8. Ramkumar N, Stuart D, Calquin M, Wang S, Niimura F, **Matsusaka T**, Kohan DE. Possible role for nephron-derived angiotensinogen in angiotensin-II dependent hypertension. *Physiol Rep* 4: e12675, 2016

9-9. Takagi A, Kume S, Kondo M, Nakazawa J, Chin-Kanasaki M, Araki H, Araki S, Koya D,

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

- Haneda M, Chano T, **Matsusaka T**, Nagao K, Adachi Y, Chan L, Maegawa H, Uzu T. Mammalian autophagy is essential for hepatic and renal ketogenesis during starvation. *Sci Rep* 6: 18944, 2016
- 9-10. Motojima M, Ogiwara S, **Matsusaka T**, Kim SY, Sagawa N, Abe K, Ohtsuka M. Conditional knockout of Foxc2 gene in kidney: efficient generation of conditional alleles of single-exon gene by double-selection system. *Mamm Genome* 27: 62-69, 2016
- 9-11. Takahashi A, Takabatake Y, Kimura T, Maejima I, Namba T, Yamamoto T, Matsuda J, Minami S, Kaimori JY, Matsui I, **Matsusaka T**, Niimura F, Yoshimori T, Isaka Y. Autophagy inhibits the accumulation of advanced glycation end products by promoting lysosomal biogenesis and function in the kidney proximal tubules. *Diabetes* 66: 1359-1372, 2016
- 9-12. Motojima M, Kume T, **Matsusaka T**. Foxc1 and Foxc2 are necessary to maintain glomerular podocytes. *Exp Cell Res* 352:265-272, 2016
- 9-13. Toda N, Mori K, Kasahara M, Ishii A, Koga K, Ohno S, Mori KP, Kato Y, Osaki K, Kuwabara T, Kojima K, Taura D, Sone M, **Matsusaka T**, Nakao K, Mukoyama M, Yanagita M, Yokoi H. Crucial role of mesangial cell-derived connective tissue growth factor in a mouse model of anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Sci Rep* 7: 42114, 2017
- 9-14. Matsuda T, Hiyama TY, Niimura F, **Matsusaka T**, Fukamizu A, Kobayashi K, Kobayashi K, Noda M. Distinct neural mechanisms for the control of thirst and salt appetite in the subfornical organ. *Nat Neurosci* 20: 230-241, 2017
- 9-15. Yamamoto T, Takabatake Y, Takahashi A, Kimura T, Namba T, Matsuda J, Minami S, Kaimori JY, Matsui I, **Matsusaka T**, Niimura F, Yanagita M, Isaka Y. High-fat diet-induced lysosomal dysfunction and impaired autophagic flux contribute to lipotoxicity in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 28: ASN.2016070731, 2016
- 9-16. Li Z, Araoka T, Wu J, Liao HK, Li M, Lazo M, Zhou B, Sui Y, Wu MZ, Tamura I, Xia Y, Beyret E, **Matsusaka T**, Pastan I, Rodriguez Esteban C, Guillen I, Guillen P, Campistol JM, Izpisua Belmonte JC. 3D culture supports long-term expansion of mouse and human nephrogenic progenitors. *Cell Stem Cell* 19: 516-529, 2016
- 9-17. Motojima M, Tanimoto S, Ohtsuka M, **Matsusaka T**, Kume T, Abe K. Characterization of kidney and skeleton phenotypes of mice double heterozygous for foxc1 and foxc2. *Cells Tissues Organs* 201: 380-389, 2016
- 9-18. Liang X, Schnaper HW, **Matsusaka T**, Pastan I, Ledbetter S, Hayashida T. Anti-TGF- β antibody, 1D11, ameliorates glomerular fibrosis in mouse models after the onset of proteinuria. *PLoS One* 11(5): e0155534, 2016
- 9-19. Koizumi M, Niimura F, Fukagawa M, **Matsusaka T**. Adipocyte do not significantly contribute to plasma angiotensinogen. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone System* October-December 2016: 1-9, 2016
- (深川雅史)
- 10-1. Tentori F, Wang M, Bieber B, Jacobson S, Andreucci V, **Fukagawa M**, Frimat L, Mendelssohn DA, Port F, Pisoni RL, Robinson BM. Secondary hyperparathyroidism among patients on chronic hemodialysis: Recent changes in therapeutic approach and

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

- association with outcomes in the dialysis outcomes and practice pattern study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 98-109, 2015
- 10-2. Komaba H, Kakuta T, Suzuki H, Hida M, Suga T, **Fukagawa M**. Survival advantage for hemodialysis patients starting lanthanum carbonate for uncontrolled hyperphosphatemia. *Nephrol Dial Transplant* 30: 107-114, 2015
- 10-3. Watanabe H, Miyamoto Y, Enoki Y, Ishima Y, Kadowaki D, Kotani S, Nakajima M, Tanaka M, Matsushita K, Mori Y, Kakuta T, **Fukagawa M**, Otagiri M, Maruyama T. p-Cresyl sulfate, a uremic toxin, causes vascular endothelial smooth muscle cell damages by inducing oxidative stress. *Pharmacol Res Perspect* 3: e00092, 2015
- 10-4. Yamamoto S, Kido R, Onishi Y, Fukuma S, Akizawa T, **Fukagawa M**, Kazama JJ, Narita I, Fukuhara S. Use of the renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors is associated with reduction of fracture risk in hemodialysis patients. *PLoS ONE* 10: e0122691, 2015
- 10-5. Akizawa T, Akiba T, Hirakata H, Kinugasa E, Tominaga Y, **Fukagawa M**, Yokoyama K, Zhang W, Linde PG, Suzuki M. Comparison of paricalcitol with maxacalcitol injection in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 19: 225-234, 2015
- 10-6. Goto S, Fujii H, Kono K, Nakai K, Awata R, Yonekura Y, Hirata M, Shinohara M, Nishi S, **Fukagawa M**. 22-Oxacalcitriol attenuates bone loss in nonobese type 2 diabetes. *Bone* 74: 153-159, 2015
- 10-7. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, **Fukagawa M**. Parathyroidectomy and survival among hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: results from a nationwide registry in Japan. *Kidney Int* 88: 350-359, 2015
- 10-8. Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Matsugaki A, Nakano T, **Fukagawa M**. Altered material properties are response for bone fragility in rats with chronic kidney injury. *Bone* 81: 247-254, 2015
- 10-9. Nishida K, Watanabe H, Ogaki, S, Kodama A, Tanaka, R, Imafuku T, Yu Ishima, Chuang V, Toyoda M, Kondoh M, Wu Q, **Fukagawa M**, Otagiri M, Maruyama T. Renoprotective effect of long acting thioredoxin by modulating oxidative stress and macrophage migration inhibitory factor against rhabdomyolysis-associated acute kidney injury. *Sci Rep* 5: 14471, 2015
- 10-10. Kurita N, Akizawa T, **Fukagawa M**, Onishi Y, Kurokawa K, Fukuhara S: Contribution of dysregulated serum magnesium to mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: three-year cohort study. *Clin Kidney J* 8: 744-752, 2015
- 10-11. Akizawa T, Kurita N, Mizobuchi M, **Fukagawa M**, Onishi Y, Yamaguchi T, Ellis AR, Fukuma S, Brookhart MA, Hasegawa T, Kurokawa K, Fukuhara S. PTH-dependence of the effectiveness of cinacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Sci Rep* 6: 19612, 2016
- 10-12. Sato T, Iwasaki Y, Kikkawa Y, **Fukagawa M**. An efficacy of intensive vitamin D delivery to neointimal hyperplasia in recurrent vascular access stenosis. *J Vasc Access* 17: 72-77, 2016

