

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患実用化研究分野)
(英語) Practical Research Project for Allergic Disease and Immunology
(Research on Allergic Diseases and Immunology)
- 研究開発課題名 : (日本語) COPD 合併喘息の新規治療法開発等に関する研究
(英語) Development of new therapy for asthma chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome (ACOS)
- 研究開発担当者
所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野
教授 一ノ瀬 正和
(英語) Masakazu Ichinose, Professor & Chairman, Department of Respiratory
Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine.
- 実施期間 : 平成 27年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究
開発課題名 : (日本語) COPD 合併喘息(ACOS)患者を中心とした難治性喘息患者に対する新規抗
酸化剤吸入薬(TA-270)の創薬に向けた研究を行う
(英語) The aim of this project is to develop new antioxidant inhaled drug(TA-
270) for the patients with severe asthma such as ACOS.
- 研究開発分担者
所属 役職 氏名 : (日本語) 東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野
教授 赤池 孝章
(英語) Takaaki Akaike, Professor & Chairman, Department of Environmental
Health Sciences and Molecular Toxicology, Tohoku University Graduate
School of Medicine.

II. 成果の概要（総括研究報告）

（日本語）

本研究課題の目的は、喘息と慢性閉塞性肺疾患(COPD)の合併症例(Asthma COPD overlap syndrome: ACOS) および COPD を対象に新規バイオマーカーおよび新規治療薬を開発することである。これらの疾患における気道炎症を改善できる薬剤は開発されていないため、本課題は非常に高い意義がある。我々は、本解決手段として、酸化・窒素化ストレスおよび 5-リポキシゲナーゼに対して強力な抑制作用を有する新規化合物の TA-270 に着目した。本研究は、二つの研究開発内容を包含する。第一の研究開発内容として、治験薬(TA-270)の製造、安全性評価の検討では、TA-270 の吸入薬としての創薬を目指すための基礎研究を行う。第二の研究開発内容として、抗酸化能が低下している患者が、本薬剤の治療対象として有用と考えられるが、活性硫黄種、活性窒素種の測定を行うことで、抗酸化能低下群を明らかにし、治療対象者を抽出することである。最終的には、対象患者群を明確にし、Ph-1 試験に向けた準備を行うことを目的とする。

(1) 治験薬(TA-270)の製造、安全性評価

LPS 誘発マウス気道炎症モデルでの薬理研究では、3, 10 and 30 μ g/kg を LPS 誘発 24 時間前に気管内投与した結果、TA-270 は用量依存性に有意な好中球浸潤抑制効果を示した。一方、競合薬の N-アセチルシステイン (NAC) では 3000 μ g/kg でも抑制作用は認められず、ステロイド薬のブデソナイドでは 30 μ g/kg の 24 時間前投与では作用はなく、12 時間前投与で有意な抑制がみられた。更に、TA-270 は炎症誘発後の投与でも有意な抑制作用を示したが、同条件下でブデソナイドは有意な抑制作用を示さなかった。これらの薬理的評価より、TA-270 は ACOS および COPD に対して、NAC やブデソナイドより有用な候補化合物であると考えられた。また、マウス毒性評価では、3, 10 mg/kg を 14 日間反復気管内投与したところ、肺組織学検査を含めて毒性作用は認められなかった。加えて、ラットに 10mg/kg を気管内投与した後の AUC は、無毒性量（ラット 26 週間反復経口投与毒性）である 2000mg/kg を経口投与したときの AUC より極めて低いことが明らかとなった。したがって、TA-270 吸入投与は、薬効量と毒性量の幅が広い薬剤であり、高い安全性が期待できた。製剤研究では、複数の製剤処方性能および 5 種類の吸入デバイスの適合性を評価し、高い微粒子比率（fine particle fraction%: 肺到達微粒子比率）を有する製剤を選定した。

(2) 活性硫黄種、活性窒素種の測定および抗酸化能低下群の抽出

2015 年度には 10-15 例の健常人、軽症喘息、COPD、ACOS 患者から喀痰検体および呼気凝縮液検体を採取した。同時に対象患者に呼吸機能検査や血液検査を施行した。さらに 2015 年度には、活性硫黄種および活性窒素種の測定系を確立した。活性硫黄種の測定には、活性硫黄種特異的捕捉剤を用いて、ヒト気道検体において活性硫黄種が存在することを初めて証明した。現在は、より効率的に活性硫黄種を測定するために、特異的蛍光プローブを用いて測定を行っている。活性窒素種の測定には、免疫細胞染色を用いて活性窒素種のマーカーを用いて評価した。上述した 4 群の患者で活性硫黄種、活性窒素種を測定したところ、ACOS 患者群では、活性窒素種の産生が増加し、活性硫黄種の産生が減少していることを見出した。これらの結果から ACOS 患者の肺では、酸化還元の不均衡が生じていることが示唆される。

(3) Ph-1 試験に向けた準備

2017 年度末には、東北大学臨床研究推進センターと連携し、Ph-1 研究の準備を為す予定である。

(英語)

The aim of this project is to develop a novel bio-marker and inhaled drug for the airway inflammation of asthma COPD overlap syndrome (ACOS) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). No drug that effectively suppresses airway-inflammation in patients with ACOS or COPD has been marketed and this project could add an anti-inflammatory agent to the field. In this project, we focused on a novel compound, TA-270, which has strongly inhibitory effects on both oxidative/nitrosative stress and 5-lipoxygenase. This project includes two objectives. First, one goal of this study is to produce a new inhaled drug (TA-270) and to confirm the safety of this inhaled agent in human. Second, the other is to elucidate whether oxidative stress occurs in patients with ACOS compared with well-controlled asthmatic patients. Finally, we are going to prepare a phase I trial for this inhaled drug.

