

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09233

研究課題名(和文)炎症性閉塞性呼吸器疾患における難治化メカニズムに関する研究

研究課題名(英文)Study on the refractory mechanism in inflammatory obstructive lung disease

研究代表者

中山 勝敏(Nakayama, Katsutoshi)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40321989

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：COPDと喘息の難治化に関する疲労の評価目的で、唾液中HHV-6/-7価、血中SITH-1抗体価を検討した。COPD、喘息とも高ウイルス価の患者は3割を超え、特にHHV-7は症状重症度と関係していた。SITH-1抗体の陽性率はCOPD、喘息患者とも健康者に比し有意に高く、特に喘息患者でSITH-1抗体(+)は、症状、増悪に関与していた。また、COPD、喘息での術後肺合併症(PPC)リスクを検討した。リスク因子として、喘息では重喫煙と高重症度、COPDでは高齢、腹部また長時間手術が挙げられた。好酸球性喘息でのICS治療およびCOPDでの標準治療の導入は、PPC減少への寄与が示された。

研究成果の概要(英文)：To evaluate fatigue as a mechanism of COPD and asthma refractory, salivary HHV-6/-7 titer and blood SITH-1 Ab titer were examined. More than 30% of COPD or asthma patients showed high viral titer. Especially, the proportion of patients with high HHV-7 tended to increase with symptoms severity. In addition, the positive rate (%) of SITH-1 Ab was significantly higher in COPD or asthma patients than in healthy subjects. Furthermore, in asthmatic patients, SITH-1 Ab (+) was involved in symptom severity and exacerbation risk. We also examined the risk factors of postoperative pulmonary complications (PPC) in COPD or asthma patients. History of heavy smoking and high severity were associated with increased PPC risk in asthma. Aging, long operation or operation in abdomen were associated with PPC risk in COPD. Meanwhile, ICS therapy in eosinophilic asthma and introduction of standard therapy in COPD was shown to contribute to PPC reduction.

研究分野：医歯薬学

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 気管支喘息 難治化 ヒト ヘルペス ウイルス 抗SITH-1抗体 術後肺合併症 好酸球性副鼻腔炎

1. 研究開始当初の背景

炎症性閉塞性呼吸器疾患は慢性気道炎症を背景とした閉塞性換気障害を呈する呼吸器疾患であり、COPDと喘息が該当する。今回、その易増悪性(=難治化メカニズム)を解明するために、易疲労性に関して検討する。

易疲労性の新規バイオマーカーは慈恵医大近藤研究室との共同研究による。ヒトヘルペスウイルス属 HHV-6、HHV-7 は成人のほとんどにマクロファージや中枢神経系に潜伏感染している。近藤らは身体・精神的疲労により HHV-6/-7 の再活性化がおり、ウイルス粒子が唾液中に放出されることを見出した。さらに、HHV-6 再活性化時に嗅球の星状細胞で発現する同ウイルス由来蛋白 SITH-1 を同定し、これに対する血清抗体(SITH-1 抗体)測定法を開発した。マウス実験では、SITH-1 は高発現で Ca²⁺レベルを上昇させ、アポトーシスを誘導し、うつ状態を引き起こすことが示唆されている。SITH-1 抗体は中枢神経での SITH-1 蛋白発現を反映すると考えられ、人での検討により SITH-1 抗体陽性は健常者に対して、鬱や慢性疲労性症候群では有意に上昇しており(1.7% vs ~50%)、メンタルな異常との関連が示されている。

2. 研究の目的

- 1) COPD、喘息において、唾液中 HHV-6/-7 再活性化の程度と各疾患の病期重症度と症状スコア、鬱スコアとの関係の検討。
- 2) 特に喘息において、血中 SITH-1 抗体陽性と重症度(病期、症状スコア、鬱スコア)および予後(増悪リスク)との関係の検討。
- 3) COPD、喘息において、易増悪性がより顕在化する手術侵襲における、術後肺合併症(PPC)発症リスク要因の検討。