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

- 10-13. Tanaka M, Miyamura S, Imafuku T, Tominaga Y, Anraku M, Yamasaki K, Kadowaki D, Ishima Y, Watanabe H, Matsushita K, **Fukagawa M**, Maruyama T. Effect of a ferric citrate formulation, a phosphate binder, on oxidative stress in hemodialysis patients: A pilot study. *Biol Pharm Bull* 39: 1000-1006, 2016
- 10-14. Sawada K, Toyoda M, Kaneyama N, Shiraiwa S, Moriya H, Miyatake H, Tanaka E, Yamamoto N, Miyauchi M, Kimura M, Wada T, **Fukagawa M**. Upregulation of $\alpha 3 \beta 1$ -integrin in podocyte in early-stage diabetic nephropathy. *J Diabetes Res* 2016: 9265074, 2016
- 10-15. Enoki Y, Watanabe H, Arake R, Sugimoto R, Imafuku T, Tominaga Y, Ishimi Y, Kotani S, Nakajima M, Tanaka M, Matsushita K, **Fukagawa M**, Otagiri M, Maruyama T. Indoxyl sulfate potentials skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogin-1. *Sci Rep* 6: 32084, 2016.
- 10-16. Kondo M, Toyoda M, Miyatake H, Tanaka E, Koizumi M, Komaba H, Kimura M, Umezono T, **Fukagawa M**. The prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in Japanese patients with diabetic nephropathy. *Intern Med* 55: 2555-2562, 2016
- 10-17. Matsushita K, Chen J, Sang Y, Ballew SH, SHimazaki R, **Fukagawa M**, Imai E, Hishida A. Changes in eGFR and subsequent risk of ESRD in Japanese patients with CKD. *Kidney Int* 90: 1109-1114, 2016
- 10-18. Tanaka M, Yoshida K, Fukuma S, Ito K, Matsushita K, **Fukagawa M**, Fukuhara S, Akizawa T. Effect of secondary hyperparathyroidism treatment on improvement in anemia: Results from the MBD-5D study. *PLoS One* 11: e0164865, 2016
- 10-19. Kakuta T, Komaba H, Takagi N, Takahashi Y, Suzuki H, Hyodo T, Nagaoka M, Tanaka R, Iwao S, Ishida M, Kobayashi H, Saito A, **Fukagawa M**. A prospective multicenter randomized controlled study on interleukin-6 removal and induction by a new hemodialyzer with improved biocompatibility in hemodialysis patients: A pilot study. *Ther Apher Dia* 20: 569-578, 2016
- 10-20. Sugimoto R, Watanabe H, Ikegami K, Enoki Y, Imafuku T, Sakaguchi Y, Murata M, Nishida K, Ishima Y, Tanaka M, Matsushita K, Komaba H, **Fukagawa M**, Otagiri M, Maruyama T. The down-regulation of ABCG2, a urate exporter, by parathyroid hormone enhances urate accumulation in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 91: 658-670, 2017
- 10-21. Sawada K, Wu-Wong JR, Chen Y-W, Wessale JL, Kanai G, Kakuta T, **Fukagawa M**. Vitamin D receptor antagonist VS-105 directly modulate parathyroid hormone expression in human parathyroid cells and in 5/6 nephrectomized rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 167: 48-54, 2017
- 10-22. Miyakogawa T, Kanai G, Tatsumi R, Takahashi H, Sawada K, Kakuta T, **Fukagawa M**. Feasibility of photodynamic therapy for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure rats. *Clin Exp Nephrol* 21: 563-572, 2017
- 10-23. Enoki Y, Watanabe H, Arake R, Fujimura R, Ishidori K, Imafuku T, Nishida K, Sugimoto R, Nagao S, Miyaaura S, Ishima Y, Tanaka M, Matsushita K, Komaba H, **Fukagawa M**, Otagiri M, Maruyama T. Potential therapeutic interventions for chronic kidney disease-associated sarcopenia via indoxyl sulfate-induced mitochondrial

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

- dysfunction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 8: 735-747, 2017
- 10-24. Koiwa F, Yokoyama K, **Fukagawa M**, Terao A, Akizawa T. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer hydrochloride in Japanese haemodialysis patients with hyperphosphataemia: A randomized, open-label, multicenter, 12-week Phase III study. *Nephrology* 22: 293-300, 2017
- 10-25. Yokoyama K, **Fukagawa M**, Akiba T, Nakayama M, Otoguro T, Nagamine Y, Fishbane S, Hirakata T. Ferritin elevation and improved responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in patients on ferric citrate hydrate. *Kidney Int Rep* 2: 359-365, 2017
- 10-26. Ogata H, **Fukagawa M**, Hirakata H, Kaneda H, Kagimura T, Akizawa T, LANDMARK Study Group. Design and baseline characteristics of the LANDMARK study. *Clin Exp Nephrol* 21: 797-806, 2017
- 10-27. **Fukagawa M**, Yokoyama K, Shigematsu T, Akiba T, Fujii A, Kuramoto T, Odani M, Akizawa T. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 32: 1723-1730, 2017
- 10-28. Ogata H, Kumasawa J, Fukuma S, Mizobuchi M, Kinugasa E, **Fukagawa M**, Fukuhara S, Akizawa T. The cardiothoracic ratio and all-cause and cardiovascular disease mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis: Results of the MBD-5D study. *Clin Exp Nephrol* 21: 797-806, 2017
- 10-29. Koiwa F, Yokoyama K, **Fukagawa M**, Akizawa T. Long-term assessment of the safety and efficacy of PA21 (sucroferric oxyhydroxide) in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia: An open-label multicenter, Phase III study. *J Ren Nutr* 27: 346-354, 2017
- 10-30. Komaba H, Wang M, Taniguchi M, Yamamoto S, Nomura T, Schuhaebel DE, Smith AR, Zee J, Karaboyas A, Bieber B, **Fukagawa M**, Tentori F. Initiation of sevelamer and mortality among hemodialysis patients treated with calcium-based phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 1489-1497, 2017
- 10-31. Yokoyama K, **Fukagawa M**, Shigematsu T, Akiba T, Fujii A, Odani M, Akizawa T. A 12-week dose-escalating study of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 88: 68-78, 2017
- 10-32. Kido R, Akizawa T, **Fukagawa M**, Onishi Y, Yamaguchi T, Fukuhara S. Interactive effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers or their combination on survival of hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 46: 439-447, 2017
- 10-33. Watanabe H, Sugimoto R, Ikegami K, Enoki Y, Imafuku T, Fujimura R, Nishida K, Sawaguchi Y, Murata M, Maeda H, Hirata K, Jingami S, Ishima Y, Tanaka M, Matsushita K, Komaba H, **Fukagawa M**, Otagiri M, Maruyama T. Parathyroid hormone contributes to the down regulation of cytochrome P450 through the cAMP/PI3K/PKC/PKA/NF- κ B signaling pathway in secondary hyperparathyroidism. *Biochem Pharmacol* 145: 192-201, 2017

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

10-34. Yokoyama K, **Fukagawa M**, SHigematsu T, Akiba T, Fujii A, Yamauchi A, Odani M, Akizawa T, ONO 5163 Study Group. A single and multiple-dose, multicenter study of etelcalcetide in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Rep* 2: 634-644, 2017

(穂積勝人)

11-1. Imai J, **Hozumi K**, Sumiyoshi H, Yazawa M, Hirano K, Abe J, Higashi K, Inagaki Y, Mine T. Anti-fibrotic effects of a novel small compound on the regulation of cytokine production in a mouse model of colorectal fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 468: 554-560, 2015

11-2. Hirano K, Negishi N, Yazawa M, Yagita H, Habu S, **Hozumi K**. Delta-like 4-mediated Notch signaling is required for early T cell development in a three-dimensional thymic structure. *Eur J Immunol* 45: 2252-2262, 2015

11-3. Nakano Y, Negishi N, Gocho S, Mine T, Sakurai Y, Yazawa M, Abe K, Yagita H, Habu S, Kageyama R, Kawaguchi Y, **Hozumi K**. Disappearance of centroacinar cells in the Notch ligand-deficient pancreas. *Genes Cells* 20: 500-511, 2015

11-4. Hayashi Y, Nishimune H, **Hozumi K**, Saga Y, Harada A, Yuzaki M, Iwatsubo T, Kopan R, Tomita T. A novel non-canonical Notch signaling regulates expression of synaptic vesicle proteins in excitatory neurons. *Sci. Rep* 6: 23969, 2016

11-5. Ishige-Wada M, Kwon SM, Eguchi M, **Hozumi K**, Iwaguro H, Matsumoto T, Fukuda N, Mugishima H, Masuda H, Asahara T. Jagged-1 signaling in the bone marrow microenvironment promotes endothelial progenitor cell expansion and commitment of CD133+ human cord blood cells for postnatal vasculogenesis. *Plos One* 11: e0166660, 2016

11-6. Furukawa T, Ishifune C, Tsukumo SI, **Hozumi K**, Maekawa Y, Matsui N, Kaji R, Yasutomo K. Transmission of survival signals through Delta-like 1 on activated CD4+ T cells. *Sci Rep* 6: 33692, 2016

11-7. Liu L, Wada H, Matsubara N, **Hozumi K**, Itoh M. Identification of domains for efficient Notch signaling activity in immobilized Notch ligand proteins. *J Cell Biochem* 118: 785-796, 2017

11-8. Nakata T, Shimizu H, Nagata S, Ito G, Fujii S, Suzuki K, Kawamoto A, Ishibashi F, Kuno R, Anzai S, Murano T, Mizutani T, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, **Hozumi K**, Watanabe M, Okamoto R. Indispensable role of Notch ligand-dependent signaling in the proliferation and stem cell niche maintenance of APC-deficient intestinal tumors. *Biochem Biophys Res Commun* 482: 1296-1303, 2017