(1) Production of a new experimental drug (TA-270) and confirmation of the safety

In an airway-inflammation model induced by lipopolysaccharide (LPS) in balb/c mice, when TA-270 was intra-tracheally at doses of 3, 10 and 30 µg/kg at 24 h before exposure to LPS, TA-270 showed a significant inhibitory effect on the infiltration of neutrophils into lungs in a dose-dependent manner. However, a competitive drug, N-acetylcysteine (NAC), showed no inhibitory effect even at dose of 3000 µg/kg, and 30 µg/kg of budesonide showed a significant effect by dosing at 12 h before but not 24 h before. Additionally, TA-270 also showed significant efficacy by dosing after the induction of airway-inflammation. On the other hand, budesonide showed no affect under the same dosing condition. These pharmacological studies showed that TA-270 could be a more useful candidate than NAC and budesonide for ACOS and COPD. In a preliminary toxicity study in mice, no toxicological effects such as pathological changes in lung tissues were observed after repeated intra-tracheal administration at doses of 3 and 10 mg/kg for 14 days. And the AUC after intra-tracheal dosing of 10 mg/kg in rats was significantly lower than that after oral dosing of 2000 mg/kg, which was a non-toxic dose in the 26w repeated oral dose toxicity study in rats (GLP). Therefore, it is expected that the inhaled dose form of TA-270 would be very safe because the difference between the effective dose and toxic dose was very large. In formulation studies of the inhaled dose form, we evaluated the performance of several types of formulation, and the compatibility of five inhalation devices. The drug product with a high, fine particle fraction (%) was determined to be optimal.

(2) Measurement of reactive persulfides, polysulfides and reactive nitrogen species

Ten healthy control subjects, 10 well-controlled asthmatic patients, 15 COPD patients, and 10 ACOS patients took part in the study in 2015. Sputum and exhaled breath condensate samples were obtained from the study subjects after lung function tests. We also developed a system to measure reactive persulfides, polysulfides species and reactive nitrogen species in 2015. To measure reactive persulfides and polysulfides, we used specific thiol-reactive alkylating reagents and first found that reactive persulfides and polysulfides existed in the airways of the subjects. Next, we have used the specific probe to detect reactive persulfides and polysulfides. We investigated the degree of nitrosative stress by immunocytochemistry. We demonstrated that the production of a nitrosative stress marker was increased in the patients with ACOS and, on the other hand, the production of reactive persulfides and polysulfides was decreased. These results suggest that redox imbalance

occurs in the lungs of ACOS patients.

(3) Preparation of phase I trial of TA-270

We are planning to conduct a phase I trial for this inhaled drug that will be supervised by Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital in the end of 2017.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 23 件、国際誌 34 件)

1. 一ノ瀬正和, 桑原一郎, 長瀬洋之, 茂木孝. 喘息と COPD オーバーラップ症候群(ACOS). 呼吸. 2015, 34(5), 446-454.
2. 杉浦久敏, 一ノ瀬正和. 主要な疾患と先制医療 遺伝素因、環境因子、発症前診断の可能性、予防法 呼吸器疾患 慢性閉塞性肺疾患(COPD). 実験医学. 2015, 33(7), 1098-1105.
3. Shinkai Y, Abiko Y, Ida T, Murata T, Kakehashi H, Ishii I, Nishida M, Sawa T, Akaike T, Kumagai Y. Reactive sulfur species-mediated activation of the Keap1-Nrf2 pathway by 1,2-naphthoquinone through sulfenic acids formation under oxidative stress. Chem Res Toxicol. 2015, 28 (5), 838–847.
4. 赤池孝章, 藤井重元. 活性イオウ分子種による酸化ストレス制御. 臨床免疫・アレルギー科. 2015, 63(5), 502-506.
5. 一ノ瀬正和. 【COPD(慢性閉塞性肺疾患);内科医の診断と治療の向上を目指して】 COPD 病態・治療 治療. 日本内科学会誌. 2015, 104(6), 1108-1114.
6. 一ノ瀬正和. 【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】呼吸器 慢性閉塞性肺疾患(COPD). 内科. 2015, 115(6), 896-898.
7. Abiko Y, Yoshida E, Ishii I, Fukuto JM, Akaike T, Kumagai Y. Involvement of reactive persulfides in biological dimethylmercury sulfide formation. Chem Res Toxicol. 2015, 28(6), 1301-1306.
8. Kanai K, Koarai A, Shishikura Y, Sugiura H, Ichikawa T, Kikuchi T, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, Matsunaga K, Minakata Y, Ichinose M. Cigarette smoke augments MUC5AC production via the TLR3-EGFR pathway in airway epithelial cells. Respir Investig. 2015, 53(4), 137-148.
9. 赤池孝章, 藤井重元. 活性システインパーサルフィド. 別冊・医学のあゆみ「レドックス UPDATE—ストレス制御の臨床医学・健康科学」 (淀井淳司、平家俊男 監修/生田孝一、杉田昌彦、塚原孝一、豊國伸哉、前田裕弘 編) 医歯薬出版社 (東京都), 2015, 41-44.
10. Tojo Y, Sekine H, Hirano I, Pan X, Souma T, Tsujita T, Kawaguchi S, Takeda N, Takeda K, Fong GH, Dan T, Ichinose M, Miyata T, Yamamoto M, Suzuki N. Hypoxia Signaling Cascade for Erythropoietin Production in Hepatocytes. Mol Cell Biol. 2015, 35(15), 2658-2672.
11. Ichinose M, Takizawa A, Izumoto T, Tadayasu Y, Hamilton AL, Kunz C, Fukuchi Y. Efficacy and safety of the long-acting β 2-agonist olodaterol over 4 weeks in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015, 10, 1673-1683.