3. 研究の方法

当院外来通院中の喘息、COPD の患者で安定状態の人を対象とし、各種臨床評価(肺機能、うつスコア(BDI)、CAT、ACT、mMRC、喫煙係数)、疲労関連物質(唾液中 HHV-6/-7 DNA、血中 SITH-1 抗体)を検討した。各疾患と上記項目との関連を解析した。

上記過程において、特に喘息と疲労の指標やメンタル障害との関連が示唆されたため、さらに前向きにフォローし、増悪の発現を検討した。これにより SITH-1 抗体を含め各種要因と増悪の関係を解析した。

また、喘息、COPD における術後肺合併症(PPC)の研究については、当院 1 年間の手術を受けた COPD と喘息の患者における、PPC 発症とそのリスク因子に関して検討した。

4. 研究成果

1) COPD、喘息における、唾液中 HHV-6/-7 再活性化の程度と各疾患の重症度、症状スコアとの関係。

喘息 48 名、COPD 30 名を登録した。各患者の背景を表 1 に示す。

Variables	Asthma (n= 48)	COPD (n= 30)
Age, y	57.9 ± 15.0	69.3 ± 8.9
M/F, n	34/14	28/3
BMI, kg/m ²	23.2 ± 3.4	23.2 ± 3.4
Smoking Index, p x y	5.7 ± 11.6	56.2 ± 34.7
CAT, p	—	7.4 ± 6.5
ACT, p	22.2 ± 3.1	—
MRC, p	0.8 ± 0.9	1.4 ± 0.9

表1. 患者背景

喘息における HHV-6/-7 の再活性化率と重症度および症状スコアの関係を図 1、2 に示す。

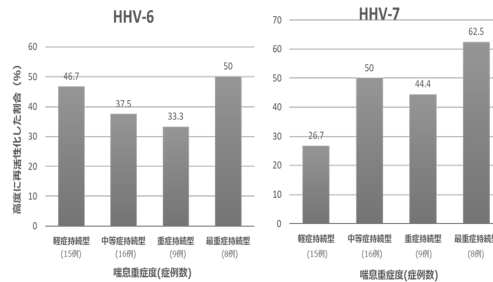


図1. 喘息重症度とHHV-6/-7再活性化

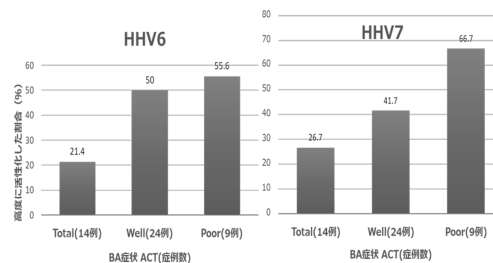


図2. 喘息症状スコア(ACT)とHHV-6/-7再活性化

喘息重症度とウイルス再活性化は、HHV-6/-7 とともに明確な関連は認められなかった。HHV-6/-7 は症状が重い(ACT 高値)ほど高度のウイルス再活性化を示す患者が増加する印象がある。HHV-7 でその傾向はより明瞭に認められた。

一方、COPD における HHV-6/-7 の再活性化率と重症度および症状スコアの関係を図 3、4 に示す。

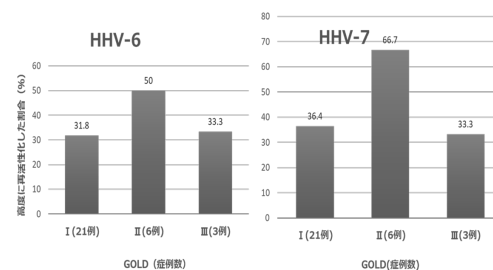


図3. COPD重症度(GOLD)とHHV-6/-7再活性化

COPD 重症度とウイルス再活性化は、HHV-6/-7 とともに明確な関連は認められなかったが、症状スコア(CAT)については HHV-7 では CAT が高い(自覚症状が悪い)群で高度のウイルス再活性化を示す患者が多い傾向が認められた。