11-9. Nakata T, Shimizu H, Nagata S, Ito G, Fujii S, Suzuki K, Kawamoto A, Ishibashi F, Kuno R, Anzai S, Murano T, Mizutani T, Oshima S, Tsuchiya K, Nakamura T, **Hozumi K**, Watanabe M, Okamoto R. Data showing proliferation and differentiation of intestinal epithelial cells under targeted depletion of Notch ligands in mouse intestine. *Data Brief* 10: 551-556, 2017

11-10. Muguruma Y, **Hozumi K**, Warita H, Yahata T, Uno T, Ito M, Ando K. Maintenance of bone homeostasis by DLL1-mediated Notch signaling. *J Cell Physiol* 232: 2569-2580, 2017

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

(鬼塚真仁)

- 12-1. **Onizuka M**, Miyamura K, Miyamoto M, Ando K. Noninfectious pulmonary complications after stem cell transplantation and induction of an innate immune response. *J Blood Disorders Transfusion* 6: 1-6, 2015
- 12-2. Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, Yokota A, Kanamori H, Miyamoto T, Ohwada C, Miyamura K, Nawa Y, Kurokawa M, Mizuno I, Mori T, **Onizuka M**, Taguchi J, Ichinohe T, Yabe H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Fukuda T. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplant* 51:403-409, 2015
- 12-3. Sato-Otsubo A, Nannya Y, Kashiwase, **Onizuka M**, Azuma F, Akatsuka Y, Ogino Y, Satake M, Sanada M, Chiba S, Saji H, Inoko H, Giulia C K, Yamamoto K, Morishima S, Morishima Y, Koderia Y, Sasazuki T, Ogawa S. Genome-wide surveillance of mismatched alleles for graft versus host disease in stem cell transplantation. *Blood* 126: 2752-2763, 2015
- 12-4. Motohashi K, Fujisawa S, **Onizuka M**, Kako S, Sakaida E, Shono K, Tatara R, Doki N, Mori T, Sakura, T, Aotsuka N, Fuji E, Tomita N, Kawai N, Saitoh T, Usuki K, Taguchi J, Watanabe R, Kobayashi S, Yano S, Kanamori H, Takahashi S, Okamoto S. Effect of the order of TBI and cyclophosphamide administration on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 50: 1476-1479, 2015
- 12-5. Nomoto H, Takami A, Espinoza J. L, Matsuo K, Mizuno S, **Onizuka M**, Kashiwase K, Morishima Y, Fukuda T, Koderia Y, Doki N, Miyamura K, Mori T, Nakao S, Ohtake S, Morishita E. A donor thrombomodulin gene variation predicts graft-versus-host disease development and mortality after bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 102: 460-470, 2015
- 12-6. Amaki J, **Onizuka M**, Ohmachi K, Aoyama Y, Hara R, Ichiki A, Kawai H, Sato A, Miyamoto M, Toyosaki M, Machida S, Kojima M, Shirasugi Y, Kawada H, Ogawa Y, Ando K. Single nucleotide polymorphisms of cytarabine metabolic genes influence clinical outcome in acute myeloid leukemia patients receiving high-dose cytarabine therapy. *Int J Hematol* 101: 543-553, 2015
- 12-7. **Onizuka M**, Matsushita H, Machida S, Toyosaki M, Amaki J, Aoyama Y, Miyamoto M, Ando K. Bacterial pneumonia-induced consistent remission of severe immune thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Internal Medicine* 55: 179-183, 2016
- 12-8. Aoki J, Kanamori H, Tanaka M, Yamasaki S, Fukuda T, Ogawa H, Iwato K, Ohashi K, Okumura H, **Onizuka M**, Maesako Y, Teshima T, Kobayashi N, Morishima Y, Hirokawa M, Atsuta Y, Yano S, Takami A. Impact of age on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 91: 302-307, 2016
- 12-9. Uchino K, Mizuno S, Mizutani M, Horio T, Hanamura I, Luis JE, Matsuo K, **Onizuka M**, Kashiwase K, Morishima Y, Fukuda T, Koderia Y, Doki N, Miyamura K, Mori T, Mori T, Takami A. Toll-like receptor 1 variation increases the risk of transplant-related mortality in

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

- hematologic malignancies. *Transplant Immunol* 38: 60-66, 2016
- 12-10. Mori T, Koh H, Onishi Y, Kako S, **Onizuka M**, Kanamori H, Ozawa Y, Kato C, Iida H, Suzuki R, Ichinohe T, Kanda Y, Maeda T, Nakao S, Yamazaki H. Impact of cyclophosphamide dose of conditioning on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia from human leukocyte antigen-identical sibling. *Int J Hematol* 103: 461-468, 2016
- 12-11. Konuma T, Tsukada N, Kanda J, Uchida N, Ohno Y, Miyakoshi S, Kanamori H, Hidaka M, Sakura T, **Onizuka M**, Kobayashi N, Sawa M, Eto T, Matsushita Y, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyamura K, Donor/Source Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell, Transplantation. Comparison of transplant outcomes from matched sibling bone marrow or peripheral blood stem cell and unrelated cord blood in patients 50 years or older. *Am J Hematol* 91: E284-E292, 2016
- 12-12. Aoki J, Kanamori H, Tanaka M, Yamasaki S, Fukuda T, Ogawa H, Iwato K, Ohashi K, Okumura H, **Onizuka M**, Maesako Y, Teshima T, Kobayashi N, Morishima Y, Hirokawa M, Atsuta Y, Yano S, Takami A. Impact of age on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 91: 302-307, 2016
- 12-13. **Onizuka M**, Matsushita H, Machida S, Toyosaki M, Amaki J, Aoyama Y, Miyamoto M, Ando K. Bacterial pneumonia-induced consistent remission of severe immune thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Internal Medicine* 55: 179-183, 2016
- 12-14. Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Suzuki H, Nagata Y, Sato Y, Kakiuchi N, Matsuo K, **Onizuka M**, Kataoka K, Chiba K, Tanaka H, Ueno H, Nakagawa MM, Przychodzen B, Haferlach C, Kern W, Aoki K, Itonaga H, Kanda Y, Mikkael A, Sekeres, Maciejewski JP, Haferlach T, Miyazaki Y, Horibe K, Sanada M, Miyano S, Makishima H, Ogawa S. Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation *Blood* 129: 2347-2358, 2017
- 12-15. **Onizuka M**, Kojima M, Matsui K, Machida S, Toyosaki M, Aoyama Y, Kawai H, Amaki J, Hara R, Ichiki A, Ogawa Y, Kawada H, Nakamura N, Ando K. Successful treatment with low-dose nivolumab in refractory Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 106:141-145, 2017
- 12-16. Machida S, **Onizuka M**, Toyosaki M, Aoyama Y, Kawai H, Amaki J, Hara R, Ichiki A, Ogawa Y, Kawada H, Ando K. Danaparoid reduces the incidence of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplantation* 52: 307-309, 2017
- 12-17. Hara R, **Onizuka M**, Matsushita E, Kikkawa E, Nakamura Y, Matsushita H, Ohgiya D, Murayama H, Machida S, Ohmachi K, Shirasugi Y, Ogawa Y, Kawada H, Ando K. NKG2D gene polymorphisms are associated with disease control of chronic myeloid leukemia by dasatinib. *Int J Hematol* 106: 666-674, 2017
- (小林広幸)
- 13-1. Takizawa S, Tanaka F, Nishiyama K, Hasegawa Y, Nagata E, Mizuma A, Yutani S,

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

- Nakayama T, **Kobayashi H**, Yanagimachi N, Okazaki T, Kitagawa K, CMB-NOW Study Investigators. Protocol for cerebral microbleeds during the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or warfarin therapy in stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation (CMB-NOW) Study: Multisite Pilot Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24: 2143-8, 2015
- 13-2. Komiyama T, Hirokawa T, Sato K, Oka A, Kamiguchi H, Nagata E, Sakura H, Otsuka K, **Kobayashi H**. Relationship between human evolution and neurally mediated syncope disclosed by the polymorphic sites of the adrenergic receptor gene $\alpha 2B$ -AR. *PLoS One* 10: e0120788, 2015
- 13-3. Komiyama T, Ogura A, Hirokawa T, Zhijing M, Kamiguchi H, Asai S, Miyachi H, **Kobayashi H**. Analysis to estimate genetic variations in the idarubicin-resistant derivative MOLT-3. *Int J Mol Sci* 18: E12, 2016
- 13-4. Kim H, Komiyama T, Inomoto C, Kamiguchi H, Kajiwara H, **Kobayashi H**, Nakamura N, Terachi T. Mutations in the mitochondrial ND1 gene are associated with postoperative prognosis of localized renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 17: E2049, 2016
- 13-5. Mori Y, Kakuta T, Miyakogawa T, Takekoshi S, Yuzawa H, **Kobayashi H**, Kawakami A, Miyata T, Fukagawa M. Effect of scavenging circulating reactive carbonyls by oral pyridoxamine in uremic rats on peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 20: 645-654, 2016
- 13-6. Kakuta T, Komaba H, Takagi N, Takahashi Y, Suzuki H, Hyodo T, Nagaoka M, Tanaka R, Iwao S, Ishida M, **Kobayashi H**, Saito A, Fukagawa M. A prospective multicenter randomized controlled study on interleukin-6 removal and induction by a new hemodialyzer with improved biocompatibility in hemodialysis patients: A pilot study. *Ther Apher Dial* 20: 569-578, 2016