12. 一ノ瀬正和, 滝沢綾子. 長時間作用性 β 2刺激薬・オロダテロールのCOPDに対する臨床的有用性. 薬理と治療. 2015, 43(8), 1109-1125.
13. 一ノ瀬正和. 内科医からみた先制医療 全身疾患としてのCOPD 早期介入による併存症予防. 日本内科学会雑誌. 2015, 104(9), 1812-1818.
14. Abiko Y, Ishii I, Kamata S, Tsuchiya Y, Watanabe Y, Ihara H, Akaike T, Kumagai Y. Formation of sulfur adducts of N-acetyl-p-benzoquinoneimine, an electrophilic metabolite of acetaminophen in vivo: participation of reactive persulfides. Chem Res Toxicol. 2015, 28(9), 1796-1802.
15. Tamada T, Sugiura H, Takahashi T, Matsunaga K, Kimura K, Katsumata U, Takekoshi D, Kikuchi T, Ohta K, Ichinose M. Biomarker-based detection of asthma-COPD overlap syndrome in COPD populations. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015, 10, 2169-2176.
16. 杉浦久敏, 一ノ瀬正和. COPD のサブタイプ分類の現状と課題. 呼吸器内科. 2015, 28(4), 332-336.
17. 一ノ瀬正和. 喘息予防・管理ガイドライン 2015 ポイント. Respiratory Medical Research. 2015, 3(4), 210-214.
18. 玉田勉, 一ノ瀬正和. 喘息の病態生理 気道炎症の評価. Progress in Medicine. 2015, 35(10), 1541-1547.
19. 杉浦久敏, 一ノ瀬正和. Current Opinion COPD のフェノタイプ. 呼吸と循環. 2015, 63(11), 1118-1123.
20. Saund SS, Sosa V, Henriquez S, Nyuyen QN, Bianco CL, Soeda S, Millikin R, White C, Le H, Ono K, Tantillo DJ, Kugamai Y, Akaike T, Lin J, Fukuto JM. The chemical biology of hydropersulfides (RSSH): chemical stability, reactivity and redox roles. Arch Biochem Biophys. 2015, 588, 15-24.
21. Marutani E, Yamada M, Ida T, Tokuda K, Ikeda K, Kai S, Shirozu K, Hayashida K, Kosugi S, Hanaoka K, Kaneki M, Akaike T, Ichinose F. Thiosulfate mediates cytoprotective effects of hydrogen sulfide against neuronal ischemia. J Am Heart Assoc. 2015, 4(11), pii: e002125.
22. Chen W, Rosser EW, Matsunaga T, Pacheco A, Akaike T, Xian M. The development of fluorescent probes for visualizing intracellular hydrogen polysulfides. Angew Chem Int Ed Engl. 2015, 54(47), 13961-13965.
23. 一ノ瀬正和. COPD 治療に関する最新の話. 東京都医師会雑誌. 2015, 68(10), 1326-1331.
24. 一ノ瀬正和. COPD 患者の自然経過と治療効果. 公衆衛生. 2015, 79(12), 845-848.
25. Abe K, Sugiura H, Hashimoto Y, Ichikawa T, Koarai A, Yamada M, Numakura T, Onodera K, Tanaka R, Sato K, Yanagisawa S, Okazaki T, Tamada T, Kikuchi T, Ichinose M. Possible role of Krüppel-like factor 5 in the remodeling of small airways and pulmonary vessels in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2016, 17, 7.
26. Nishida M, Kumagai Y, Ihara H, Fujii S, Motohashi H, Akaike T. Redox signaling regulated by electrophiles and reactive sulfur species. J Clin Biochem Nutr. 2016, 58(2), 91-98.
27. Fujii S, Sawa T, Nishida M, Ihara H, Ida T, Motohashi H, Akaike T. Redox signaling regulated by an electrophilic cyclic nucleotide and reactive cysteine persulfides. Arch Biochem Biophys. 2016, 595, 140-146.