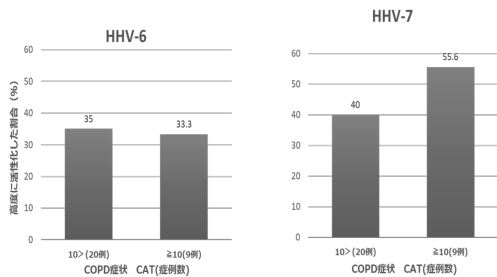


図4. COPD症状スコア(CAT)とHHV-6/7再活性化

喘息、COPD いずれにおいても 30%以上の患者で HHV-6/7 は高度に再活性化しており、特に HHV-7 については症状が重度であるほどウイルス再活性化の割合が高い傾向が明瞭であった。

また、喘息、COPD での鬱スコアと SITH-1 抗体陽性の割合を検討してみると、鬱スコア

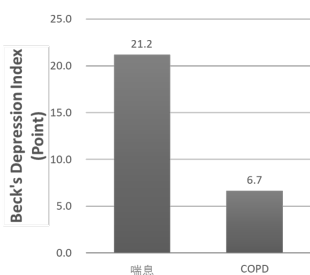


図5. COPDと喘息における鬱スケール

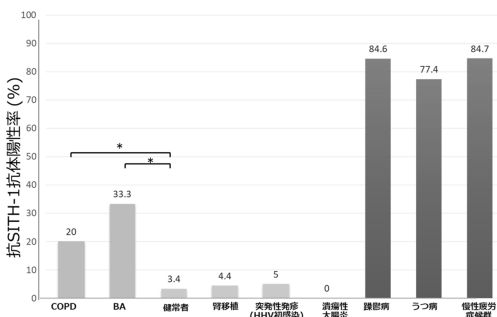


図6. 各種疾患における抗SITH-1抗体陽性率

も SITH-1 陽性率も COPD に比して喘息で有意に高かった(図 5、6)。SITH-1 は嗅球での HHV-6 潜伏感染の再活性化により発現し、気分障害や鬱と関係する。一方、喘息では抗 SITH-1 抗体高値の患者が中等度存在し、実際に鬱スコアは喘息で高かった。気分障害や抑鬱と喘息の症状・増悪リスクは関連が報告されている。そこで次に SITH-1 に関する検討を喘息患者に関して行った。

2) 喘息における、血中 SITH-1 抗体陽性と各疾患の重症度(病期、症状スコア、鬱スコア)および予後(増悪リスク)との関係。

前述の通り、特に喘息において喘息患者における SITH-1 抗体陽性と BDI(鬱スコア)、病期、症状、増悪との関連について検討した。さらに喘息患者における抗 SITH-1 抗体陽性化の要因を検討した。

まず、喘息における SITH-1 抗体陽性と病態や予後との関連を検討した(表 2)。SITH-1 抗体陽性化は、症状スコア(ACT)と有意に関係し[OR(CI)=9.2 (1.4-61.1)、p=0.033]、増悪リスクとも有意な関係を示した[OR(CI)=

3.7 (1.0-13.7)、p = 0.0089](表 2)。

一方、有意ではなかったが、SITH-1 抗体陽性化と BDI(鬱スコア)や重症度においても悪化の傾向が認められた。

Variable	Condition	anti-SITH-1 Ab		P	OR(95%CI)
		positive (n= 14)	negative (n= 30)		
BDI	Normal	10 (71.4%)	26 (86.7%)	0.24	0.38(0.08-1.8)
	any Depressive	4 (28.6%)	4 (13.3%)		
Stage	Step1/ 2	7 (50.0%)	21 (70.0%)	0.20	0.43(0.1-1.6)
	Step3/ 4	7 (50.0%)	9 (30.0%)		
ACT	Well/ Poor control	13 (92.9%)	17 (58.6%)	0.033	9.2 (1.4-61.1)
	Total control	1 (7.1%)	12 (41.4%)		
Exacerbation	Y	7 (50.0%)	4 (13.3%)	0.0089	3.7 (1.0-13.7)
	N	7 (50.0%)	26 (86.7%)		