【総説】

(深川雅史)

- 110-1. Kazama JJ, Matsuo K, Iwasaki Y, **Fukagawa M**. Chronic kidney disease and bone metabolism. *J Bone Miner Metab* 33: 245-252, 2015
- 110-2. Hirukawa T, Kakuta T, Nakamura M, **Fukagawa M**. Mineral and bone disorders in kidney transplant recipients: Reversible, irreversible and de novo abnormalities. *Clin Exp Nephrol* 19: 543-555, 2015
- 110-3. Komaba H, **Fukagawa M**. Cinacalcet and clinical outcomes in dialysis. *Seminars in Dialysis* 28: 594-603, 2015
- 110-4. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, **Fukagawa M**. Parathyroidectomy: better late than never: The Authors Reply, letter to the editor. *Kidney Int* 88: 637-638, 2015
- 110-5. Komaba H, Kakuta T, **Fukagawa M**. Management of secondary hyperparathyroidism: how and why? *Clin Exp Nephrol* 21(Suppl 1): 37-45, 2017
- 110-6. Hamano N, Komaba H, **Fukagawa M**. Etelcalcetide for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Expert Opin Pharmacother* 18: 529-534, 2017
- 110-7. Iwasaki Y, Kazama JJ, **Fukagawa M**. Molecular abnormalities underlying bone fragility in chronic kidney disease. *Bio Med Res Int*. 2017; 3485785, 2017
- 110-8. Komaba H, Nakamura M, **Fukagawa M**. Resurgence of parathyroidectomy: Evidence

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

and outcomes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 26: 243-249, 2017

110-9. Ketteler M, Block Ga, Evenepoel P, **Fukagawa M**, Herzog CA, MaCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Velvloet MG, Leonard MB. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 92: 26-36, 2017

110-10. **Fukagawa M**, Komaba H. Chronic kidney disease - mineral and bone disorder in Asia. *Kidney Dis* 3: 1-7, 2017

110-11. Hamano N, Komaba H, **Fukagawa M**. Magnesium as a new player in CKD: too little is as bad as too much? *Kidney Int* 92: 1034-1036, 2017

110-12. Yamamoto S, **Fukagawa M**. Uremic toxicity and bone in CKD. *J Nephrol* 2017 Jun 1. doi: 10.1007/s40620-017-0406-x. [Epub ahead of print]

<図書>

<テーマ1>

(紙谷聡英)

- 201-1. Yanagida A, Nakauchi H, **Kamiya A**. Generation and in vitro expansion of hepatic progenitor cells from human iPS cells. In: *Methods Mol Biol, "iPS Cells: Generation Characterization and Differentiation –Methods and Protocols"*, Andras Nagy (ed) 1357: pp.295-310, 2016
- 201-2. **紙谷聡英**. ヒトiPS細胞から肝細胞への分化誘導. *iPS細胞の安全・高品質な作製技術、技術情報協会編、2016*
- 201-3. **Kamiya A**, Chikada H. Characteristics of hepatic progenitor cells during liver development and regeneration. In: *Stem Cells in Clinical Applications, "Liver, Lung and Heart Regeneration"*, Phuc Van Pham (ed), pp3-13, 2017

(大塚正人)

- 202-1. Gurusurthy CB, Quadros R, Sato M, Mashimo T, Lloyd KCK, **Ohtsuka M**. CRISPR/Cas9 and the Paradigm Shift in Mouse Genome Manipulation Technologies. In: *Genome Editing*, Turksen K (ed), Springer International Publishing, pp. 65-77, 2016
- 202-2. **大塚正人**、三浦浩美. PITT法によるターゲットトランスジェニックマウス作製. *動物/疾患モデルの作製技術・病態解析・評価手法、技術情報協会編、2017*

(浅野浩一郎)

- 203-1. **浅野浩一郎**. 気管支喘息. *臨床検査のガイドライン JSLM2015、日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会編集、日本臨床検査医学会、pp.242-246, 2015*
- 203-2. 松坂雅子、**浅野浩一郎**. 気管支喘息とバイオマーカー. *Annual Review 2016 呼吸器、永井厚志・巽浩一郎・桑野和善・高橋和久編集、中外医学社、pp.92-97, 2015*
- 203-3. **浅野浩一郎**. モノクローナル抗体. *呼吸器疾患-最新の薬物療法-*、2. 感染症・免疫アレルギー・びまん性肺疾患ほか気管支喘息、川名明彦・江口研二編集、克誠堂出版、pp.102-107, 2017
- 203-4. **浅野浩一郎**. 自然リンパ球. *呼吸器疾患診断治療アプローチ 気管支喘息、三嶋理晃総編集、井上博雅専門編集、中山書店、pp.52-57, 2017*
- 204-5. **浅野浩一郎**、蛇澤 晶. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症. *呼吸器疾患*

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

Clinical-Radiological-Pathological アプローチ、藤田次郎・大舘祐治編、南江堂、pp.173-177, 2017

<テーマ2>

(竹腰 進)

206-1. **竹腰 進**. Immunoblotting 法の基礎と応用. 組織細胞化学、日本組織細胞化学会編、中西印刷、京都、pp.99-109, 2015

206-2. **竹腰 進**、北谷佳那恵. Immunoblotting 法の基礎と応用. 組織細胞化学 2017、日本組織細胞化学会編、中西印刷、京都、pp.147-157, 2017

(石井恭正)

207-1. Ishii N, **Ishii T**, Hartman PS. Oxidative Stress and *C. elegans* Models. In: Aging Mechanisms - Longevity, Metabolism, and Brain Aging, Chapter 7 (eBook), 2015

<テーマ3>

(深川雅史)

210-1. 中川洋佑、**深川雅史**. カルシウム(Ca)異常. 電解質の異常、山縣邦弘・南学正臣編、腎疾患・透析 最新の治療 2017-2019、南江堂、pp.76-78, 2017

210-2. **深川雅史**. I. リン代謝とリン毒性、1) CKD におけるミネラル代謝異常の病態. 秋葉隆・秋澤忠男編、医学図書出版、pp.11-14, 2017

(穂積勝人)

211-1. **Hozumi K**. Notch ligands for lymphocyte development. Notch Signaling, Springer Nature Singapore Pte Ltd, pp. 2017.

<学会発表> (シンポジウム等の主題発表ならびに招待講演から抜粋)

<テーマ1>

【主題発表】

(紙谷聡英)

301-1. **紙谷 聡英**、鶴谷 康太、近田 裕美. ヒト多能性幹細胞由来肝前駆細胞の誘導と性状解析, シンポジウム1「肝再生の update」, 第 22 回肝細胞研究会, 2015 年 6 月 4 日、米子

(大塚正人)

302-1. **Ohtsuka M**, Miura H and Sato M. GONAD. Workshop in 14th Transgenic Technology Meeting, 2017. 9.28 – 10. 1, Salt Lake City, UT

302-2. **Ohtsuka M**, Sato M. GONAD. Workshop in Mouse Genome Engineering in EMBO Practical Course, July 17-18, 2017, Dresden, Germany

(浅野浩一郎)

303-1. **浅野浩一郎**. 重症喘息のバイオマーカーと個別化医療. シンポジウム「個別化治療に向けた呼吸器疾患バイオマーカーの現状と未来」、第55回日本呼吸器学会学術講演会、2015年4月17日、大阪

303-2. **Asano K**. Symposium. Clinical phenotypes and molecular mechanisms of severe

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

asthma. XXIV World Allergy Congress. 2015. 10. 1, Seoul, Korea

303-3. **Asano K.** Invited lecture. Clinical phenotypes and molecular mechanisms of severe asthma. 121st Spring Congress of Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2016. 4. 16, Seoul, Korea

303-4. **Asano K.** Severe asthma: Lessons learned from global studies. Joint ATS/ERS/JRS symposium on severe asthma, American Thoracic Society International Conference, 2016. 5. 15, San Francisco, CA