28. Fukuchi Y, Tatsumi K, Inoue H, Sakata Y, Shibata K, Miyagishi H, Marukawa Y, Ichinose M. Prevention of COPD exacerbation by lysozyme: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016, 11, 831-838.
29. Foo J, Landis SH, Maskell J, Oh YM, van der Molen T, Han MK, Mannino DM, Ichinose M, Punekar Y. Continuing to confront COPD international patient survey: Ecomomic impact of COPD in 12 countries. *PLoS One*. 2016, 11(4), e0152618.
30. 一ノ瀬正和. 喘息予防・管理ガイドライン2015のポイント. *日本薬剤師会雑誌*. 2016, 68, 485-488.
31. Müllerová H, HLandis S, Aisanov Z, Davis KJ, Ichinose M, Mannino DM, Maskell J, Menezes AM, van der Molen T, Oh Y-M, Tabberer M. Health behaviors and their correlates among participants in the Continuing to Confront COPD International Patient Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016, 11, 881-890.
32. Ichinose M. Assessment of the need for nitric oxide measurement in patients with respiratory diseases. *Resp Investig*. 2016, 54(3), 137-138.
33. 井田智章, 松永哲郎, 藤井重元, 澤智裕, 赤池孝章. 活性イオウ含有分子の再発見とその生物活性. *日本薬理学雑誌*. 2016, 147(5), 278-284.
34. 笠松真吾, 藤井重元, 赤池孝章. 活性イオウ分子種によるタンパク質チオール修飾: ポリスルフィド化タンパク質解析の最先端技法. *日本薬理学雑誌*, 2016, 147(5), 299-302.
35. 小荒井晃, 一ノ瀬正和. バイオマーカーによる COPD 治療の展開. *THE LUNG-perspectives*. 2016, 24, 146-150.
36. Hashimoto Y, Sugiura H, Togo S, Koarai A, Abe K, Yamada M, Ichikawa T, Kikuchi T, Numakura T, Onodera K, Tanaka R, Sato K, Yanagisawa S, Okazaki T, Tamada T, Kikuchi T, Hoshikawa Y, Okada Y, Ichinose M. 27-Hydroxycholesterol accelerates cellular senescence in human lung resident cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016, 310(11), L1028-1041.
37. Motegi T, Takahashi T, Katsura H, Ichinose M, Nagai A. The development and validation of a new questionnaire to address the gap between the actual and desired states in COPD patients. *Lung Dis Treat*. 2016, 2, 3.
38. Sakamoto Y, Sakamoto K, Minakata Y, Shiba S, Nakamura T, Ichinose M, Tajima F. Walking Pattern in COPD Patients. *Rehabil Nurs*. 2016, 41(4), 211-217.
39. Kawamura Y, Tomida J, Miyoshi-Akiyama T, Okamoto T, Narita M, Hashimoto K, Cnockaert M, Vandamme P, Morita Y, Sawa T, Akaike T. Proposal of *Helicobacter canicola* sp. nov., previously identified as *Helicobacter cinaedi*, isolated from canines. *Syst Appl Microbiol*. 2016, 39(5), 307-312.
40. Millikin R, Bianco CL, White C, Saund SS, Henriquez S, Sosa V, Akaike T, Kumagai Y, Soeda S, Toscano JP, Lin J, Fukuto JM. The chemical biology of protein hydropersulfides: Studies of a possible protective function of biological hydropersulfide generation. *Free Radic Biol Med*. 2016, 97, 136-147.
41. 一ノ瀬正和. 喘息と COPD のオーバーラップの診断と治療の重要性. *新薬と臨牀*. 2016, 65, 1169-1173.

42. Yugami M, Odagiri H, Endo M, Tsutsuki H, Fujii S, Kadomatsu T, Masuda T, Miyata K, Terada K, Tanoue H, Ito H, Morinaga J, Horiguchi H, Sugizaki T, Akaike T, Gotoh T, Takai T, Sawa T, Mizuta H, Oike Y. Mice deficient in Angiopoietin-like protein 2 (Angptl2) gene show increased susceptibility to bacterial infection due to attenuated macrophage activity. *J Biol Chem*. 2016, 291(36), 18843-18852.
43. Tsutsuki H, Jung M, Zhang T, Ono K, Ida T, Kunieda K, Ihara H, Akaike T, Sawa T. Endogenous occurrence of protein S-guanylation in *Escherichia coli*: Target identification and genetic regulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016, 478(1), 7-11.
44. 赤池孝章. 巻頭言 セレンディピティと抗菌薬の新しい分指標的. 化学療法の領域. 2016, 32(9), 1621.
45. 一ノ瀬正和. 喘息予防・管理ガイドライン2015 GINA2015との比較. 日本臨床. 2016, 74, 1609-1614.
46. Yoshitake J, Soeda Y, Ida T, Sumioka A, Yoshikawa M, Matsushita K, Akaike T, Takashima A. Modification of tau by 8-nitro-cGMP: effects of nitric oxide-linked chemical modification on tau aggregation. *J Biol Chem*. 2016, 291(43), 22714-22720.
47. 藤井重元, 赤池孝章. 酸化ストレス病態とバイオマーカー. 生体の科学. 2016; 67(3): 418-419.
48. Jung M, Kasamatsu S, Matsunaga T, Akashi S, Ono K, Nishimura A, Morita M, Abdul Hamid H, Fujii S, Kitamura H, Sawa T, Ida T, Motohashi H, Akaike T. Protein polysulfidation-dependent persulfide dioxygenase activity of ethylmalonic encephalopathy protein 1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016, 480(2), 180-186.
49. Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Matsunaga T, Abdul Hamid H, Akaike T. Redox signaling regulated by cysteine persulfide and protein polysulfidation. *Molecules*. 2016, 21(12), pii: E1721.
50. Takahashi N, Wei FY, Watanabe S, Hirayama M, Ohuchi Y, Fujimura A, Kaitsuka T, Ishii I, Sawa T, Nakayama H, Akaike T, Tomizawa K. Reactive sulfur species regulate tRNA methylthiolation and contribute to insulin secretion. *Nucleic Acids Res*. 2017, 45(1), 435-445.
51. Kunikata H, Ida T, Sato K, Aizawa N, Sawa T, Tawarayama H, Murayama N, Fujii S, Akaike T, Nakazawa T. Metabolomic profiling of reactive persulfides and polysulfides in the aqueous and vitreous humors. *Sci Rep*. 2017, 7, 41984.
52. Ono K, Jung M, Zhang T, Tsutsuki H, Sezaki H, Ihara H, Wei FY, Tomizawa K, Akaike T, Sawa T. Synthesis of L-cysteine derivatives containing stable sulfur isotopes and application of this synthesis to reactive sulfur metabolome. *Free Radic Biol Med*. 2017, 106, 69-79.
53. Abiko Y, Sha L, Shinkai Y, Unoki T, Luong NC, Tsuchiya Y, Watanabe Y, Hirose R, Akaike T, Kumagai Y. 1,4-Naphthoquinone activates the HSP90/HSF1 pathway through the S-arylation of HSP90 in A431 cells: Negative regulation of the redox signal transduction pathway by persulfides/polysulfides. *Free Radic Biol Med*. 2017, 104, 118-128.
54. Ahmed KA, Zhang T, Ono K, Tsutsuki H, Ida T, Akashi S, Miyata K, Oike Y, Akaike T, Sawa T. Synthesis and characterization of 8-nitroguanosine 3',5'-cyclic monophosphorothioate Rp-isomer as a potent inhibitor of protein kinase G1 α . *Biol Pharm Bull*. 2017, 40(3), 365-374.
55. Ihara H, Kitamura A, Kasamatsu S, Ida T, Kakihana Y, Tsutsuki H, Sawa T, Watanabe Y,

Akaike T. Superoxide generation from nNOS splice variants and its potential involvement in redox signal regulation. *Biochem J*. 2017, 474(7), 1149-1162.

56. 笠松真吾, 守田匡伸, 赤池孝章. レドックスシグナルの活性イオン分子制御. *ファルマシア*. 2017, 53(3), 210-214.
57. Nishida M, Nishimura A, Matsunaga T, Motohashi H, Kasamatsu S, Akaike T. Redox regulation of electrophilic signaling by reactive persulfides in cardiac cells. *Free Radic Biol Med*. 2017 Jan 18. in press, pii: S0891-5849(17)30033-3.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 日本とグローバルにおける喘息への対応の差異, 口頭, 一ノ瀬正和, 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会基調講演 IV, 2015/04/17, 国内.
2. 喘息-COPD オーバーラップ症候群(ACOS)の検出に関する検討, ポスター, 玉田勉, 高橋識至, 松永和人, 勝又宇一郎, 木村啓二, 竹越大輔, 杉浦久敏, 菊地利明, 大田健, 一ノ瀬正和, 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会, 2015/04/17, 国内.
3. 慢性閉塞性肺疾患の末梢気道および肺血管における Kruppel-like factor5 の役割, ポスター, 阿部恭子, 杉浦久敏, 橋本祐一郎, 市川朋宏, 沼倉忠久, 小野寺克洋, 小荒井晃, 山田充啓, 一ノ瀬正和, 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会, 2015/04/17, 国内.
4. 27-hydroxycholesterol は肺線維芽細胞の老化を促進し、修復機能障害を引き起こす, 口頭, 橋本祐一郎, 杉浦久敏, 阿部恭子, 十合晋作, 沼倉忠久, 小野寺克洋, 小荒井晃, 山田充啓, 一ノ瀬正和, 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会, 2015/04/17, 国内.
5. A Possible Role of Kruppel-Like Factor 5 in Small Airway Wall Fibrosis in Chronic Obstructive Lung Disease, ポスター, Abe K, Sugiura H, Hashimoto Y, Ichikawa T, Numakura T, Onodera K, Koarai A, Yamada M, Ichinose M, American Thoracic Society 2015 International Conference (Denver), 2015/05/18, 国外.
6. 27-Hydroxycholesterol Accelerates Cellular Senescence in Lung Fibroblasts, ポスター, Hashimoto Y, Sugiura H, Togo S, Abe K, Numakura T, Onodera K, Koarai A, Yamada M, Kikuchi T, Ichinose M, American Thoracic Society 2015 International Conference (Denver), 2015/05/19, 国外.
7. ACOS 領域でのバイオマーカーの可能性について, 口頭, 杉浦久敏, 一ノ瀬正和, 第 64 回日本アレルギー学会学術大会, 2015/05/26, 国内.
8. 喘息気道リモデリングにおける Toll 様受容体 3 の役割, ポスター, 杉浦久敏, 市川朋宏, 一ノ瀬正和, 第 64 回日本アレルギー学会学術大会, 2015/05/26, 国内.
9. 喘息患者気道における酸化型コレステロールの産生について, ポスター, 橋本祐一郎, 杉浦久敏, 菊地利明, 一ノ瀬正和, 第 64 回日本アレルギー学会学術大会, 2015/05/26, 国内.
10. 喘息治療における新規気管支拡張療法, 口頭, 一ノ瀬正和, 第 64 回日本アレルギー学会学術大会, 2015/05/27, 国内.
11. 成人喘息, 口頭, 一ノ瀬正和, 第 64 回日本アレルギー学会学術大会, 2015/05/28, 国内.
12. 活性酸素のシグナル伝達機構の解明, 口頭, 赤池孝章, 第 68 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2015/06/11, 国内.

13. 活性システインパースルフィドのメタボロミクスとプロテオミクス, 口頭, 井田智章, 居原秀, 澤智裕, 土屋幸弘, 渡邊泰男, 藤井重元, 熊谷嘉人, 本橋ほづみ, 赤池孝章, 第 68 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2015/06/11, 国内.
14. システインパースルフィドの新しいタンパク質翻訳機構: タンパク質ポリチオール化, 口頭, 赤池孝章, 第 15 回日本蛋白質科学会年会, 2015/06/25, 国内.
15. 活性システインパースルフィドのメタボロームおよびプロテオーム解析, 口頭, 井田智章, 居原秀, 澤智裕, 土屋幸弘, 渡邊泰男, 藤井重元, 熊谷嘉人, 本橋ほづみ, 赤池孝章, 第 15 回日本 NO 学会学術集会, 2015/06/27, 国内.
16. 活性イオウ分子システインパースルフィドのタンパク質翻訳機構: タンパク質ポリチオール化, 口頭, 赤池孝章, 第 42 回日本毒性学会学術年会, 2015/06/30, 国内.
17. Reactive persulfide species: its antioxidant redox signaling and translational biosynthesis, 口頭, Akaike T, 2nd Symposium of SPU Innovative Project for Pharmaceutical Analyses of Covalent Modification in Biomolecules, 2015/08/31, 国外.
18. A possible role of Kruppel like factor 5 in small airway fibrosis of chronic obstructive pulmonary disease, ポスター, Sugiura H, Abe K, Hashimoto Y, Koarai A, Yamada M, Numakura T, Onodera K, Ichinose M, European Respiratory Society (ERS) International Congress 2015 (Amsterdam), 2015/09/27, 国外.
19. Decreased levels of bis-S-bimane in exhaled breath condensate of COPD, ポスター, Onodera K, Sugiura H, Hashimoto Y, Numakura T, Abe K, Koarai A, Yamada M, Ida T, Akaike T, Ichinose M, European Respiratory Society (ERS) International Congress 2015 (Amsterdam), 2015/09/28, 国外.
20. Protein-bound reactive sulfur species and its translational biosynthesis: potential implication for oxidative stress and tumor biology, 口頭, Akaike T, The Forty-sixth International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund, 2015/11/18, 国外.
21. Antioxidant Electrophilic Signaling Regulated by Reactive Sulfur Species and Its Translational Biosynthesis, 口頭, Akaike T, 第 38 回日本分子生物学会年会, 第 88 回日本生化学会大会合同大会, 2015/12/03, 国内.
22. Efficacy and safety of tiotropium and olodaterol fixed-dose combination via the Respimat® in COPD patients: Japanese subgroup analysis of TONADO 1 and 2, ポスター, Ichinose M, et al, 20st Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Kuala Lumpur), 2015/12/04, 国外.
23. Analysis of the efficacy and safety of tiotropium and olodaterol fixed-dose combination via the Respimat® in patients with COPD by disease severity: TONADO trials, ポスター, Ichinose M, et al, 20st Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Kuala Lumpur), 2015/12/04, 国外.
24. Once-daily tiotropium Respimat® added-on to ICS for patients with moderate symptomatic asthma: Japanese patients and overall patients, ポスター, Ichinose M, et al, 20st Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Kuala Lumpur), 2015/12/04, 国外.

25. Polysulfides and Redox Signaling, 口頭, Akaike T, The 2016 Oxygen Radicals Gordon Research Conference, 2015/02/11, 国外.
26. 活性システインパースルフィドの生合成機構とレドックス制御機能, 口頭, 赤池孝章, 第 89 回日本薬理学会年会, 2016/03/10, 国内.
27. 活性イオウ分子種の生体内生成と生理機能, 口頭, 赤池孝章, 日本薬学会第 136 年会, 2016/03/28, 国内.
28. COPD: 病態理解から新規治療法開発へ, 口頭, 一ノ瀬正和, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会特別講演 2, 2016/04/08, 国内.
29. COPD の病態に対する Growth Differentiation Factor 11 の関与に関する研究, 口頭, 小野寺克洋, 杉浦久敏, 山田充啓, 田中里江, 重合晋作, 橋本祐一郎, 沼倉忠久, 佐藤慶, 阿部恭子, 小荒井晃, 一ノ瀬正和, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会ミニシンポジウム 9, 2016/04/08, 国内.
30. COPD 治療 Update, 口頭, 一ノ瀬正和, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会ランチョンセミナー14, 2016/04/09, 国内.
31. 客観的指標に基づく喘息-COPD オーバーラップ症候群の検出, ポスター, 玉田勉, 杉浦久敏, 高橋識至, 松永和人, 勝又宇一郎, 木村啓二, 大田健, 一ノ瀬正和, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/04/08, 国内.
32. COPD 患者肺における活性イオウ分子種の産生に関する検討, ポスター, 沼倉忠久, 杉浦久敏, 井田智章, 佐藤慶, 田中里江, 小野寺克洋, 橋本祐一郎, 宍倉裕, 阿部恭子, 平野泰三, 山田充啓, 小荒井晃, 藤井重元, 赤池孝章, 一ノ瀬正和, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/04/09, 国内.
33. COPD 軽症～中等度に LAMA/LABA の使用は? Con の立場から, 口頭, 一ノ瀬正和. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会 Pro&Con Session4, 2016/04/10, 国内.
34. 気道炎症と呼気 NO, 口頭, 赤池孝章, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/04/10, 国内.
35. 喘息と COPD の overlap 症候群(ACOS: asthma-COPD overlap syndrome), 口頭, 一ノ瀬正和, 第 113 回日本内科学会学術講演会, 2016/04/16, 国内.
36. 東北 6 県の在宅酸素療法患者の動向に関する検討, ポスター, 小林誠, 小川浩正, 色川俊也, 一ノ瀬正和, 第 113 回日本内科学会学術講演会, 2016/04/16, 国内.
37. Host defense and oxidative stress signaling in microbial infections, 口頭, Akaike T, The 13th Korea-Japan International Symposium on Microbiology (Gyeongbuk, Korea), 2016/05/13, 国外.
38. COPD Uncovered: Quality of life, work and activity impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan, ポスター, Igarashi A, Fukuchi Y, Hirata K, Ichinose M, Nagai A, Nishimura M, M Pedros, Murata S, J.-B. Gruenberger, American Thoracic Society 2016 International Conference (San Francisco), 2016/05/15, 国外.
39. Role Of Growth Differentiation Factor 11 In The Pathogenesis Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, ポスター, Onodera K, Sugiura H, Koarai A, Togo S, Numakura T, Tanaka R, Sato K, Hashimoto Y, Abe K, Kyougoku Y, Ichinose M, American Thoracic Society 2016 International Conference (San Francisco), 2016/05/16, 国外.
40. Analysis of Reactive Sulfur Species Production in Lungs of COPD, ポスター, Numakura T, Sugiura H, Ida T, Sato K, Tanaka R, Onodera K, Hashimoto Y, Hirano T, Yamada M, Koarai

- A, Fujii S, Akaike T, Ichinose M, American Thoracic Society 2016 International Conference (San Francisco), 2016/05/17, 国外.
41. Relationship Between Serum Eosinophil Levels And COPD Exacerbations, ポスター, Inoue H, Ichinose M, Tatsumi K, Sakata Y, Shibata K, Miyagishi H, Fukuchi Y, American Thoracic Society 2016 International Conference (San Francisco), 2016/05/17, 国外.
 42. Cysteine transfer RNA synthetases moonlighting as novel cysteine persulfide synthases (CPERSs), 口頭, Akaike T. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide(Sendai), 2016/05/21, 国内.
 43. Decreased PTEN amplifies PI3K signaling and enhances pro-inflammatory cytokine release in COPD, 口頭, Yanagisawa S, Ichinose M, The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (Sendai), 2016/05/22, 国内.
 44. Production of Reactive sulfur species in COPD lung, ポスター, Numakura T, Sugiura H, Ida T, Kyougoku Y, Sato K, Tanaka R, Onodera K, Hashimoto Y, Hirano T, Yamada M, Koarai A, Fujii S, Akaike T, Hoshikawa Y, Okada Y, Ichinose M, The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (Sendai), 2016/05/22, 国内.
 45. Decreased levels of bis-S-bimane in exhaled breath condensate of COPD, ポスター, Onodera K, Sugiura H, Hashimoto Y, Numakura T, Koarai A, Yamada M, Ida T, Akaike T, Ichinose M, The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (Sendai), 2016/05/22, 国内.
 46. Nitrated nucleotide-mediated antibacterial host defense and its regulation by hydrogen sulfide produced by bacteria, ポスター, Fujii S, Khan S, Matsunaga T, Ida T, Ono K, Sawa T, Akaike T, The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide(Sendai), 2016/05/22, 国内.
 47. Translation-coupled protein polysulfuration, a unique biosynthesis pathway of cysteine persulfide, ポスター, Ida T, Ihara H, Wei FY, Tomizawa K, Kasamatsu S, Morita M, Matsunaga T, Kumagai Y, Sawa T, Motohashi H, Fujii S, Akaike T, The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (Sendai), 2016/05/22, 国内.
 48. 酸化ストレスと喘息の重症化, 口頭, 一ノ瀬正和, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/06/17, 国内.
 49. ウィルス由来 dsDNA 刺激誘導性ムチン産生に対する細胞外 ATP の関与に関する検討, 口頭, 宍倉裕, 小荒井晃, 相澤洋之, 杉浦久敏, 橋本祐一郎, 沼倉忠久, 山田充啓, 一ノ瀬正和, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/06/17, 国内.
 50. 喘息における呼気凝縮液中の活性イオウ分子種に関する検討, 口頭, 小野寺克洋, 杉浦久敏, 沼倉忠久, 佐藤慶, 井田智章, 赤池孝章, 一ノ瀬正和, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/06/19, 国内.
 51. 8-ニトロ-cGMP とオートファジーによる細菌感染防御機構と硫化水素による制御, 口頭, 藤井重元, 松永哲郎, 井田智章, 小野勝彦, 澤智裕, 赤池孝章, 第 27 回日本生体防御学会学術総会, 2016/07/07, 国内.

52. システイン tRNA 合成酵素によるシステインパースルフィド生成とミトコンドリア機能制御, 口頭, 井田智章, 魏范研, 富澤一仁, 守田匡伸, 居原秀, 松永哲郎, 笠松真吾, 澤智裕, 藤井重元, 赤池孝章, 第 27 回日本生体防御学会学術総会, 2016/07/07, 国内.
53. 生体防御応答のレドックス制御機構, 口頭, 赤池孝章, 第 27 回日本生体防御学会学術総会, 2016/07/08, 国内.
54. *Helicobacter cinaedi* infection and atherosclerosis, 口頭, Akaike T, Matsunaga T, Kawamura Y, Fujii S, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2016/07/ 15, 国内.
55. 新しい Cysteine Persulfide Synthase の発見とそのミトコンドリア機能制御, 口頭, 赤池孝章, 生理学研究所研究会「オルガネラネットワークの制御機構とその生理的意義」, 2016/07/28, 国内.
56. アミノアシル t-RNA 合成酵素によるシステインパースルフィド合成とタンパク質ポリサルファ化, ポスター, 井田智章, 魏范研, 居原秀, 守田匡伸, 笠松真吾, 松永哲郎, 富澤一仁, 澤智裕, 本橋ほづみ, 赤池孝章, 生理学研究所研究会「オルガネラネットワークの制御機構とその生理的意義」, 2016/07/28, 国内.
57. CysteinyI-tRNA synthetase controls protein polysulfidation and mitochondrial functions, 口頭, Akaike T, The 2016 Thiol-Based Redox Regulation & Signaling Gordon Research Conference (Stowe, VT, USA), 2016/08/10, 国外.
58. 新しい Cysteine Persulfide Synthase の発見とそのユニークなレドックス制御メカニズム, 口頭, 赤池孝章, 第 12 回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム, 2016/08/18, 国内.
59. 活性システインパースルフィドによるレドックス制御の分子基盤, 口頭, 赤池孝章, 第 58 回歯科基礎医学会学術大会, 2016/08/24, 国内.
60. 喘息の気道における reactive persulfides に関する検討, ポスター, 小野寺克洋, 杉浦久敏, 沼倉忠久, 佐藤慶, 京極自彦, 井田智章, 赤池孝章, 一ノ瀬正和, 第 69 回日本酸化ストレス学会, 2016/08/30, 国内.
61. COPD 患者肺における reactive persulfides の産生に関する検討, ポスター, 沼倉忠久, 杉浦久敏, 井田智章, 佐藤慶, 田中里江, 小野寺克洋, 平野泰三, 山田充啓, 小荒井晃, 藤井重元, 赤池孝章, 一ノ瀬正和. 第 69 回日本酸化ストレス学会, 2016/08/30, 国内.
62. 活性イオウ分子種によるミトコンドリア機能制御, 口頭, 赤池孝章, 井田智章, 第 69 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2016/08/30, 国内.
63. 生体内タンパク質ポリスルフィドの検出とその生成機構, 口頭, 赤池孝章, 笠松真吾, 第 69 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2016/08/30, 国内.
64. 新しいシステインパースルフィド合成酵素の発見とパースルフィドによるミトコンドリア機能制御機構の解明, 口頭, 井田智章, 魏范研, 松永哲郎, 西田基宏, 澤智裕, 西村明幸, 守田匡伸, 笠松真吾, 居原秀, 藤井重元, 熊谷嘉人, 本橋ほづみ, 赤池孝章, 第 69 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2016/08/30, 国内.
65. ニトロ化環状スクレオチドによる細菌感染防御機構と硫化水素による制御, 口頭, 藤井重元, 松永哲郎, 井田智章, 小野勝彦, 澤智裕, 赤池孝章, 第 69 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2016/08/30, 国内.
66. 細菌感染におけるレドックスシグナル制御機構, 口頭, 赤池孝章, 第 28 回微生物学シンポジウム, 2016/09/02, 国内.

67. Cysteinyl-tRNA synthetase is a major source of reactive persulfide and controls mitochondrial biology, 口頭, Akaike T, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/09/25, 国内.
68. 生体内ポリサルファー代謝とレドックス制御機能, 口頭, 藤井重元, 澤智裕, 井田智章, 笠松真吾, 松永哲郎, 守田匡伸, 赤池孝章, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/09/26, 国内.
69. タンパク質ポリサルファ化の分子メカニズムの解明, 口頭/ポスター, 井田智章, 魏范研, 笠松真吾, 守田匡伸, 松永哲郎, 居原秀, 富澤一仁, 熊谷嘉人, 澤智裕, 本橋ほづみ, 赤池孝章, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/09/25, 国内.
70. 活性イオウ生成酵素の発見: ミトコンドリア形態形成とエネルギー代謝の新しいメカニズム, 口頭, 赤池孝章, 第 14 回がんとハイポキシア研究会, 2016/11/04, 国内.
71. Study design of vesuto; study to evaluate the efficacy of tiotropium+olodaterol vs tiotropium on lung hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in Japanese COPD patients, ポスター, Ichinose M, Minakata Y, Motegi T, Ueki J, Seki T, Anzai T, Takizawa A, Grönke L, Hirata K, 21st Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Bangkok), 2016/11/14, 国外.
72. Indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) is superior to salmeterol/fluticasone (SFC) in asian patients with moderate-to-very severe COPD at a high risk of exacerbations: flame study results, ポスター, Wedzicha JA, Zhong N, Ichinose M, Zijlstra G, Humphries M, Fogel R, Larbig M, Thach C, Patalano F, Banerji D, 21st Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Bangkok), 2016/11/14, 国外.
73. 活性イオウ分子種: システインポリスルフィドの生体機能と代謝制御, 口頭, 赤池孝章, 第 19 回日本質量分析学会北海道談話会講演会, 2017/02/10, 国内.
74. Persulfide regulation of mitochondrial number and function, 口頭, Akaike T, The 2017 NO Gordon Research Conference (Venture, CA, USA), 2017/02/22, 国外.
75. 細菌から真核生物に至る種横断の新規システインパーサルフィド合成酵素の発見, 口頭, 井田智章, 赤池孝章, 第 90 回日本細菌学会総会, 2017/03/20, 国内.
76. 大腸菌におけるシステインパーサルフィド生成機構, ポスター, 井田智章, 居原秀, 守田匡伸, 笠松真吾, 松永哲郎, 西村明, 藤井重元, 澤智裕, 赤池孝章, 第 90 回日本細菌学会総会, 2017/03/19-21, 国内.
77. 細菌のイオウ呼吸はすべての生物種に保存されている: ほ乳類における新しいエネルギー代謝経路・イオウ呼吸の発見, ポスター, 赤池孝章, 井田智章, 松永哲郎, 守田匡伸, 笠松真吾, 西村明, 藤井重元, 居原秀, ジョンミンギョン, 赤司壮一郎, 澤智裕, 本橋ほづみ, 第 90 回日本細菌学会総会, 2017/03/19-21, 国内.
78. マクロファージにおけるヘリコバクター・シネディの持続感染の解析, ポスター, 藤井重元, 松永哲郎, 西村明, 井田智章, 澤智裕, 河村好章, 赤池孝章, 第 90 回日本細菌学会総会, 2017/03/19-21, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし