

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))
分担研究報告書

課題名 : 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発に関する研究
研究分担者名 : 加藤 明良
国立大学法人大分大学 医学部臨床薬理学講座・特任教授

研究要旨

昨年度に引き続き、山西グループが行った複数のインシリコ手法を用いた解析で治療標的蛋白質最上位に挙げられた受容体 X の *in vivo* における病態解析を実施した。また、アルカロイド様骨格をもつ Y34-1 ビオチン化体を用いた結合候補蛋白質の同定及び抗線維化活性を持つ Y34-1 を用いた作用機序の解析と IPF モデルマウスを用いた *in vivo* 活性評価を実施した。

A. 研究目的

山西グループの複数のインシリコ手法を用いた解析から見出された特発性肺線維症 (IPF) の創薬標的蛋白質候補である受容体 X に着目し、IPF モデルマウスである SFTPCI73T ノックインマウスを用いてアゴニスト/アンタゴニスト投与下での肺の炎症・線維化の増悪や抑制効果を調べ、IA 手法の”確からしさ”を検証する。また、抗線維化作用が検証できる実験プラットフォームの構築を目指す。具体的には、TGF- β シグナリングを抑制する低分子ツール化合物の探索とそのツール化合物を駆使した治療標的蛋白質の同定・作用機序の解明である。

B. 研究方法

1. 受容体 X アンタゴニストの肺線維症モデルマウスへの *in vivo* 投与実験

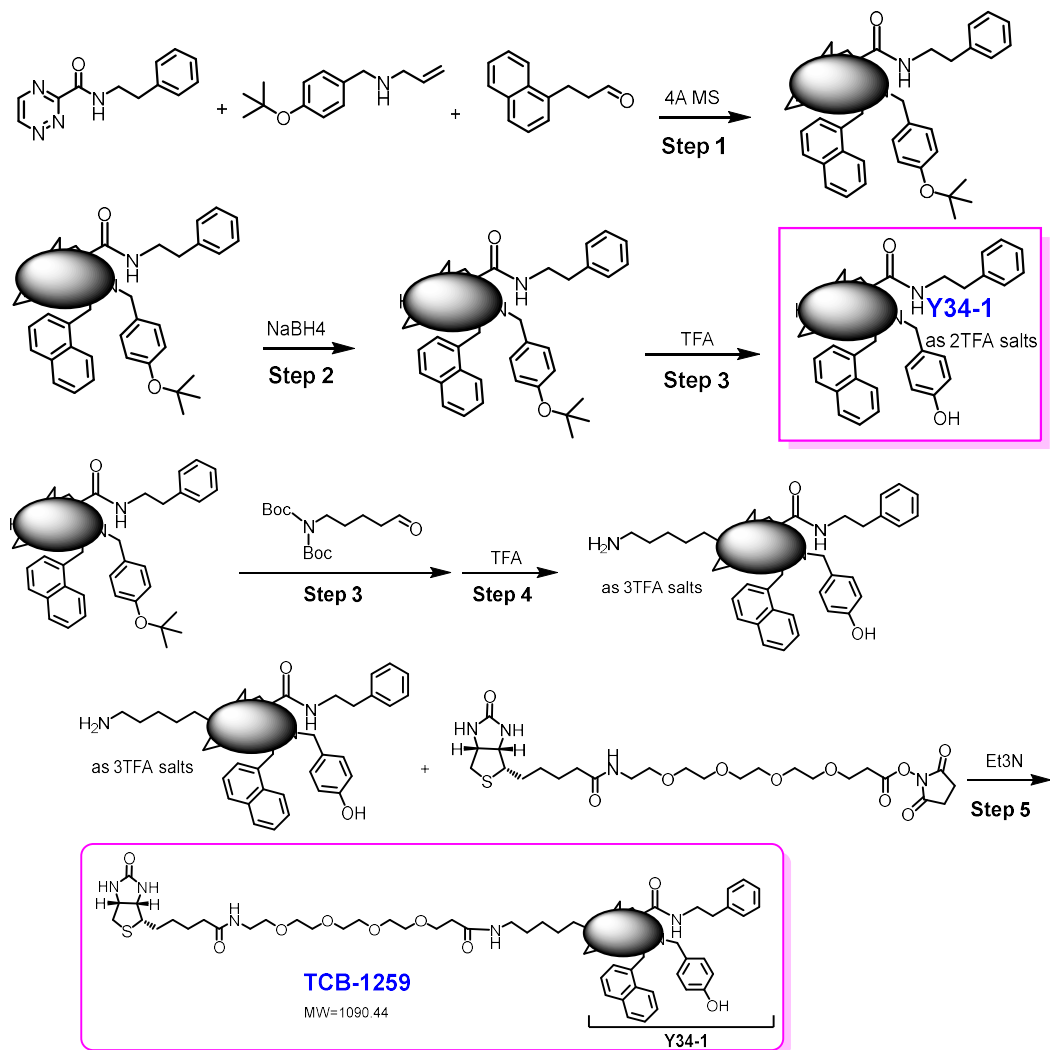
肺線維症を自然発症する SFTPC^{173T} ノックインマウスおよびブレオマイシン誘発肺線維症マウスに対して、受容体 X アンタゴニスト投与を行い、肺の炎症および線維化に対する影響を調べる。肺の炎症は、気管支肺胞洗浄液細胞数および肺病理炎症スコアを用いて、肺線維化の評価は Picro-Sirius Red 染色によるコラーゲン沈着面積定量および肺ホモジネートの可溶性コラーゲン濃度定量にて行う。さらには、受容体 X アゴニスト/アンタゴニスト投与後の経時的な体重変化および生存曲線の解析を行う。

2. ヒトの肺線維症サンプルをおよび肺線維症モデルマウスサンプル用いた受容体 X 発現の検討

ヒトの肺線維症サンプルとして「肺線維症の診断のために行われる胸腔鏡下肺生検組織」を用いる。対象として「原発性肺癌の治療のために切除された患者肺の正常部分肺組織」を用いる。いずれの肺組織も余剰部分を使用する。受容体 X 発現の解析方法として免疫染色法を用いる。手術肺組織の採取に関しては大分大学医学部附属病院の呼吸器外科と連携して行う準備が整っている。さらには、肺線維症モデルマウスの肺組織に対しても同様に免疫染色を行う。

3. Y34-1 及び Y34-1 ビオチン化体を用いた結合候補蛋白質の同定・作用機序の解明並びに IPF モデルマウスを用いた *in vivo* 抗線維化活性評価

標題の実験を遂行するために、Y34-1 及び Y34-1 のビオチン化体 (TCB-1259) の合成を行った。(下図)