303-5. **Asano K.** Asthma-COPD overlap syndrome. EAACI symposium: Key updates and emerging trends, Joint Congress of Asia Pacific Association of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology (APAAACI) and Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology, and Immunology (APAPARI) 2016, 2016. 10. 18, Kuala Lumpur, Malaysia

303-6. **浅野浩一郎.** 経皮感作と喘息. シンポジウム「バリア機能とアレルギー」、第3回日本アレルギー学会総合アレルギー講習会、2016年12月、横浜

(住吉秀明)

304-1. **住吉秀明**、柳川享世、稲垣 豊. 肝前駆細胞の動員・増殖を促す新規分子を用いた線維肝に対する再生治療戦略. ワークショップ2「臨床応用を見据えた肝再生医学・線維化研究の新展開」、第102回日本消化器病学会総会、2016年4月22日、東京

304-2. **住吉秀明**、稲垣 豊. ミズクラゲ由来コラーゲンをを用いた、優れた皮膚再生をもたらす人工真皮の開発. シンポジウム「真皮マトリックスへの多面的アプローチによる病態解明」、第48回日本結合組織学会学術大会、2016年6月24日、長崎

【招待講演】

(紙谷聡英)

401-1. **紙谷 聡英.** ヒト iPS 細胞を用いた疾患モデル作製とその評価. 技術協会セミナー「疾患特異的 iPS 細胞の作製・分化誘導法と創薬応用」、2015年6月12日、東京

401-2. **紙谷聡英.** 肝発生過程の解析および再生医学への応用. 長崎大学医歯薬学総合研究科・大学院セミナー、2017年1月12日、長崎

401-3. **紙谷聡英.** ヒト多能性幹細胞を用いた肝臓疾患の新規治療・解析系の構築. 国立成育医療研究センターセミナー、2017年8月16日、東京

(大塚正人)

402-1. **Ohtsuka M.** Development of novel mouse genome engineering tools: GONAD and Easy (Isi)-CRISPR, Seminarin Centre de Recherche –Institut Curie, 2016. 3.25. Orsay, France

402-2. **大塚正人**、高橋 剛、三浦 浩美、和田 健太、佐藤 正宏. GONAD 法:採卵、顕微注入、胚移植のステップが不要なゲノム編集マウス作製法. 第 39 回日本分子生物学会年会(BMB2016)、2016年11月30日-12月2日、横浜

402-3. **Ohtsuka M.** Generation of knockdown mice using PITT and Easi-CRISPR. MicroRNAs/Noncoding & Genome Engineering/Editing and Europe-2016, Peterhouse University of Cambridge, 2016.11.1-2, Cambridge, UK

402-4. **大塚正人.** GONAD 法:*ex vivo* 胚操作を要しないゲノム編集動物作製法. SKIP × 幹細胞若手の会 Symposium 2016 - Integrative Stem Cell Biology for Regenerative Medicine -, 2016年9月30日、東京

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

- 402-5. **大塚正人**. GONAD: *ex vivo* 胚操作を要しないゲノム編集マウス作製手法. 第40回日本分子生物学会年会 ランチョンセミナー、2017年12月7日、神戸
- 402-6. **Ohtsuka M.** GONAD; a novel genome engineering method. Scientific Talk in the TT2017 Workshop, 2017. 9.29, Salt Lake City, UT
- 402-7. **大塚正人**. 新規ゲノム編集マウス作製法: Easi-CRISPR 法と GONAD 法. 理研 BRC セミナー、2017年9月8日、つくば
- 402-8. **大塚正人**. 新規ゲノム編集マウス作製法: Easi-CRISPR と GONAD. 国立成育医療センター研究所特別セミナー、2017年8月24日、東京
- 402-9. **大塚正人**. 遺伝子改変マウス作製の簡便化を実現する新しい手法: GONAD (Genome-editing via Oviductal Nucleic Acids Delivery) 法. 徳島大学「ゲノム編集事業」キックオフシンポジウム 「ゲノム編集によって人類の様々な問題の解決」、2017年8月2日、徳島
- 402-10. **Ohtsuka M.** GONAD: a simple method to generate genome-edited mice without *ex vivo* handling of embryos. Scientific Talk in Mouse genome engineering in EMBO Practical Course, 2017. 7.17, Dresden, Germany
(浅野浩一郎)
- 403-1. **浅野浩一郎**. 教育セミナー 喘息における吸入ステロイド治療 –ピットフォールと限界– 第109回臨床呼吸生理研究会学術集会、2015年6月、東京
- 403-2. **浅野浩一郎**. 気道過敏性. 第55回臨床呼吸機能講習会、日本呼吸器学会、2015年8月、福岡
- 403-3. **浅野浩一郎**. ランチョンセミナー 重症喘息とは何か? ~定義、病型、治療戦略~ 第55回臨床呼吸機能講習会、日本呼吸器学会、2015年8月、福岡
- 403-4. **浅野浩一郎**. 真菌に対する気道の生体応答~アレルギー性気管支肺アスペルギルス症との関連~ 第79回東海呼吸器感染症研究会、2015年9月、名古屋
- 403-5. **浅野浩一郎**. 重症喘息の病型と免疫病態. Saitama Allergy Workshop 第5回学術講演会、2015年10月、川越
- 403-6. **浅野浩一郎**. 気管支喘息診療の進歩. 神奈川内科医学会 第40回臨床医学研修講座、2015年10月、平塚
- 403-7. **浅野浩一郎**. 重症喘息と関連病態について. 第30回山口県呼吸器セミナー、2015年11月、山口
- 403-8. **浅野浩一郎**. 呼吸機能検査はいつ、どう使うのか? 第260回神奈川県肺癌・呼吸器研究会、2015年11月、横浜
- 403-9. **浅野浩一郎**. 気管支喘息の新規バイオマーカー ペリオスチン. 第12回呼吸器バイオマーカー研究会、2015年11月、東京
- 403-10. **浅野浩一郎**. 重症喘息の病型と免疫病態. 第18回北関東内科セミナー、2016年2月、前橋
- 403-11. **浅野浩一郎**. 教育講演 スキンケアと喘息. 第115回日本皮膚科学会総会、2016年6月、京都
- 403-12. **浅野浩一郎**. 重症喘息の最新治療. 日本内科学会関東支部第54回生涯教育講演会、2016年7月、東京
- 403-13. **浅野浩一郎**. 気道過敏性. 第56回臨床呼吸機能講習会、日本呼吸器学会、2016年8月、岡山

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

403-14. **浅野浩一郎**. COPDの治療と管理. 東京都健康づくり推進指導者育成研修会、2016年11月、東京

(住吉秀明)

404-1. **住吉秀明**. ミズクラゲコラーゲンを用いた新しい創傷治癒促進薬の研究開発. 第生細胞研究グローバルトレンドセミナー2017. 2017.8.24. 東京

<テーマ2>

【主題発表】

(稲垣 豊)

305-1. **稲垣 豊**、住吉秀明、三上健一郎. Notch/Jagged-1 シグナルを介した肝線維化と再生・発癌の病態連繋. ワークショップ9「肝線維化研究の進歩」、第 51 回日本肝臓学会総会、2015年5月22日、熊本

305-2. **稲垣 豊**、住吉秀明. 肝線維化と再生の病態連繋. レビュー1「肝線維化研究のカッチングエッジ」、第 22 回肝細胞研究会、2015年6月4日、米子

305-3. **稲垣 豊**. 骨髄と肝臓の連関からみた炎症・線維化と再生の病態連繋. シンポジウム6「臓器線維化制御の戦略と臨床応用」、第 37 回日本炎症・再生医学会、2016年6月16日、京都

305-4. **稲垣 豊**、住吉秀明. 臓器線維症の病態解明に立脚した新たな診断・治療法の開発に向けた拠点形成. ワークショップ「マトリックスコネクション 2016」、第 48 回日本結合組織学会学術大会、2016年6月25日、長崎

305-5. **稲垣 豊**. ミトコンドリア酸化ストレスと高脂肪・高カロリー食摂取による肝線維化の進展機構. ワークショップ1「過栄養に対する肝臓代謝リモデリング(肝臓の内的応答)」、第 3 回肝臓と糖尿病・代謝研究会、2016年7月16日、金沢

305-6. **Inagaki Y.** Pathophysiological interplay between fibrosis and regeneration of the liver. Liver Symposium-5 “Update on Liver Fibrosis”, Asian Pacific Digestive Week 2016, 2016.11. 4, Kobe, Japan

305-7. **稲垣 豊**、柳川享世、住吉秀明. エクソソーム内包新規再生促進因子に着目した線維肝に対する再生治療戦略. シンポジウム3「肝臓の再生:病態から治療へ」、第 17 回日本再生医療学会総会、2018年3月21日、横浜

(竹腰 進)

306-1. **竹腰 進**、井野元智恵、嘉納麻耶、寺本明、長村義之. 下垂体前葉細胞の機能分化と腺腫発生—基礎研究からのアプローチ—. 第 90 回日本内分泌学会シンポジウム、2017年4月20日、京都

(石井恭正)

307-1. **Ishii T.** Lipid peroxidation-induced innate immune responses influence the anti-carcinogenesis of large-cell lung carcinoma in mitochondrial ROS overproduction model mice. Molecular basis for regulation of aging and disease, Asian Society for Aging Research Symposium 2017, 2017. 3. 2-5, Sapporo, Japan

307-2. **Ishii T.** Ishii N. Mitochondrial redox regulation and state in aging. Symposium 4AS11: Redox, Energy, Disease. Consortium of Biological Sciences 2017 (ConBio2017), 2017.12. 6-9, Kobe, Japan

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

307-3. **石井恭正**, 杉田晃一, 浅利真司, 安田佳代, 山本順寛, 石井直明. ミトコンドリア複合体 II 電子伝達異常に伴う酸化ストレス発生の生体への副次的作用. 第 30 回日本酸化ストレス学会関東支部会、2015 年 12 月 19 日、東京

【招待講演】

(稲垣 豊)

405-1. **Yutaka Inagaki**. Identification of a novel bone marrow cells-derived factor that accelerates regeneration of fibrotic liver. 18th International Symposium on Cells of Hepatic Sinusoid, 2015. 11.12, Asilomar, CA

405-2. **Yutaka Inagaki**. Biomarker of fibrosis. Session 9: Mechanism of Liver Fibrosis. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2016. 2. 23, Tokyo, Japan

405-3. **稲垣 豊**, 住吉秀明. コラーゲンの発現からみた創傷治癒と皮膚線維症の病態形成. 教育講演8「細胞外マトリックス(ECM)と皮膚疾患」、第 115 回日本皮膚科学会総会、2016 年 6 月 3 日、京都

405-4. **稲垣 豊**. 病態の基礎－肝の線維化と再生. 平成 29 年度日本肝臓学会教育講演会、2017 年 8 月 27 日、東京

(竹腰 進)

406-1. **竹腰 進**. 脂質過酸化反応を起点とするシグナル伝達異常と肝組織傷害. 第 23 回日本過酸化脂質・抗酸化物質学会 特別講演、2015 年 8 月 22 日、仙台

406-2. **竹腰 進**. Immunoblotting 法の基礎と応用. 第 40 回組織細胞化学講習会、2015 年 8 月 5 日、東京

406-2. **竹腰 進**. 酸化ストレスとプロテインキナーゼ. 第 14 回日本病理学会カンファレンス、2017 年 7 月 29 日、犬山

(石井恭正)

407-1. **Ishii T**. Age-dependent chronic inflammatory responses associated with genetically impaired mitochondria by SDHC mutation. The National Yang-Ming University-Nagasaki University Joint Meeting, 2015. 7. 23, Nagasaki, Japan

407-2. **石井恭正**, 杉田晃一, 浅利真司, 安田佳代, 山本順寛, 石井直明. ミトコンドリア複合体 II 電子伝達異常に伴う酸化ストレス発生の生体への副次的作用. 第 30 回日本酸化ストレス学会関東支部会、2015 年 12 月 19 日、代々木

407-3. **石井恭正**. 短寿命モデルマウスを用いた生理的老化の分子基盤研究. 国立長寿医療研究センター研究所 NCGG セミナー、2017 年 3 月 17 日、愛知

407-4. **石井恭正**. 細胞内ストレスによる個体機能低下(老化)～非疾患短寿命モデルマウスを用いた生理的老化の分子基盤研究～. 東京薬科大学大学院セミナー、2017 年 7 月 14 日、相模原

(秦野伸二)

408-1. **Hadano S**. Neurological diseases: Recent advances in studies on genes and their functions. 2015 Tianfu International Stroke Conference, 2015. 5.30, Chengdu, China

408-2. **Hadano S**. Motor neuron diseases: Recent advances in studies on genes and their functions. Subdivision Society for Parkinson's Disease and Movement Disorders, Society of Neurology in Sichuan Province, 2015. 5.30, Chengdu, China

408-3. **Hadano S**. Molecular pathogenesis of ALS: Dysregulation of membrane trafficking and

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

proteostasis. Annual Conference 2016: Movement Disorders and Motor Neuron Disease, Society of Neurology in Sichuan Province, 2016. 6.25, Chengdu, China

408-4. **Hadano S.** Therapeutic targets for ALS: Autophagy and oxidative stress. Annual conference 2017: Parkinson Disease and Movement Disorders, Society of Neurology in Sichuan Province, 2017. 5.13, Chengdu, China

<テーマ3>

【主題発表】

(松阪泰二)

309-1. **Matsusaka T.** Megalin-dependent intrarenal generation of angiotensin II induced by podocyte injury. 国際高血圧学会サテライトシンポジウム、2016. 9.23、東京

(深川雅史)

310-1. **Fukagawa M.** Secondary hyperparathyroidism. 3rd International Symposium on the Calcium Sensing Receptor (CASR). 2017. 5.12, Florence, Italy

310-2. **深川雅史.** 尿毒素が引き起こす臓器連関破綻:骨・腎連関. ワークショップ「尿毒素から紐解く臓器連関と生体恒常性破綻のメカニズム」、生命科学系学会合同年次総会、2017年12月7日、神戸

310-3. **Fukagawa M.** Secondary hyperparathyroidism; Update. 8th Croatian Congress of Nephrology, Dialysis and Transplantation, 2017. 5.20, Bodice, Croatia

310-4. **Fukagawa M.** Management of HPT in dialysis. 11th International Congress of the ISHD, 2017. 8. 3, Bangkok, Thailand

(鬼塚伸二)

312-1. **鬼塚真仁.** 造血細胞移植後 BO の臨床像. ワークショップ1「How we should diagnosis and treat BO」、第39回日本造血細胞移植学会総会、2017年3月2日、島根

【招待講演】

(深川雅史)

410-1. **Fukagawa M.** Cinacalcet, FGF23/Klotho, and parathyroid hyperplasia. 2nd International Symposium on the Calcium-Sensing Receptor, 2015.3.4, San Diego, CA

410-2. **Fukagawa M.** Modern concepts of phosphate control in HD patients. Hemodialysis University 2015 Shanghai Update, 2015.5.24, Shanghai, China

410-3. **Fukagawa M.** Secondary hyperparathyroidism in ESRD: balancing guidelines with management: Practical considerations. Hemodialysis University 2015 Shanghai Update, 2015.5.24, Shanghai, China.

410-4. **Fukagawa M.** Uremic osteoporosis, A Nexus of Treatment on Chronic Kidney Disease, 2015. 8.28-30, Taipei-Taichung-Kaoshung, Taiwan

410-5. **Fukagawa M.** Kidney and mineral metabolism in health and CKD. 3rd Asian Clinical Congress, 2015. 9. 3, Tokyo, Japan.

410-6. **Fukagawa M.** Prevention and management of chronic kidney disease. Cambodian and International Seminar 2015 'Nephrology and Dialysis', 2015. 9.22, Phnom Penh, Cambodia

410-7. **Fukagawa M.** Recent topics in CKD-MBD management. Expert meeting on Cinacalcet.

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

2005 Annual Congress of Chinese Society of Nephrology, 2015.11.18, Zuhai, China
 410-8. **Fukagawa M.** Renal Grand Round: Pathogenesis and treatment of severe secondary hyperparathyroidism with hyperplasia. Visiting Professor, University of California at Irvine. 2015. 3. 2, Irvine, CA

<研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

<既に実施済みのシンポジウム・学会等>

【研究報告会】

- 1) 平成 28 年度公開研究報告会：2016 年 5 月 10 日、東海大学医学部(伊勢原市)
- 2) 平成 29 年度公開研究報告会：2017 年 5 月 9 日、東海大学医学部(伊勢原市)
- 3) 東海大学公開シンポジウム「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」：2018 年 2 月 6 日、東海大学校友会館(東京都千代田区)

THE INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES
TOKAI UNIVERSITY

東海大学 共同開催公開シンポジウム
**臓器線維症の病態解明と
 新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成**

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 / 総合医学研究所

2018年2月6日(火)13:00~17:00
 東海大学校友会館 富士の間(霞が関ビル 35階) - 入場無料 -
 〒100-6035 東京都千代田区霞が関 3-2-5 TEL (03) 3581-0121 (代表)

●13:00 ご挨拶
 今井 裕 (東海大学 副学長・医療健康担当)
 小林広幸 (同 大学院医学研究科 科長)

●13:15 支援事業の中間報告
 稲垣 豊 (私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 研究代表者)

研究発表

●13:30
 三浦浩美/大塚正人
 (マトリックス医学生物学センター、医学部分子生命科学、総合医学研究所)
 高効率ノックインシステムの開発と
 線維化病態解明のためのマウス作製
 司会：今西 規 (ゲノム多様性解析センター長、総合医学研究所)

●14:00
 中野泰博/稲垣 豊
 (マトリックス医学生物学センター、医学部再生医療科学、総合医学研究所)
 Notchシグナルを介した線維肝の再生と
 肝癌進展の分子機構
 司会：浅原孝之 (医学部再生医療科学、総合医学研究所)

●14:30
 加藤俊治/竹腰 進
 (医学部生体防御学)
 新たな脂質酸化マーカーの探索と
 臓器線維症診断への展望：“量”から“質”へ
 司会：秦野伸二 (脳・神経疾患研究センター長、総合医学研究所)

●15:00 - 15:20 coffee break

●15:20
 柳川享世/稲垣 豊
 (マトリックス医学生物学センター、医学部再生医療科学、総合医学研究所)
 新規再生促進因子に着目した
 肝硬変に対するエクソソーム医療の創出
 司会：松阪泰二 (医学部分子生命科学、総合医学研究所)

●15:50
 滝原崇久/浅野浩一郎
 (医学部呼吸器内科学)
 ドラッグリポジショニングのための
 新たな抗線維化薬スクリーニング系の確立
 司会：後藤信哉 (代謝疾患研究センター長、総合医学研究所)

●16:20 講評 (順不同、敬称略)
 松島綱治 (東京大学大学院教授)
 岡田保典 (慶應義塾大学名誉教授、順天堂大学客員教授)
 貫和敏博 (東北大学名誉教授)

●16:50 閉会挨拶
 安藤 潔 (総合医学研究所 所長)

【お問合せ先】東海大学大学院マトリックス医学生物学センター 〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143 TEL. 0463-93-1121(内線：3068)

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

【学会・研究会の主催】

- 1) 第47回日本結合組織学会学術大会(稲垣 豊): 2015年5月15-16日、東京
- 2) アレルギー・好酸球研究会 2015(浅野浩一郎): 2015年10月24日、東京
- 3) 第30回日本酸化ストレス学会関東支部会(竹腰 進): 2015年12月19日、東京
- 4) 第28回ビタミンE研究会(竹腰 進): 2017年1月20-21日、東京
- 5) 第47回日本腎臓学会東部学術大会(深川雅史): 2017年10月28-29日、横浜

<これから実施予定のシンポジウム・学会等>

【研究報告会】

- 1) 平成31年度公開研究報告会: 2019年5月(予定)
- 2) 東海大学公開シンポジウム「臓器線維症の研究拠点形成事業の総括と今後の展望」(仮題): 2020年3月(予定)

【学会・研究会の主催】

- 1) 東海大学・南カリフォルニア大学合同ワークショップ「Steatohepatitis, Liver Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma」(稲垣 豊)、2018年11月7日、南カリフォルニア大学、ロサンゼルス
- 2) 第26回肝細胞研究会(稲垣 豊): 2019年5月17-18日、横浜

<インターネットでの公開状況>

東海大学マトリックス医学生物学センター ホームページ参照

URL: <http://matrix.med.u-tokai.ac.jp/>

<広報活動>

- 1) 「“研究の峰”構想掲げる東海大学総合医学研究所 新規コアプロジェクト“細胞ストレスに起因するマトリックスの動的変容と修復機構の解明”」、科学新聞 第3503号、2014年(平成26年)9月19日
- 2) プレスリリース「東海大と鹿児島大など、熟練手法が不要な CRISPR ゲノム編集の GONAD 法、時間や費用も削減」、2015年6月23日
- 3) 「文部科学省 平成27年度 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業に東海大学の研究プロジェクトが採択」、VISTA 第262号、2015年8月
- 4) 第46回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー「臓器線維症の基礎と臨床－創薬への展望－」、稲垣 豊、2015年12月14日、砂防会館別館
- 5) 東海大学 産学連携フォーラム 2015「臓器線維症の新たな治療法開発に向けた拠点形成」、稲垣 豊、2015年12月16日、横浜情報文化センター
- 6) プレスリリース「住吉講師らの研究グループによりミズクラゲコラーゲンは皮膚再生促進効果を有することが見出されました(*1)」、2016年3月7日
- 7) 「臓器線維症の謎を解明し、ガンや肝硬変の治療につなげる」、東海大学新聞 第1037号、2016年(平成28年)4月1日
- 8) 「生細胞の可視化システムを導入 臓器線維症の研究を加速」、東海大学新聞 第1045号、2016年(平成28年)11月1日
- 9) プレスリリース「東海大学医学部准教授 大塚正人を中心とする研究グループ ノックインマウス、コンディショナルノックアウトマウス作製の高効率化を実現した手法を開発－現在主流となっている“CRISPR ゲノム編集法”の課題を解消－」、2017年5月18日

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

- 10) プレスリリース「東海大学共同開催公開シンポジウム “臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成”を開催」、2018年2月2日
- 11) 「臓器線維症の研究成果を報告 体制や若手育成に高評価」、東海大学新聞 第1062号、2018年(平成30年)3月1日

14 その他の研究成果等

「12 研究発表の状況」で記述した論文、学会発表等以外の研究成果及び企業との連携実績があれば具体的に記入してください。また、上記11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付してください。

【臓器線維症研究を担うナショナルセンターとしての貢献】

国内外の共同研究施設に対して、我々が独自に作製したI型コラーゲン可視化マウスの提供を行っており、現在までの提供先は国内16機関・21研究室、海外1機関・1研究室、発表論文は計12編、投稿中のものを含めると16編に及ぶ。

【知的財産権】

- 1) Dna editing using single-stranded dna (*4): PCT/US2016/035660 (2016. 6. 3.)
Board of Regents of the University of Nebraska, Tokai University
- 2) 生体の組織再生状態の判定方法 (*2): 特願 2017-176103 (2017. 9.13.)
学校法人東海大学、シスメックス株式会社
- 3) 哺乳動物の受精卵に物質を導入する方法: 特願 2017-233100 (2017.12. 5.)
株式会社ベックス、学校法人東海大学

【企業との連携実績】

上記の特許出願に際しての連携(共同出願)はもとより、多くの基礎研究および臨床研究において企業との連携が積極的に図られており、一部ではそれを基盤として日本医療研究開発機構(AMED)の公募研究への採択に結びついている。

また、企業からの受託研究員や客員研究員の受け入れにも積極的に取り組んでおり、共同研究成果を論文ならびに学会発表している他、企業の研究者向けセミナーでの発表やバイオ関連展示会への出展を通じて、常に情報発信を心がけている。

【若手研究員の受賞実績】

- 1) 三浦浩美
 - ・ 第108回 繁殖生物学会大会(2015) 優秀発表賞
 - ・ Poster Award at the Transgenic Technology Meeting, 2016
- 2) 中野泰博
 - ・ Distinguished Poster Award at the 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2016
- 3) 柳川享世
 - ・ 第49回日本結合組織学会学術大会(2016) Young Investigator Award
 - ・ 同上 International Travel Award
- 4) 近田裕美
 - ・ 第24回肝細胞研究会(2017) 優秀ポスター賞

【表彰】

- 1) 松阪泰二: 2015年度松前重義学術賞(2016年1月14日)

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

- 2) 大塚正人：2015年度松前重義学術奨励賞(同上)
- 3) 稲垣 豊：2016年度松前重義学術賞(2017年1月18日)
- 4) 石井恭正：2016年度松前重義学術奨励賞(同上)

15 「選定時」に付された留意事項とそれへの対応

<「選定時」に付された留意事項>

1. 独自の着眼点から、臓器線維症に関する斬新な早期診断、予防、治療法の確立を期待する。
2. 並行して線維化促進の分子生物学も追求してほしい。
3. 多数のメンバー構成でどこまで成果を集約できるかが課題である。

<「選定時」に付された留意事項への対応>

1および2: エクソソーム内包タンパク質や Notch シグナルなど、これまでは線維化疾患との関連が報告されていなかった新たな分子・シグナルに着目して、線維化の進展と改善を司る分子細胞生物学的機序の解明と、早期の診断・予防・治療法の確立を目指している。また、ミトコンドリア酸化ストレスを起点とする加齢に伴う慢性炎症の制御など、臓器線維症を加齢の表現型として捉えた場合に、今日の超高齢化時代にあって臓器線維症の予防に直結する重要な研究も推進している。

3: 研究代表者と各テーマの統括リーダーは個々の研究の進捗状況を把握し、意見交換と研究チーム間の連携を図るため月例ミーティングを開催している。その結果、本プロジェクトに参画する研究者間で、情報共有や相互の技術支援はもとより、新たな遺伝子改変マウスやゲノム編集技術を用いた可視化マウスの作製など、多くの共同研究が実施されている。

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

16 施設・装置・設備・研究費の支出状況(実績概要)

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備考
		法人負担	私学助成	共同研究機関負担	受託研究等	寄付金	その他(科学研究費)	
平成27年度	施設	35,000	17,500	17,500				
	装置	0						
	設備	7,700	2,567	5,133				
	研究費	124,835	45,997	36,828	0	16,751	0	25,259 受託研究等:企業等委託研究
平成28年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	25,350	9,109	16,241				
	研究費	129,974	49,301	37,742	0	15,374	0	27,557 受託研究等:企業等委託研究
平成29年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	117,745	44,908	38,672	0	7,349	0	26,816 受託研究等:企業等委託研究
総額	施設	35,000	17,500	17,500	0	0	0	0
	装置	0	0	0	0	0	0	0
	設備	33,050	11,676	21,374	0	0	0	0
	研究費	372,554	140,206	113,242	0	39,474	0	79,632
総計	440,604	169,382	152,116	0	39,474	0	79,632	

17 施設・装置・設備の整備状況 (私学助成を受けたものはすべて記載してください。)

《施設》(私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。)

(千円)

施設の名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
①マトリックス医学 生物学センター	平成27 年度	273 m ²	6	17.5人/日	35,000	17,500	私学助成
②マトリックス医学 生物学センター別館A棟		1,595 m ²	24	3,256人/年			
③マトリックス医学 生物学センター別館B棟		320 m ²	5	521人/年			

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

273 m²

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

《装置・設備》(私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。)

(千円)

装置・設備の名称	整備年度	型番	台数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置)				h			
				h			
				h			
				h			
				h			
(研究設備)							
近赤外拡張励起光源	平成27年度	IVIS Lumina Series III CLS136519	1	17件 /年	7,700	5,133	私学助成
細胞蛍光動態解析システム	平成28年度	生細胞イメージングシステム 4473、他	1	24時間 /日	16,962	11,308	私学助成
小動物用呼吸機能測定設備	平成28年度	呼吸機能解析装置 flexiVent FV-FX1、他	1	25時間 /月	7,400	4,933	私学助成
				h			
				h			
(情報処理関係設備)				h			
				h			
				h			
				h			
				h			

18 研究費の支出状況

(千円)

年 度	平成 27 年度	(研究テーマ:①臓器線維症の病態解明と創薬に向けた基盤技術の確立)		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消耗品費	2,345	実験・研究		試薬、抗体、他
光熱水費	9,311			電気、ガス、給水、下水
通信運搬費	0			
印刷製本費	0			
旅費交通費	0			
報酬・委託料	8,898	謝金、保守、委託		設備保守、機器保守、清掃委託、動物飼育委託 他
()				
計	20,554			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)				
教育研究経費支出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品				
図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

年 度	平成 27 年度 (研究テーマ:②組織の線維化を検出する特異的バイオマーカーの探索)		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	3,565	実験・研究	試薬、抗体、他
光 熱 水 費	9,311		電気、ガス、給水、下水
通 信 運 搬 費	0		
印 刷 製 本 費	0		
旅 費 交 通 費	46	国内交通費	研究指導に係る講師交通費
報 酬 ・ 委 託 料	8,998	謝金、保守、委託	設備保守、機器保守、清掃委託、動物飼育委託 他
(その他)	143	雑費	ランチョンセミナー昼食代 他
計	22,063		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	3,300	研究補助業務	年間時間数 2900時間 実人数 2人
教育研究経費支出 計	3,300		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品 図 書	12,653	実験機器	CO2インキュベータ、超低温フリーザー 他
計	12,653		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント ポスト・ドクター	10,042	研究業務	学内3人
研究支援推進経費 計	10,042		

年 度	平成 27 年度 (研究テーマ:③臓器線維症に対する新たな薬物治療法の開発)		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	992	実験・研究	試薬、抗体、他
光 熱 水 費	11,640		電気、ガス、給水、下水
通 信 運 搬 費	0		
印 刷 製 本 費	0		
旅 費 交 通 費	0		
報 酬 ・ 委 託 料	11,623	保守、委託	設備保守、機器保守、清掃委託、動物飼育委託 他
()			
計	24,255		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)			
教育研究経費支出 計	0		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品 図 書			
計	0		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント ポスト・ドクター			
研究支援推進経費 計	0		

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

年 度	平成 28 年度 (研究テーマ:①臓器線維症の病態解明と創薬に向けた基盤技術の確立)		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	3,156	実験・研究	試薬、抗体、他
光 熱 水 費	7,826		電気、ガス、給水、下水
通 信 運 搬 費	0		
印 刷 製 本 費	0		
旅 費 交 通 費	0		
報 酬 ・ 委 託 料 ()	12,997	保守、委託	設備保守、機器保守、清掃委託、動物飼育委託 他
計	23,979		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)			
教育研究経費支出			
計	0		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品			
図 書			
計	0		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

年 度	平成 28 年度 (研究テーマ:②組織の線維化を検出する特異的バイオマーカーの探索)		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	7,487	実験・研究	試薬、抗体、他
光 熱 水 費	7,826		電気、ガス、給水、下水
通 信 運 搬 費	0		
印 刷 製 本 費	0	学会発表	論文掲載料
旅 費 交 通 費	59	国内交通費	研究指導に係る講師交通費
報 酬 ・ 委 託 料 (その他)	13,217 291	保守、委託 雑費	設備保守、機器保守、清掃委託、動物飼育委託 他 ランチョンセミナー昼食代 他
計	28,880		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	3,518	研究補助業務	年間時間数 995時間 実人数 3人
教育研究経費支出			
計	3,518		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	2,652	実験用機器	分析天秤、培養顕微鏡 他
図 書			
計	2,652		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター	18,367	研究業務	学内 4人
研究支援推進経費			
計	18,367		

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

年 度	平成 28 年度 (研究テーマ:③臓器線維症に対する新たな薬物治療法の開発)		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	1,987	実験・研究	試薬、抗体、他
光 熱 水 費	9,782		電気、ガス、給水、下水
通 信 運 搬 費	0		
印 刷 製 本 費	0		
旅 費 交 通 費	0		
報 酬 ・ 委 託 料 ()	16,245	保守、委託	設備保守、機器保守、清掃委託、動物飼育委託 他
計	28,014		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)			
教育研究経費支出			
計	0		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品			
図 書			
計	0		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

年 度	平成 29 年度 (研究テーマ:①臓器線維症の病態解明と創薬に向けた基盤技術の確立)		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	2,196	実験・研究	試薬、抗体、他
光 熱 水 費	6,396		電気、ガス、給水、下水
通 信 運 搬 費	0		
印 刷 製 本 費	0		
旅 費 交 通 費	2	国内交通費	研究指導に係る講師交通費
報 酬 ・ 委 託 料 ()	13,318	保守、委託	設備保守、機器保守、清掃委託、動物飼育委託 他
計	21,912		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)			
教育研究経費支出			
計	0		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品			
図 書			
計	0		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

法人番号	131053
プロジェクト番号	S1511010

年 度	平成 29 年度 (研究テーマ:②組織の線維化を検出する特異的バイオマーカーの探索)		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	7,279	実験・研究	試薬、抗体、他
光 熱 水 費	6,396		電気、ガス、給水、下水
通 信 運 搬 費	15	研究資料送付 他	切手、宅急便代 他
印 刷 製 本 費	0		
旅 費 交 通 費	105	国内交通費	研究指導に係る講師交通費
報 酬 ・ 委 託 料	15,028	保守、委託	設備保守、機器保守、清掃委託、動物飼育委託 他
(その他)	428	雑費	ランチョンセミナー昼食代他
計	29,251		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	3,955	研究補助業務	年間時間数 3069時間 実人数 3人
教育研究経費支出 計	3,955		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品 図 書	1,475	実験機器	分光光度計 他
計	1,475		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント ポスト・ドクター	18,727	研究業務	学内4人
研究支援推進経費 計	18,727		

年 度	平成 29 年度 (研究テーマ:③臓器線維症に対する新たな薬物治療法の開発)		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	2,342	実験・研究	試薬、抗体、他
光 熱 水 費	7,997		電気、ガス、給水、下水
通 信 運 搬 費	0		
印 刷 製 本 費	0		
旅 費 交 通 費	0		
報 酬 ・ 委 託 料	16,648	保守、委託	設備保守、機器保守、清掃委託、動物飼育委託 他
()			
計	26,987		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)			
教育研究経費支出 計	0		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品 図 書			
計	0		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント ポスト・ドクター			
研究支援推進経費 計	0		