表2. 喘息におけるSITH-1抗体陽性と病態や予後との関連

ACT(症状スコア)と増悪は症状の不安定性を表す同系統の予後といえる。そこで、特に増悪リスクをターゲットとし、これに対する SITH-1 抗体陽性の関与を多変量解析にて検討した(表 3)。上部が単変量、下部が多変量解析(ロジスティック解析)を示す。

増悪に関する単変量解析において、喘息重

Variable	Pt with < 1.0 Ex/y (n=33)	Pt with ≥1.0 Ex/y (n=11)	Univariate P-value	Multivariate analysis OR (95% CI) P-value
Univariate analysis				
Age, y	57.3 ± 15.7	58.36 ± 13.7	0.837*	
Male gender, n (%)	23 (67.6%)	7 (63.6%)	>0.999**	
Asthma Steps-1/2/3/4, n (%)	15(13)/3(7)(44.2)(38.2)(8.8%)	0(2)/4(5)(0.0)(18.2)(36.4)(45.5%)	0.001*	
anti-SITH-1 Ab positive, n (%)	7(21.2%)	7(63.6%)	0.0089*	
BDI score, point	6.1 ± 5.5	9.0 ± 7.1	0.165*	
Multivariate analysis**				
Age >60y			1.99 (0.21-18.6)	0.55
Male gender			0.99 (0.10-8.42)	0.95
Asthma Steps-3 or 4			37.7 (3.0-475.0)	0.005
anti-SITH-1 Ab positive			12.7 (1.3-129.2)	0.032
BDI score >10p			1.36 (0.12-15.2)	0.80

表3. 喘息におけるSITH-1抗体陽性と病態や予後との関連

症度(Step)と SITH-1 抗体陽性が有意な関係を示した。さらに、年齢、性別、喘息重症度(Step)、抗 SITH-1 抗体陽性、BDI スコア高値による多変量解析では、やはり喘息重症度と抗 SITH-1 抗体陽性のみが有意な関連を示した[各、OR(CI)= 37.7 (3.0-475.0)、p=0.013 ; 12.7 (1.3-129.2)、p=0.032]。SITH-1 抗体陽性化は予後予測に関わる重要な因子である可能性が示唆された。

そこで SITH-1 抗体陽性化に関わる因子の検討を行った(表 4)。

単変量解析

Variable	Condition	anti-SITH-1 Ab		P	OR(95%CI)
		positive (n= 14)	negative (n= 30)		
Age, y		58.3 ± 16.1	57.9 ± 14.4	0.94	
Sex	M/F	8/6	22/8	0.28	0.48(0.13-1.8)
BMI, kg/m ²		22.5 ± 3.4	23.3 ± 3.4	0.47	
Eosinophilic sinusitis	positive	5 (35.7%)	2 (6.7%)	0.025	7.8(1.5-40.0)
	negative	9 (64.3%)	28 (93.3%)		

多変量解析(年齢、性別、好酸球性副鼻腔炎による)

Variable	Condition	P	OR(95%CI)
Eosinophilic sinusitis	positive	0.013	16.6(1.8-152.7)

表4. SITH-1抗体陽性化の要因の検討

年齢、性別、BMI、好酸球性副鼻腔炎の有無に関して単変量解析を行った。その結果、好酸球性副鼻腔炎が有意な関係を示した[OR(CI)= 7.8(1.5-40.0)、p= 0.025]。さらに、年齢、性別、好酸球性副鼻腔炎による多変量解析では、やはり好酸球性副鼻腔炎のみが有意な関連を示した[OR(CI)= 16.6(1.8-152.7)、p= 0.013]。好酸球性副鼻腔炎では鼻腔の上部嗅球の近傍に大きなポリープ(鼻茸)ができることが多く、嗅覚障害がほぼ必発である。SITH-1 は HHV-6 が嗅球に潜伏感染しそこに発現する。こうしたロケーションの近接関係は今回の解析結果のメカニズムに関係があるのかもしれない。

結論として、喘息患者において、唾液中の

過剰 HHV-7 DNA を有する患者の割合(%)は症状の重症度に応じて増加する傾向があった。また、抗 SITH-1 抗体の陽性率(%)は、健康者に比して喘息患者では有意に高かった。さらに、喘息患者では、抗 SITH-1 抗体(+)は、症状、増悪に關与する可能性があることが示唆された。

3) COPD、喘息において、易増悪性がより顕在化する手術侵襲における、術後肺合併症(PPC)発症リスク要因の検討。

COPD、喘息において術後肺合併症(PPC)は重要な医療課題である。これは、手術侵襲下における易増悪性(=難治化メカニズム)の発現と考えられる。PPC の定義は、術後 1W 以内に発症し治療介入を必要とした気道攣縮、無気肺、肺炎、遷延性呼吸不全とした。近年、喘息・COPD の安定期の管理は吸入療法を中心に大きく進歩しており、それを踏まえた上での PPC リスク解析は報告が無い。その意味でも本研究は極めて重要である。

対象は、2014 年 4 月~2015 年 3 月に、大学病院で白内障以外の非肺手術を受けた成人患者延べ 9,108 名をスクリーニングし、喘息 257 名、COPD 89 名を抽出した。PPC のリスク要因分析のため、喘息・COPD の生理学的背景、外科的要因および周術期特異的治療法を遡及的に評価した。

	asthma (n = 257)	COPD (n = 89)
gender, male / female	111 / 146	75 / 14
age, years(range)	53.8 ± 16.0 (20-88)	70.6 ± 8.3 (49-89)
BMI, kg/m ²	23.3 ± 4.5	23.0 ± 23.0
Smoking index, pack-years	9.4 ± 16.7	47.7 ± 33.6
(never/former/current)	(130 / 104 / 23)	(3 / 61 / 25)
%VC, %	110.5 ± 18.2	104.1 ± 20.5
FEV ₁ /FVC, %	70.5 ± 12.2	59.3 ± 7.7
%FEV ₁ , %	91.7 ± 19.6	84.5 ± 21.1
GINA STEP, 1/2/3/4/5	67 / 58 / 94 / 34 / 4	NA
CS (+), n ₁ /n ₂ /n ₃ /n ₄ /n ₅	25 / 19 / 60 / 25 / 4	NA
GOLD stage, 1/2/3/4	NA	47 / 35 / 6 / 1

表 1. 対象患者背景

PPC	asthma patients (n = 257)	COPD patients (n = 89)
Total patients with PPC	22 (8.6)	7 (7.9)
Bronchospasm	18 (7.0)	0 (0.0)
Pneumonia/atelectasis	4 (1.6)	7 (7.9)
Respiratory failure ^a	2 ^b (0.8)	1 ^b (1.1)

Data are presented as n (%)

^aAll patients complicated with respiratory failure had pneumonia and/or atelectasis

^bOne patient in each group required mechanical ventilation

表 2. 発症 PPC の内訳

PPC は喘息で 22 例、COPD で 7 例が発症した。喘息、COPD それぞれについて、PPC 発症リスクをロジスティック多変量解析にて検討した。リスク要因候補としては、年齢・性別の他、単変量解析にて P<0.02 を示した項目を解析に入れた。

その結果、喘息患者では喫煙指数 20 P-Y、末血 Eo 数 200、重症度 STEP 3 が PPC と有意に關連していた[OR (CI)= 5.4 (1.4-

20.8); 0.31 (0.11- 0.84); 3.2 (1.04- 9.9)]。一方、COPD では、年齢、COPD 治療導入、上腹部手術、手術時間 5h が PPC と有意に關連していた[OR (CI)= 1.18 (1.00- 1.40), 0.09 (0.01- 0.81), 21.2 (1.3- 349), 9.5 (1.2- 77.4)]。

	Variables	OR(95%CI)	p-value
asthma	Smoking index ≥20 pack-years	5.4 (1.4-20.8)	0.014
	Eosinophil ≥200/mm ³	0.31 (0.11-0.84)	0.021
	GINA STEP ≥3	3.2 (1.04-9.9)	0.043
COPD	age, years	1.18 (1.00-1.40)	0.046
	COPD treatments, yes	0.09 (0.01-0.81)	0.032
	Upper abdominal surgery, yes	21.2 (1.3-349)	0.033
	Operation time ≥5 h	9.5 (1.2-77.4)	0.035

表 3. 喘息、COPD における PPC リスク因子 (多変量解析)

結論として、PPC の危険因子として、喘息では、重喫煙と高重症度、COPD では、高齢、腹部また長時間手術があげられた。一方、好酸球性喘息での ICS 治療および COPD での治療の導入は、PPC 減少に寄与する可能性が示され、安定期の管理治療の進歩が、PPC 発症を有意に抑制することが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 29 件)

英文(すべて査読有)

1. Numata T, Nakayama K, et al. (2/19= 19 人中 2 番目) Risk factors of postoperative pulmonary complications in patients with asthma and COPD. BMC Pulm Med. 2018; 18: -. doi: 10.1186/s12890-017-0570-8
2. Yoshii Y, Nakayama K, et al. (14/16) Detection of pathogens by real-time PCR in adult patients with acute exacerbation of bronchial asthma. BMC Pulm Med. 2017; 17: -.doi: 10.1186/s12890-017-0494-3
3. Hara H, Nakayama K, et al. (6/6) Macroscopic inflammatory tracheal and endobronchial nodules in Sjogren's syndrome. Thorax. 2017; 72: 864-5. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209390
4. Tsubouchi K, Nakayama K, et al. (27/28) Azithromycin attenuates myofibroblast differentiation and lung fibrosis development through proteasomal degradation of NOX4. Autophagy. 2017; 13: 1420-34. doi: 10.1080/15548627.2017.1328348
5. Kurita Y, Nakayama K, et al. (26/27) Pirfenidone inhibits myofibroblast differentiation and lung fibrosis development during insufficient mitophagy. Respir Res 2017; 18: -. doi: 10.1186/s12931-017-0600-3

6. Hashimoto M, Nakayama K, et al. (18/19) Mild Lung Tuberculosis in a Patient Suffering from Status Epilepticus Caused by the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone (SIADH). *Intern Med.* 2017; 56: 429-33. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7224.
 7. Horikiri T, Nakayama K, et al. (17/23) Increased levels of prostaglandin E-major urinary metabolite (PGE-MUM) in chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2017; 122: 43-50. doi: 10.1016/j.rmed.2016.11.017.
 8. Kuwano K, Nakayama K, et al. (8/8) Cellular senescence and autophagy in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Respir Investig.* 2016; 54: 397-406. doi: 10.1016/j.resinv.2016.03.010.
 9. Sato N, Nakayama K, et al. (23/25) Metformin attenuates lung fibrosis development via NOX4 suppression. *Respir Res.* 2016; 17: -. doi: 10.1186/s12931-016-0420-x.
 10. Yoshii Y, Nakayama K, et al. (19/21) Identification of pathogens by comprehensive real-time PCR versus conventional methods in community-acquired pneumonia in Japanese adults. *Infect Dis (Lond).* 2016; 48: 782-8. doi: 10.1080/23744235.2016.1193788.
 11. Kobayashi K, Nakayama K, et al. (27/28) Involvement of PARK2-mediated mitophagy in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis. *J Immunol.* 2016; 197: 504-16. doi: 10.4049/jimmunol.1600265.
 12. Shimizu K, Nakayama K, et al. (21/23 人) Pathogens in COPD exacerbations identified by comprehensive real-time PCR plus older methods. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 2009-16. doi: 10.2147/COPD.S82752.
 13. Numata T, Nakayama K, et al. (6/7) Clinical efficacy of anti-glycopeptidolipid-core IgA test for diagnosing *Mycobacterium avium* complex infection in lung. *Respirology.* 2015; 20: 1277-81. doi: 10.1111/resp.12640.
 14. Kaneko Y, Nakayama K, et al. (2/12) Relation between recurrence of tuberculosis and transitional changes in IFN- γ release assays. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191: 480-3. doi: 10.1164/rccm.201409-1590LE.
 15. Ito S, Nakayama K, et al. (20/21) PARK2-mediated mitophagy is involved in regulation of HBEC senescence in COPD pathogenesis. *Autophagy.* 2015; 11: 547-59. doi: 10.1080/15548627.2015.1017190.
 16. Numata T, Nakayama K, et al. (2/19) A case of pulmonary lymphangiomyomatosis complicated with uterine and retroperitoneal tumors. *Respir Med Case Rep.* 2015; 15: 71-6. doi: 10.1016/j.rmcr.2015.02.001.
- 邦文(“ 査読有 ” 標記以外は査読無し)
17. 中山勝敏.【特集 高齢者の誤嚥・肺炎予防 up-to date】免疫と高齢者肺炎. *Geriatric Medicine* 2017; 55: 1201-5.
 18. 沼田尊功, 中山勝敏, 他. (6/7) 当院における肺感染症の臨床的検討. (査読無) *Kekkaku* 2017; 92: 587-93.
 19. 中山勝敏. 喘息と COPD について. *慈恵医大生涯学習シリーズ* 2017; 51: 4-5.
 20. 小林賢司, 中山勝敏, 他. (4/14) PARK2 誘導性ミトファジーによる特発性肺線維症病態の制御. *分子呼吸器病* 2017; 21: 107-11.
 21. 山谷 睦雄, 中山勝敏, 他. (6/7) 日本呼吸器学会における呼吸器内科医師増加活動の検証. *日本医師会雑誌* 2016; 144: 2105-11.
 22. 桑野和善, 中山勝敏, 他. (12/12) 肺線維症発症に関する遺伝子解析. *Respiratory Medical Research* 2016; 4: 31-5.
 23. 桑野和善, 中山勝敏, 他. (9/9) 加齢と呼吸器疾患 - 細胞老化を中心に -. *東京慈恵会医科大学雑誌*. 2016; 131: 33-9.
 24. 中山勝敏. 実地医家にとっての喘息と COPD の合併 (asthma-COPD overlap syndrome: ACOS). *Clinical Respiration* 2016; 2: 14-7.
 25. 伊藤 三郎, 中山勝敏, 他. (16/17) PINK1-PARK2 誘導性ミトファジーによる喫煙刺激気道上皮細胞老化の制御. *分子呼吸器病学*. 2016; 20: 107-10.
 26. 矢部 真紗美, 中山勝敏, 他. (5/6) 敗血症性ショック、急性呼吸不全を合併したアシネトバクター超重症市中肺炎の 1 救命例. *日本呼吸器学会誌 (査読有)* 2015; 4: 313-8.
 27. 金子由美, 中山勝敏, 他. (3/4) 中等症/重症の COPD 患者に対するブデソニド/ホルモテロール配合薬の上乗せあるいは変更が有効であった 3 症例の経験. *呼吸 (査読有)* 2015; 33: 1162-6.
 28. 高坂直樹, 中山勝敏, 他. (12/13) SIRT6 によるオートファジー制御と気道上皮細胞老化. *分子呼吸器病学* 2015; 19: 112-4.
 29. 荒屋潤, 中山勝敏, 他. (4/) SIRT6 によるオートファジー制御と気道上皮細胞老化. *呼吸* 2015; 34: 104-13.
- 〔学会発表〕(計 18 件)
- 国際学会
1. Saito N, Nakayama K, et al. (22/23)

- Role of lamin B1 in COPD pathogenesis. ERS International Congress 2017. Milan, Sept 2017.
2. Sato N, Nakayama K, et al. (14/16) PARK2-regulated mitophagy in COPD pathogenesis. ERS International Congress 2017. Milan, Sept 2017.
 3. Tsubouchi K, Nakayama K, et al. (12/14) Azithromycin-mediated CHIP regulation promotes proteasomal degradation of NOX4. ERS International Congress 2017. Milan, Sept 2017.
 4. Yoshida M, Nakayama K, et al. (12/13) Involvement ferroptosis in COPD pathogenesis. ERS International Congress 2017. Milan, Sept 2017.
 5. Kaneko K, Nakayama K, et al. (2/20) Evaluation of fatigue state with virus-related novel biomarkers in obstructive lung diseases. ERS International Congress 2016. London, Sept 2016.
 6. Numata T, Nakayama K, et al. (2/18) Risk factors of postoperative pulmonary complications in bronchial asthma and COPD patients. ERS International Congress 2016. London, Sept 2016.
 7. Yoshida M, Nakayama K, et al. (13/14) Involvement of ferroptosis in COPD pathogenesis. ERS International Congress 2016. London, Sept 2016.
 8. Kurita Y, Nakayama K, et al. (12/13) Pirfenidone attenuates myofibroblast differentiation during insufficient mitophagy. ERS International Congress 2016. London, Sept 2016.
 9. Tsubouchi K, Nakayama K, et al. (13/14) Azithromycin suppresses TGF- β -induced myofibroblast differentiation by promoting proteasomal degradation of NOX4. ATS 2016 International Conference. San Francisco. May 2016.
 10. Kobayashi K, Nakayama K, et al. (19/20) Involvement of PARK2-mediated mitophagy in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis. ATS 2016 International Conference. San Francisco. May 2016.
 11. Saito N, Nakayama K, et al. (22/23) Involvement of Lamin B1 in COPD pathogenesis. ATS 2016 International Conference. San Francisco. May 2016.
 12. Sato N, Nakayama K, et al. (14/16) Metformin suppresses myofibroblast differentiation by inhibition of Nox4-mediated Smad signaling. ATS 2016 International Conference. San Francisco. May 2016.
 13. Yoshida M, Nakayama K, et al. (17/19) Metformin suppresses lung fibrosis development by modulating TGF- β -induced myofibroblast differentiation. ATS 2015 International Conference. Denver. May 2015.
 14. Kobayashi K, Nakayama K, et al. (17/19) Involvement of platelet-derived growth factor signaling in mitophagic regulation of myofibroblast differentiation. ATS 2015 International Conference. Denver. May 2015.
 15. Ito S, Nakayama K, et al. (19/20) Lamin B1 in COPD pathogenesis. ATS 2015 International Conference. Denver. May 2015.
 16. Kaneko Y, Nakayama K, et al. (2/18) Study on the status of fatigue among COPD, asthma and ACOS. ATS 2015 International Conference. Denver. May 2015.
 17. Hara H, Nakayama K, et al. (19/21) Clinical importance of measuring prostaglandin E-major urinary metabolite (PGE-MUM) in fibrotic lung diseases (FLDs). ATS 2015 International Conference. Denver. May 2015.
- 国内学会(学会招待講演のみ記載)
18. 中山勝敏. シンポジウム COPD の新展開 細胞老化. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会(招待講演). 京都市. 2016 年 04 月 [図書](計 1 件)
 1. 金子有吾, 中山勝敏, 桑野和善. 診断の進歩 IGRA の臨床的重要性. Annual Review 呼吸器 2016, 中外医学社, 東京, 2016:103-9. (ISBN978-4-498-13024-1)
 2. 中山勝敏. 診断の進歩 COPD のクラスター分類(病型分類). Annual Review 呼吸器 2013, 中外医学社, 東京, 2013:163-176. (ISBN: 978-4-498-13009-8)
- [産業財産権]
出願状況(計 0 件) 取得状況(計 0 件)
[その他]
ホームページ等 なし
6. 研究組織
- (1)研究代表者
中山 勝敏 (Nakayama Katsutoshi)
東京慈恵会医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 4 0 3 2 1 9 8 9
 - (2)連携研究者
金子 由美 (Kaneko Yumi)
東京慈恵会医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 5 0 6 4 6 6 6 9
 - (3)連携研究者
荒屋 潤 (Araya Jun)
東京慈恵会医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 9 0 4 6 8 6 7 9