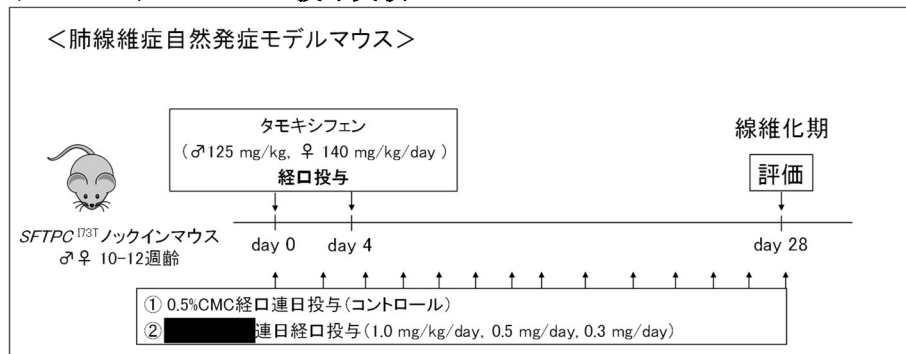
(倫理面への配慮)

研究内容に関しては既に大分大学の倫理委員会の承認を得ており、患者の同意を得た後に患者サンプルを使用する。

C. 研究結果

IA 手法の”確からしさ”の検証に関する研究結果

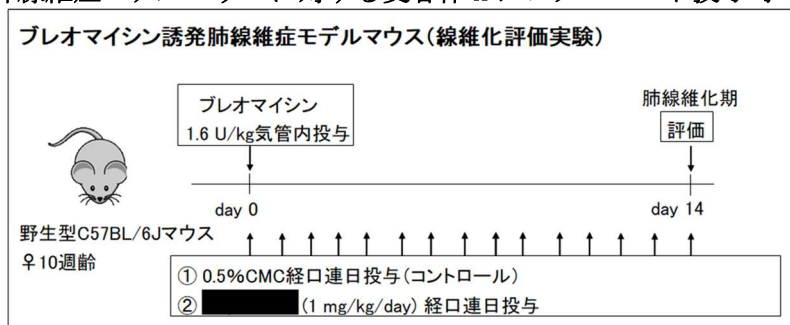
1. 受容体 X アンタゴニストの *in vivo* 投与実験



複数のインシリコ手法を用いた解析では、受容体 X アンタゴニストは肺線維化の発症を抑制している可能性が示唆されている。前年度、ブレオマイシン肺線維症モデルマウスに対する受容体 X アンタゴニスト投与は、肺線維化の抑制効果を有することを報告している。また、肺線維症を自然発症する SFTPC^{173T} ノックインマウスに対して、受容体 X アンタゴニストを 1 mg/kg/day 経口連日投与した場合は、day 28 までにほとんど死亡したため、同投与量では長期投与に対する忍容性がないと考えられた（前回報告分）。今回は、受容体

X アンタゴニストを 0.5 mg/kg/day、0.3 mg/kg/day へ減量して評価を行った。投与量を低下すると死亡率は徐々に減少したが、コントロール群と比較すると死亡率は依然高かった。0.3 mg/kg/day 投与時のマウス肺組織の可溶性コラーゲン濃度を測定したが、コントロール群と受容体 X アンタゴニスト群で有意差を認めなかった。

2. ブレオマイシン肺線維症モデルマウスに対する受容体 X アンタゴニスト投与時の GeneChip 解析



我々はブレオマイシン肺線維症モデルマウスに対する受容体 X アンタゴニスト投与が、肺の炎症と線維化を抑制することを報告した。今回は、項目 1 と同様の投与スケジュールで採取した肺の GeneChip 解析を行った。

変動遺伝子を抽出するための閾値を変更

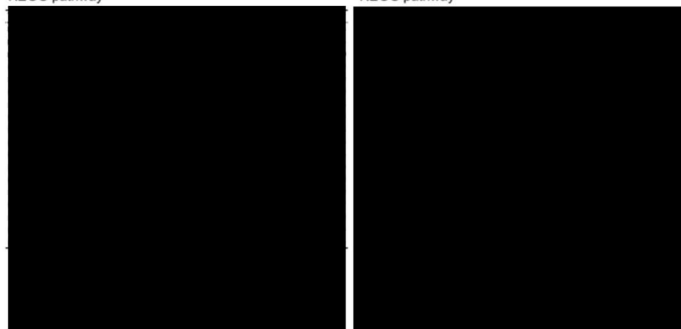
- ・コントロール：BLM投与後のCMC連日投与
 - ・処理：BLM投与後受容体Xアンタゴニスト連日投与
- ($|\log_2FC| \geq 0.5$)

発現増加遺伝子群 (92遺伝子) の機能

発現減少遺伝子群 (158遺伝子) の機能

KEGG pathway

KEGG pathway

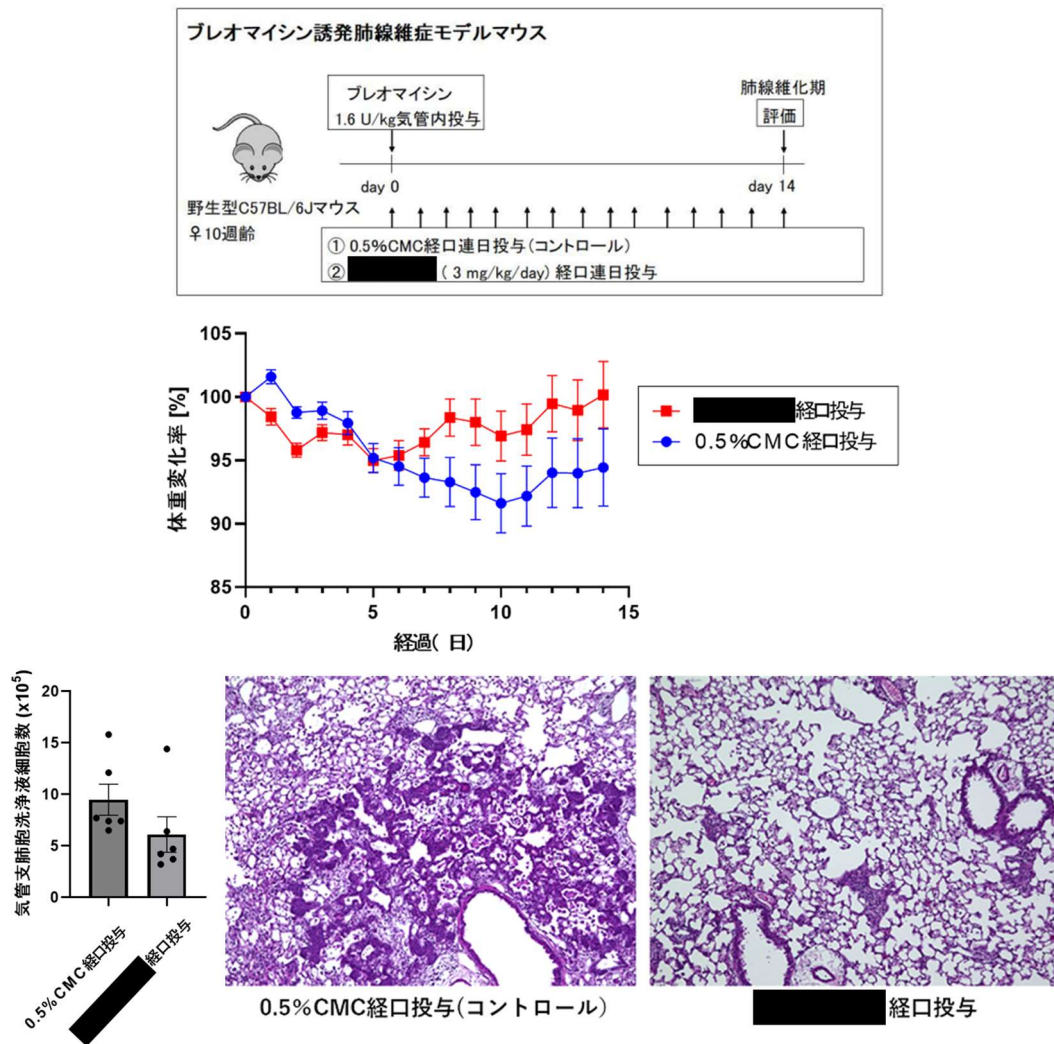


コントロールと比較して受容体 X アンタゴニスト投与肺の遺伝子発現解析では、炎症系パスウェイの抑制を認めた（上図）。以上のことから、受容体 X アンタゴニストが抗炎症作用により肺線維化を抑制する可能性が示唆された。

3. ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスを用いた受容体 X アンタゴニストの効果の検討

ブレオマイシン肺線維症モデルマウスに対して、項目 1 及び 2 と異なる受容体 X アンタゴニスト 3.0 mg/kg/day 連日投与を行い、線維化期である 2 週間後にマウスの肺病変を評価した（下図）。0.5%CMC 連日投与（コントロール）群と比較して、受容体 X アンタゴニスト投与群では経時的な体重減少が軽微であった（下図）。肺組織病変は、コントロール群と比較して、受容体 X アンタゴニスト投与群において、肺組織病変は軽微であった（下図）。気管支肺胞洗浄液細胞数は、コントロール群と比較して受容体 X アンタゴニスト投与群において低値である傾向を認めた（下図）。

受容体Xアンタゴニスト()投与実験

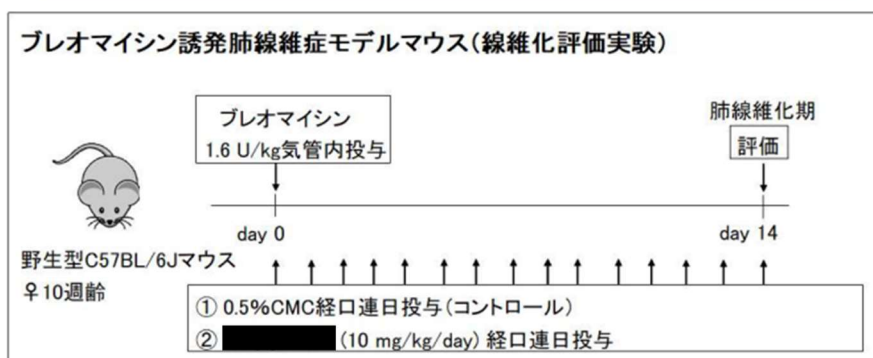


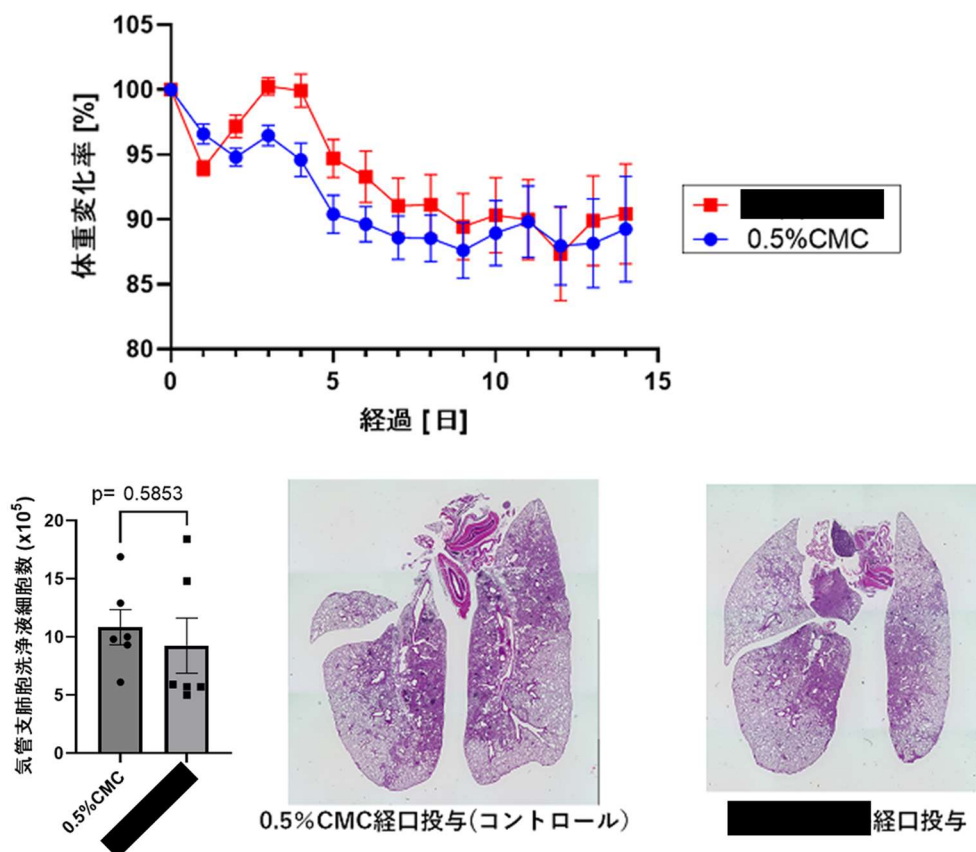
4. プレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスを用いた受容体Xアンタゴニストの効果の検討

以前のインシリコ予測では、受容体X部分的アゴニスト内服では肺線維症は発症の抑制作用が示唆されている。

プレオマイシン肺線維症モデルマウスに対して、受容体X部分的アゴニスト 10 mg/kg/day 連日投与を行い、線維化期である2週間後にマウスの肺病変を評価した。受容体X部分的アゴニスト投与群では、コントロールと比較して体重変化が軽微であったが(下図)、気管支肺胞洗浄液細胞数(下図)、肺組織病変(下図)は、コントロール群と受容体X部分的アゴニスト投与群の間で有意差を認めなかった。

受容体Xアンタゴニスト()投与実験

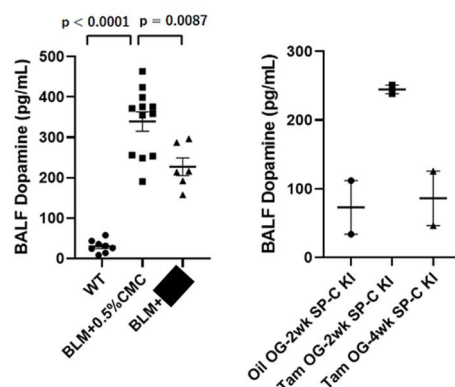




5. プレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスおよび SFTPCI73T ノックインマウスを用いた肺における受容体 X リガンド発現の検討

受容体 X リガンドの特発性肺線維症における発現は報告されていない。プレオマイシン肺線維症モデルマウス、及び肺線維症を自然発症する SFTPCI73T ノックインマウスの気管支肺胞洗浄液中受容体 X リガンド濃度を ELISA 法にて測定した。プレオマイシン肺線維症モデルマウスでは、前述の方法でモデル作成後、プレオマイシン気管内投与 2 週間後に採取した気管支肺胞洗浄液の上清を検体とした。10 週齢の SFTPCI73T ノックインマウスに対して、タモキシフェン 150 mg/kg を day 0 及び day4 に投与し、炎症期である 2 週間後と線維化期である 4 週間後に採取した気管支肺胞洗浄液上清を検体とした。気管支肺胞洗浄液中受容体 X リガンド濃度は、野生型 (WT、下図左側) と比較して、プレオマイシン気管内投与+0.5%CMC (コントロール) 経口投与群 (BLM+0.5%CMC、下図左側) において有意に高値 ($p < 0.0001$) あった。また、プレオマイシン気管内投与+受容体 X アンタゴニスト経口投与 (BLM+■、右図左側) において有意に気管支肺胞洗浄液中受容体 X リガンド濃度の有意な減少を認めた ($p = 0.0087$)。

気管支肺胞洗浄液中濃度



肺線維症を自然発症する SFTPCI73T ノックインマウスでは、オイル経口投与 2 週間後 (右図右側 Oil OG-2wk SP-C KI) と比較して、タモキシフェン経口投与 2 週間後 (右図右側 Tam OG-2wk SP-C KI) において気管支

肺胞洗浄液中受容体 X リガンド濃度は上昇し、タモキシフェン経口投与 4 週間後（上図右側 Tam OG-4wk SP-C KI）には低下する傾向を認めた（いずれの群も n=2 の予備実験のため、有意差検定は不可能）。

以上のことから、肺における受容体 X リガンド過剰状態が肺線維化病態に関与し、受容体 X アンタゴニストは受容体 X リガンドを減少させる作用が存在する可能性が示唆された。

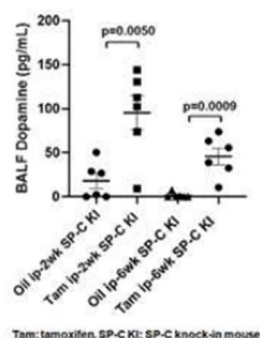
6. SFTPCI73T ノックインマウスを用いた肺における受容体 X リガンド発現の検討

タモキシフェンを経口投与ではなく、腹腔内投与を行った SFTPCI73T ノックインマウスにおいても追加の受容体 X リガンド濃度測定解析を行った。

8 週齢の SFTPCI73T ノックインマウスに対して、タモキシフェン 150 mg/kg を day 0 に腹腔内投与し、炎症期である 2 週間後と線維化期である 6 週間後に採取した気管支肺胞洗浄液上清を採取し、ELISA 法にて受容体 X リガンド濃度を測定した（下図）。タモキシフェン誘導性に肺線維症を自然発症する SFTPCI73T ノックインマウスでは、コントロール（Oil ip-2wk SP-KI）と比較して炎症期であるタモキシフェン投与 2 週間後に（Tam ip-2wk SP-KI）気管支肺胞洗浄液中受容体 X リガンド濃度は有意に上昇し、線維化期であるタモキシフェン投与 6 週間後（Tam ip-6wk SP-KI）においても、コントロール（Oil ip-6wk SP-KI）と比較すると有意に高値であった。

以上のことから、肺病巣局所での受容体 X リガンド過剰状態が肺線維症の病態に関与している可能性が示唆された。

気管支肺胞洗浄液中の受容体 X リガンド濃度

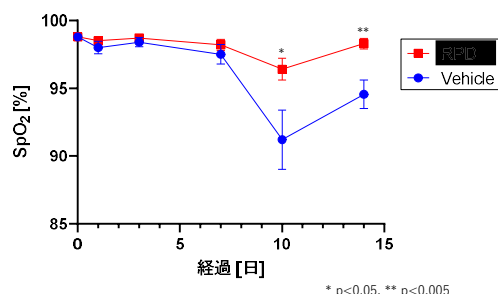


7. ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスに対する受容体 X アンタゴニスト投与による経皮的酸素飽和度の評価

ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスに対して受容体 X アンタゴニスト投与 (1.0 mg/kg/day) を行い、経時的な酸素飽和度の評価を行った。

Vehicle 群と比較して受容体 X アンタゴニスト投与群において、day 10 及び day 14 で有意な SpO₂ の上昇を認めた。（下図）

BLM誘発肺線維症モデルマウス

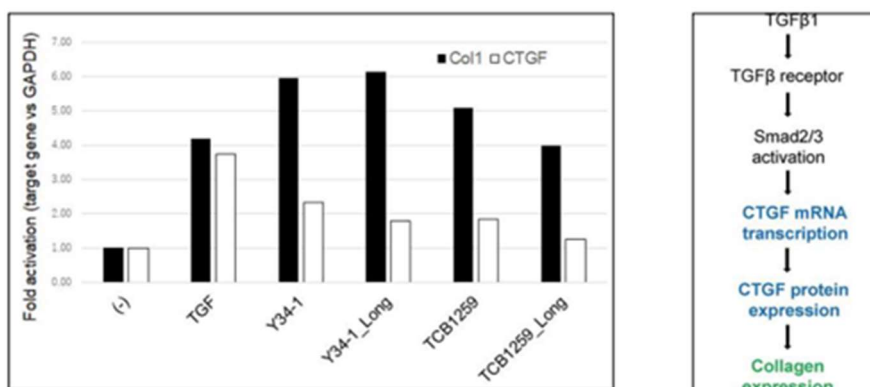


抗線維化作用が検証できる実験プラットフォームの構築に関する研究結果

1. TGF-β シグナルにおける Y34-1 の作用点の検討

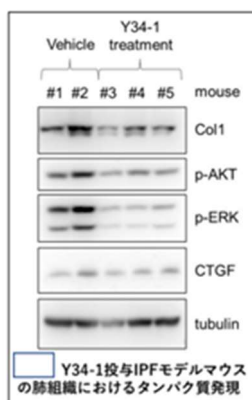
これまでの研究により Y34-1 は、TGF-β シグナルの抑制を見出している。さらに詳細な機序を検討するため、TGF-β により誘導される遺伝子の発現（TGF-β 添加後 12 時間まで）への Y34-1 の影響を検討した。その結果、TGF-β 添加で発現誘導される遺伝子の中で CTGF (Connective tissue growth factor, CNN2) の発現を

特異的に抑制することが判明した（下図）。CTGF は、多くの線維症や癌において治療標的となっている分子である（下図）。



2. IPF モデルマウスを用いた Y34-1 の有効性の検討

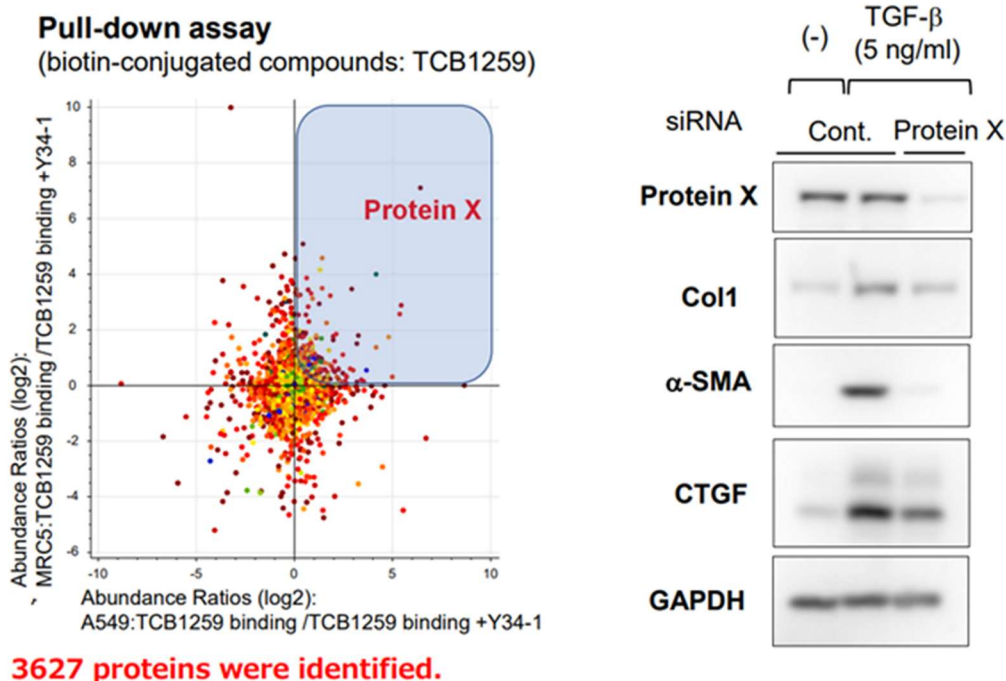
IPF モデルマウス（SFTPC 変異マウス）にタモキフェン投与2週間後より Y34-1 を7日間連日投与した。Y34-1 投与群（下図 #3~5）は対象群（下図 #1, 2）と比して、体重減少が顕著に抑制された。その中でも#2 マウスは#1 よりもより体重の減少が認められた。これらのマウスの肺組織を摘出し、細胞懸濁液を調製した。その懸濁液を対象に右図に示す抗体を用いてそれぞれのタンパク質の量を検討した。その結果、Y34-1 投与群では、collagen type1、リン酸化 ERK、リン酸化 AKT で顕著な抑制が認められた。CTGF についても、増悪しているマウスでは発現量が亢進しているのに対し、投与群では発現抑制傾向が認められた。



3. Y34-1 結合蛋白質の同定と TGF-β シグナリングへの関与

Y34-1 のビオチン体である TCB-1259 をストレプトアビジンビーズに固相化し2種類の細胞、A549 細胞（ヒト肺基底上皮腺癌細胞）、MRC5 細胞（ヒト胎児由来線維芽細胞）のライセート（細胞懸濁液）と混ぜ、ビーズに結合するタンパク質を質量分析により解析した。さらに、TCB-1259 固相化ビーズと細胞のライセート（細胞懸濁液）を混ぜる際に Y34-1 単体を添加し、結合蛋白質の kick-out 実験も併せて行った。左図の縦軸は MRC5 を用いた系での abundance 比、横軸は A549 を用いた系での abundance 比を表している。もし、Y34-1 で結合蛋白質を kick-out できれば分母の値が小さくなり結果的に abundance 比は大きくなる。一連の実験から 3627 個の蛋白質が同定され、その中から2つの細胞系で6程度の大きな値を示した ProteinX を Y34-1 に特異的に結合する蛋白質として同定することができた。

我々の知る限りでは、proteinX と TGF-β signaling の直接的な関与は報告されていない。そこで、TGF-β シグナリングへの Y34-1 結合候補蛋白質の寄与について検討を行った。RNA 干渉法（RNAi）により proteinX を枯渇させた A549 細胞を TGF-β で刺激し、それにより誘導される繊維化関連遺伝子の発現を評価した。その結果、Coll、α-SMA、CTGF の発現が抑制されることがわかった（下図）。



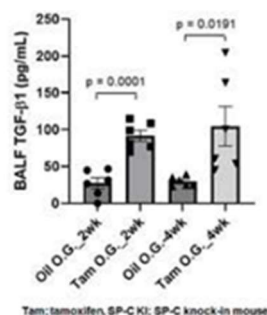
4. Y34-1 を用いた抗線維化抑制効果の in vivo 実験

4-1: SFTPCI73T ノックインマウスの気管支肺胞洗浄液中 TGF- β 1 濃度

タモキシフェン経口投与により変異型 SFTPC 発現誘導される IPF モデルマウスにおいて、気管支肺胞洗浄液中の TGF- β 1 濃度を ELISA 法にて測定した。タモキシフェン経口投与 2 週間後（炎症期）及び 4 週間後（線維化期）において、コントロール群と比較してそれぞれ有意に TGF- β 1 濃度は上昇していた（下図）。

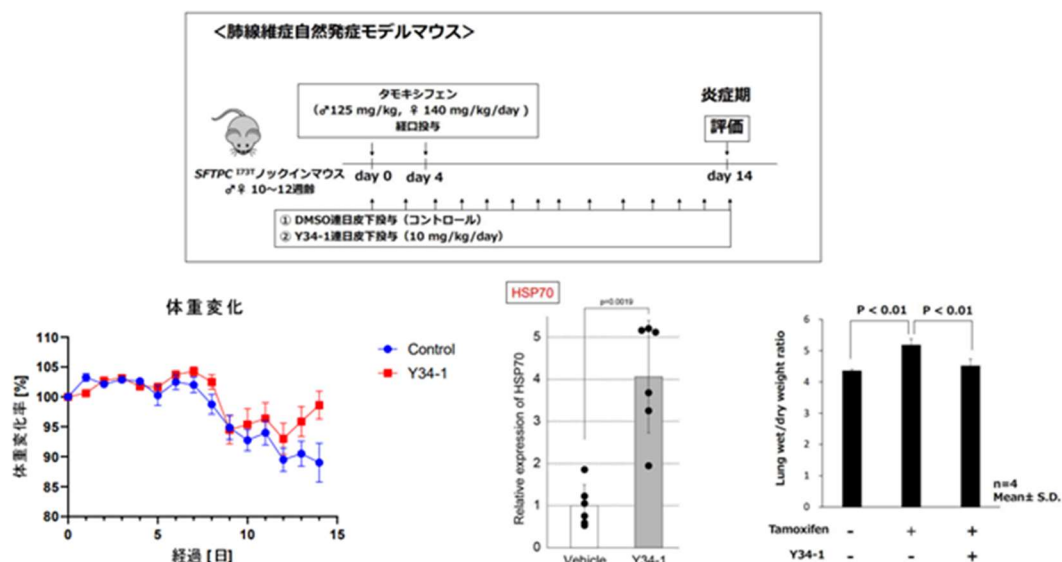
以上のことから、同モデルマウスでは肺病巣局所の TGF- β 1 は炎症期、線維化期に渡って上昇しており、TGF- β 1 パスウェイをターゲットとする Y34-1 の薬理学的作用を検討する実験モデルとして最適であると考えられた。

気管支肺胞洗浄液中の TGF- β 1 濃度



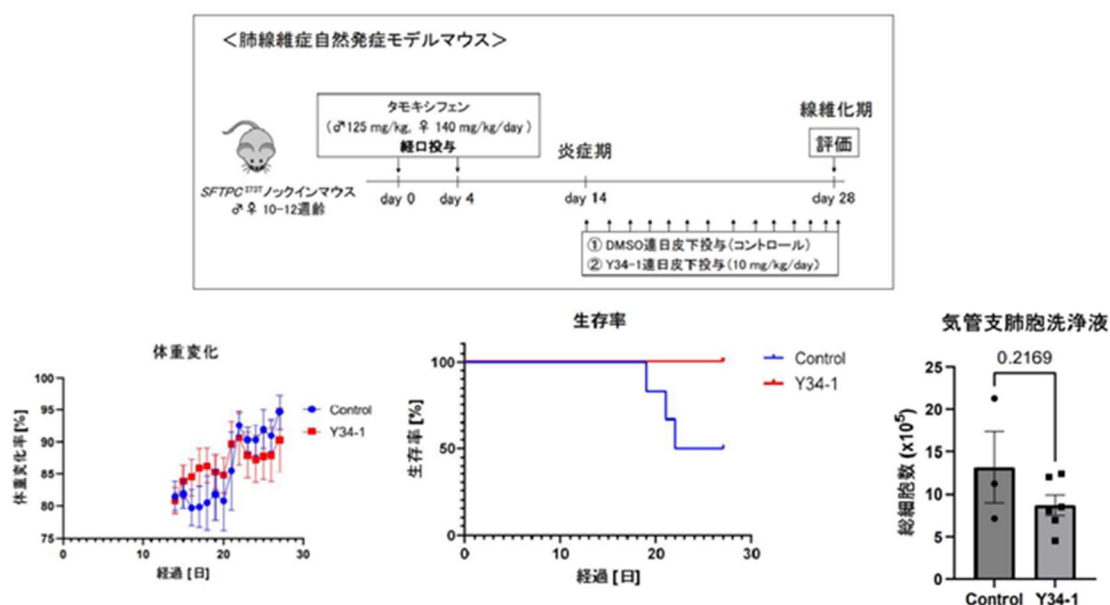
4-2: Y34-1 前半 2 週間投与実験 (10mg/kg/day 連日投与)

TGF- β 刺激下で α -SMA とタイプ I コラーゲンの産生を抑制することが既にわかっている Y34-1 を用いた線維化抑制効果を評価した。まずは、Y34-1 前半 2 週間投与実験を行い、炎症期の効果を調べた。肺線維症を自然発症する SFTPCI73T ノックイン IPF モデルマウスに対して、day 0 と day 4 にタモキシフェンを経口投与、10mg/kg/day の Y34-1 を day 0 から day 14 まで連日投与を行い、炎症期である day 14 にサクリファイした。体重変化率は、Y34-1 投与マウスの方が、コントロール群に比べ有意に小さいことがわかった。この実験を行った際に、炎症、血管新生、予後などに関わる 10 種類の遺伝子発現量をコントロール群と比較した結果、Y34-1 投与マウスでは、保護因子の 1 つである HSP70 の発現量が有意に上昇することがわかった。さらに、肺の wet/dry weight 比を測定したところタモキシフェンと Y34-1 投与群はタモキシフェンのみを投与した群に比べて優位に小さくなった。これらの結果から、Y34-1 が IPF 改善に有用な化合物であることが示唆された。



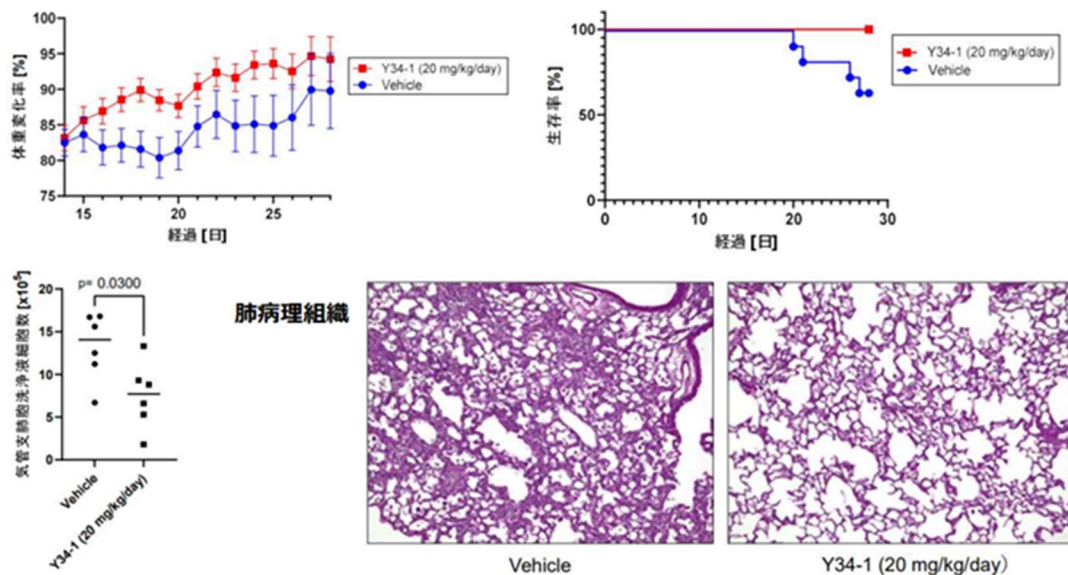
4-3: Y34-1 後半2週間投与実験 (Part-1; 10mg/kg/day 連日投与)

次に、Y34-1 後半2週間投与実験を行い、炎症期から線維化期の効果を調べた。前半同様、Y34-1 を10mg/kg/day で day 14 から day 28 まで連日皮下投与した。体重変化と気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞数に関してはコントロールと Y34-1 投与群で明確な差は見られなかった。これに対して、生存率には明らかな違いが見られた。コントロール群は、day28 までに50%が死亡したのに対して、Y-34-1 処理群では全例が生存した。このことから、Y34-1 は生存延長効果を有する可能性が示唆された。



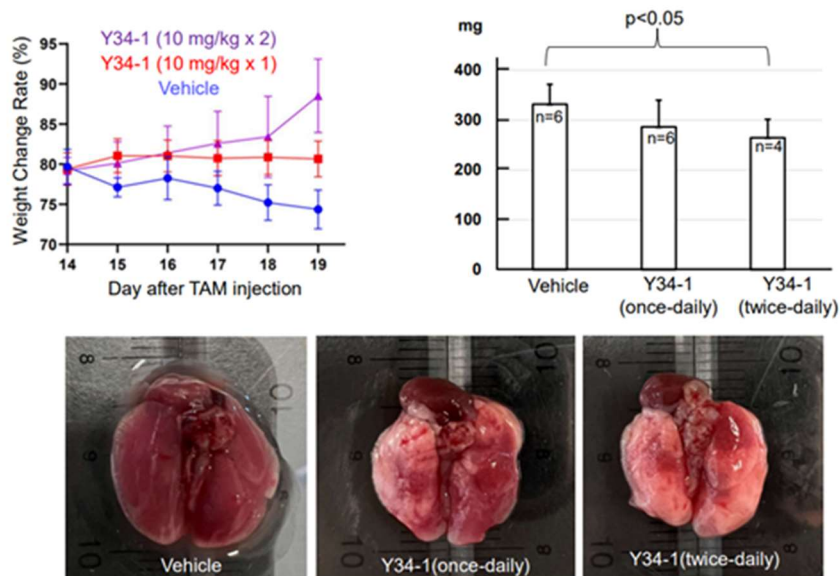
4-4: Y34-1 後半2週間投与実験 (Part-2; 20mg/kg/day 連日投与)

更に、後半2週間投与実験に関して、Y34-1 の投与量を Part1 の2倍に相当する20mg/kg/day に増やして実験を行った。体重の変化率は、Y34-1 投与群の方がコントロール群 Vehicle 群にくらべ明らかに変化率が小さいことがわかった。また、生存率においてもコントロール群では、day28 までに11匹中4匹が死亡したのに対して、Y-34-1 処理群では全例が生存した。また、気管支肺胞洗浄中の炎症細胞数はコントロール群 Vehicle 群に比べ Y34-1 20mg/kg/day 投与群では有意に減少することがわかった。さらに、肺の切片を HE 染色した写真をここに示します。コントロール群 Vehicle 群のマウスの肺組織では、肺胞壁（間質）への炎症細胞浸潤と壁が腫れて厚くなる肥厚が目立ったのに対し、Y34-1 投与マウスの肺組織では、それらの所見が顕著に軽減していた。以上のことから、Y34-1 は生存延長効果だけでなく、炎症の軽減効果も十分認められた。



4-5：炎症から線維化期における Y34-1 の投与効果

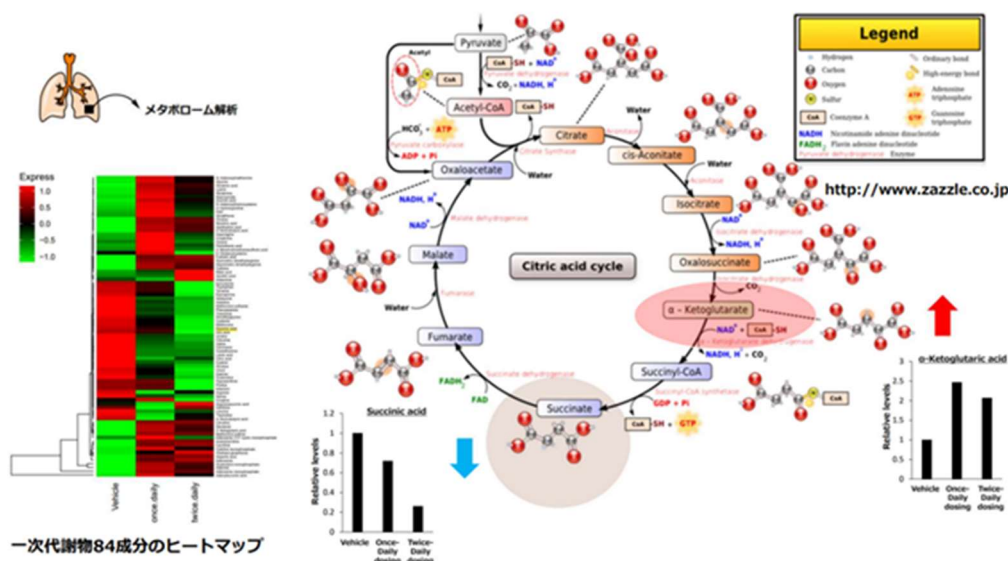
ここでは、IPF モデルマウスを用いた炎症期から線維化期における Y34-1 の投与効果についてさらに検証を行った。IPF モデルマウス (SFTPC 変異マウス) にタモキフェン投与後 14 日から 19 日の 6 日間 3 種類の方法で Y34-1 を連日投与しました。Y34-1 の半減時を考慮した 10mg/kg の 1 日 2 回投与、従来の 10mg/kg の 1 日 1 回投与、コントロール系 Vehicle 系で実験を行い、投与群と Vehicle 群で体重変化率が最大になった投与 6 日目にサクリファイしマウスの肺を摘出し、肺の湿重量を測定しました。その結果、体重変化率がプラスに最も大きい 1 日 2 回投与群が最も軽い肺重量を、体重変化率がマイナスに最も大きなコントロール群 Vehicle 群が最も重い肺重量を示し、群間で有意に差があることが分かりました。肺の外観に関しては、コントロール群 Vehicle 群においては赤色の変化を認めたが、Y34-1 投与群では投与量依存的に赤色変化の明らかな軽減が見られました。



4-6：IPF モデルマウスを用いた肺組織のメタボローム解析

最後にマウスより摘出した肺の切片を使ってメタボローム解析を行った。一次代謝物 84 成分のヒートマップを下図に示した。左からコントロール群 Vehicle 群、1 日 1 回投与群、1 日 2 回投与群です。非常に小さくて見えにくいので、コハク酸と α -グルタル酸については各マウス間での相対量の棒グラフを示した。その結果、Y34-1 投与 IPF モデルマウスでは Y34-1 未投与 IPF モデルマウスに比して有意にコハク酸量の低下が認められた。一方、 α -ケトグルタル酸の量は Y34-1 投与 IPF モデルマウスでは Y34-1 未投与 IPF モデルマウスに比べて増加していることがわかった。これら 2 つの分子は下図のクエン酸回路 TCA 回路の構成分子で

ある。コハク酸は GPR91 (G-protein Receptor91) を介して種々の組織で線維化に寄与していることが既に知られている。従って、コハク酸量の減少が、上述の in vivo 実験で確認された Y34-1 の炎症軽減に寄与していることが示唆される。



D. 考察

- IPF 臨床検体、及び IPF のマウスモデルを用いた検討から、IPF の肺病巣局所で受容体 X リガンド過剰状態があり、受容体 X は主に炎症細胞に発現し、さらには受容体 X アンタゴニストの in vivo 投与により、炎症性シグナルの抑制し、肺線維化を抑制することを明らかにしてきた。山西グループが行った複数のインシリコ手法を用いた解析における、受容体 X アンタゴニストを服用している患者における肺線維症の発症率が低いというデータからも、受容体 X アンタゴニストは肺線維症治療薬として応用できる可能性がある。検討した受容体 X アンタゴニストは、肺線維化抑制効果を有するものの、そのメカニズムに関しては不明な部分もあるため、今後明らかにしていく予定である。現在市販されている受容体 X アンタゴニストは抗精神病薬が多く、中枢神経移行性が高いものが多い。肺への移行性が高い受容体 X アンタゴニストの開発が進めば、より肺線維症抑制効果の高い薬剤になる可能性がある。
- IPF モデルマウスに対する Y34-1 後半投与では、明らかな体重減少抑制効果、肺病変の軽減効果、生存率の改善効果を認めた。当モデルマウスでは、病態の初期から後期に渡るまで TGF- β の過剰発現状態が続いており、in vitro での Y34-1 の薬理作用として肺線維芽細胞の TGF- β シグナリングの抑制効果が示されていることから、Y34-1 は in vitro でも TGF- β シグナリングに作用して、肺線維化を抑制している可能性が考えられる。
IPF モデルマウスに対する Y34-1 前半投与は、肺病変の軽減作用を有していた。このモデルの初期においては、肺胞上皮障害とそれに伴う炎症が惹起されている状態であり、肺線維芽細胞の浸潤・増生は乏しい状態である。故に、Y34-1 は肺線維芽細胞に対する作用のみでなく、肺胞上皮細胞保護効果、抗炎症効果などの作用機序も有する可能性がある。IPF モデルマウスに対する Y34-1 と既存の治療薬（ピルフェニドン、ニンテダニブ）の in vivo 投与による線維化抑制効果の比較を行うことにより、Y34-1 の優位性を示すことができれば、IPF に治療薬として応用する価値があることを証明できる。さらには、創薬のために Y34-1 の構造展開を行い、肺線維症治療薬としての薬理活性を上げることが望まれる。
- Y34-1 はミトコンドリアタンパク質を標的し、代謝サイクルの調節を介し、TGF β シグナリングなどの線維化および炎症シグナルを抑制することで肺線維化病態の改善することが考えられた。
- この作用機序の報告はなく、これまでにない新たな治療薬の開発の可能性を示している。
- 本研究のさらなる発展は、ミトコンドリアタンパク質の線維化病態の理解に資するのみならず、Y34-1 標的タンパク質を介した情報伝達経路を構成するタンパク質が肺線維症の新たな治療標的となる可能性が明らかになった。
- 他臓器においても同様な機序が機能しているのであれば、肺線維症のみならず他の臓器の線維症の治療標的として有用である。

E. 結論

- ブレオマイシン肺線維症モデルマウス、及び SFTPCI73T ノックインマウスを用いた肺における受容体 X リガンド発現の検討から、肺病巣局所での受容体 X リガンド過剰状態が肺線維症の病態に関与している可能性が示唆された。
- 2 種の受容体 X アンタゴニストで、ブレオマイシン肺線維症モデルマウス対し、肺病変を改善した。
- Y34-1 は、TGF- β 添加で発現誘導される遺伝子の中で CTGF (Connective tissue growth factor, CNN2) の発現を特異的に抑制することが判明した。
- TGF- β シグナリングを阻害する新規化合物 Y34-1 を独自のミニライブラリーから見出した。
- プロテオーム解析から、Protein X が Y34-1 の結合蛋白質として同定された。また、TGF- β シグナリングに関与する遺伝子発現は Protein X 枯渇細胞で抑制された。
- IPF モデルマウスへの Y34-1 投与により、体重減少率、生存率、BALF 中の炎症細胞数の有意な改善と炎症の軽減が認められた。
- 炎症から線維化期に於ける肺組織のメタボローム解析から、Y34-1 投与 IPF モデルマウスにおいて、コハク酸量が有意に減少することがわかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) A novel mRNA decay inhibitor abolishes pathophysiological cellular transition Daisuke Kami, Toshimasa Ishizaki, Akira Katoh, Hiroyuki Kouji, Satoshi Goto Cell Death Discovery (2022)8:278; <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01076-4>

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

出願番号： 特願 2022-170154

発明者： 加藤明良、石崎敏理、濡木真一、平山文博、山西芳裕、澤田隆介

発明の名称： 抗特発性肺線維症剤

出願人： （共同出願）国立大学法人 大分大学、国立大学法人 九州工業大学

出願日： 令和 4 年 10 月 24 日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし