

平成 31 年 4 月 23 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19448

研究課題名(和文) 肥満による重症喘息/難治性喘息の新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel treatment for severe obesity asthma

研究代表者

鈴木 勇三 (SUZUKI, YUZO)

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：00758435

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：肥満と重症喘息の関わり：『肥満が喘息を難治化させ、喘息も肥満のリスク因子である』ことは、よく知られている。しかし、肥満が喘息を重症化させるメカニズムは不明である。本研究では、オートファジー欠損肥満喘息マウスが高度の好酸球炎症と気道過敏性の亢進を生じることを見出した。しかも、これらは気道上皮関連サイトカインであるTSLP依存性であった。以上の結果により、高度の好酸球性炎症を伴う重症肥満喘息では、オートファジー低下によってもたらされるTSLPの上昇が病因に関与すると考えられた。またオートファジー制御は重症肥満喘息の新規治療標的の候補になると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満喘息の難治化の要因を、生体の恒常性維持に必須であるオートファジーに注目して解析した。本研究ではオートファジー低下によってもたらされる気道上皮関連サイトカイン：TSLP上昇が病因に関与すると考えられた。成人肥満の増加のみならず小児肥満の増加も報告され、肥満による喘息コントロールの難治化、重症化が今後の喘息診療の大きな課題になると考えられる。そのため、本研究で得られた知見は非常に重要である。さらに、オートファジー制御は重症肥満喘息の新規治療標的の候補になると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Close associations between obesity and severe asthma have epidemiologically reported. However, little is known about underlying mechanism. We investigated the pathogenesis of autophagy in development of severe obesity induced asthma. We found that high-fat diet induced autophagy deficient obesity mice (Atg5<sup>-/-</sup> obesity mice) developed severe asthma in terms of elevated eosinophilic inflammation together with increased airway hyperreactivity (AHR). Furthermore, increased eosinophil inflammation and AHR in Atg5<sup>-/-</sup> obesity mice was TSLP dependent. Our results showed autophagy is involved in the pathogenesis of obesity induced severe eosinophilic asthma and can be a novel therapy target for these patients.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：肥満喘息 重症喘息 オートファジー アレルギー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

気管支喘息は、気道炎症に起因する気道狭窄・気道過敏性の亢進を主病態とする炎症性肺疾患である。重症喘息/難治性喘息は喘息全体の5 - 10%を占めるにすぎないが、重症喘息/難治性喘息に要する医療費が喘息医療費全体の約半分を占めていることから喘息診療において大きな問題となっている。そのため既存の治療に加えて新たな治療法の開発が求められている。

近年のクラスター解析により重症喘息/難治性喘息は4 - 5つのサブタイプに分かれることが報告された (*Am J Respir Crit Care Med* 2010)。中でも特に難治とされるのが、肥満重症喘息のサブタイプである。肥満による全身炎症が、喘息の難治化・重症化に関わるとされているが、“**肥満がどのような機序で喘息を重症化させるか?**”については全くわかっていない。加えて近年、成人肥満の増加のみならず小児肥満の増加も報告され、肥満による喘息コントロールの難治化、重症化は今後の喘息診療の大きな課題である。

オートファジーは細胞内タンパク分解機構で細胞内恒常性維持・生存に必須であり、オートファジー欠損マウスは生後24時間以内に死亡する (*Nature* 2004)。近年の研究により、オートファジーが抗原提示やサイトカイン産生など様々な免疫応答を制御し、自然免疫および獲得免疫に深く関わる事が明らかになってきた。興味あることに、**肥満そのものが mTOR の活性化などを介してオートファジーを低下させる** (*Cell* 2011)。我々は、気管支喘息とオートファジーの関連についての研究を行い、オートファゴゾームの形成に必須である Atg5 欠損マウス (オートファジー欠損マウス) を用いた検討により、**オートファジー欠損マウスが IL-23/Th17 pathway を介して好中球炎症を主体としたステロイド抵抗性の重症喘息を惹起する**ことを報告した (*J Allergy Clin Immunol* 2016)。このモデルは肥満喘息モデルではないが、肥満と同様にオートファジー機能低下と言う共通した病態を背景に、好中球性炎症主体の難治性喘息が発症することを示した意義ある結果であった。そこで、肥満喘息においても“オートファジーが肥満喘息の難治化に関わっている”との仮説を立てた。

## 2. 研究の目的

「肥満による喘息の重症化/難治化の機序」を、オートファジーに着目して解明する。

## 3. 研究の方法

肥満喘息マウスモデルの作成: マウスへ60%高脂肪食を食餌投与し肥満マウスを作成した。

肥満マウスにハウスダストマイト (HDM) 感作を行い、肥満喘息マウスを作成した。

マウスは HDM 最終投与48時間投与後に DSI 社製 Fine Point™ を用いて種々の濃度のメサコリン噴霧を行い、気道抵抗とダイナミックコンプライアンスを測定した。

マウスは続いて PBS 1ml x 3 計 3ml にて気管支肺胞洗浄 (BAL) を行った。

肺は HE 染色により気道壁肥厚や炎症細胞浸潤の病理評価を行った。一部肺は細胞単離を行ったのちに細胞内染色を行った。

## 4. 研究成果

### 1. 肥満マウスの作成と肥満喘息マウス

通常食餌に比して、高脂肪食を食餌投与することにより、マウスは有意に体重増した。(右図)

### 2. 肥満マウスと肥満喘息マウスの気道炎症

高脂肪食を負荷した肥満マウスは、通常食餌を投与した野生型マウスと比較して気道過敏性

の亢進と BAL 中の細胞数の増加が見られた。特に肥満マウスでは好中球数が増加していた。一方で HDM 感作を行なった肥満喘息マウスは、通常食を投与した野生型喘息マウス

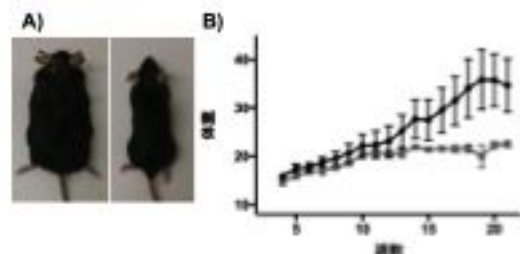


図1.肥満喘息マウス。(A)外見。(B)体重変化

と比較して好酸球炎症が有意に低下し、気道過敏性も減弱していた。

### 3. オートファジー遺伝子改変マウス (Atg5<sup>-/-</sup>) での検討

肥満喘息におけるオートファジーの意義を検証するため、全身性のオートファジー遺伝子改変マウス (Atg5<sup>-/-</sup>) を用いて肥満喘息マウスを作成した。興味深いことに Atg5<sup>-/-</sup> マウスは高度の好酸球性炎症と気道過敏性の亢進が見られた。また、肥満 Atg5<sup>-/-</sup> 喘息マウス肺では GATA3 および STAT-6 の発現も有意に上昇していた。

### 4. キメラマウスでの検討

Atg5<sup>-/-</sup> マウスおよび野生型マウスの骨髄を用いてキメラマウスを作成し検討を行ったところ、上記 3) の結果を支持する結果が得られた。また Atg5<sup>-/-</sup> マウス由来の免疫細胞と気道上皮細胞が協調して強い好酸球性炎症と気道過敏性の亢進を惹起していることが示唆された。

### 5. 肺クララ細胞特異的 Atg5 欠損マウスでの検討

肺クララ細胞特異的 Atg5 を欠失させた Atg5-CCSP Cre マウスを作成した。Atg5-CCSP Cre 肥満喘息マウスでは強い好酸球性炎症や気道過敏性亢進は認められなかった。

### 6. オートファジーと上皮関連サイトカイン

気道上皮細胞から分泌され免疫細胞を介して好酸球性炎症を惹起する上皮関連サイトカインのうち、肥満 Atg5<sup>-/-</sup> 喘息マウスでは TSLP の発現が亢進していた。抗 TSLP 抗体を肥満 Atg5<sup>-/-</sup> 喘息マウスに投与したところ、肥満 Atg5<sup>-/-</sup> 喘息マウスの好酸球性炎症と気道過敏性亢進は TSLP 依存性であることが示された。以上の研究により、高度の好酸球性炎症を伴う重症肥満喘息では、オートファジー低下によってもたらされる TSLP 上昇が病因に関与すると考えられた。

## 5. 主な発表論文

[雑誌論文] (計 38 件)

1. Horiike Y, Suzuki Y, Fujisawa T, Yasui H, Karayama M, Hozumi H, Furuhashi K, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Ogawa N, Suda T. Successful classification of macrophage-mannose receptor CD206 in severity of anti-MDA5 positive dermatomyositis associated ILD. *Rheumatology*. 2019, in press.
2. Fujisawa T, Mori K, Mikamo M, Ohno T, Kataoka K, Sugimoto C, Kitamura H, Enomoto N, Egashira R, Sumikawa H, Iwasawa T, Matsushita S, Sugiura H, Hashisako M, Tanaka T, Terasaki Y, Kunugi S, Kitani M, Okuda R, Horiike Y, Enomoto Y, Yasui H, Hozumi H, Suzuki Y, Nakamura Y, Fukuoka J, Johkoh T, Kondoh Y, Ogura T, Inoue Y, Hasegawa Y, Inase N, Homma S, Suda T. Nationwide cloud-based integrated database of idiopathic interstitial pneumonias for multidisciplinary discussion. *Eur Respir J*. 2019. In press.
3. Hozumi H, Hasegawa H, Miyashita K, Yasui H, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Hashimoto D, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Yokomura K, Nakamura H, Suda T. Efficacy of corticosteroid and intravenous cyclophosphamide in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A propensity score-matched analysis. *Respirology*. 2019. In press.
4. Akiyama N, Karayama M, Inui N, Yasui H, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Inami N, Matsuura S, Kaida Y, Uto T, Matsui T, Asada K, Matsuda H, Fujii M, Toyoshima M, Suda T. Switch maintenance therapy with S-1 after induction therapy with carboplatin and nanoparticle albumin-bound paclitaxel in advanced lung squamous cell carcinoma. *Invest New Drugs*. 2019. In press.
5. Yasui H, Inui N, Karayama M, Mori K, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Watanabe H, Suda T. Correlation of the modified Medical Research Council dyspnea scale with airway structure assessed by three-dimensional CT in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2019;146:76-80.
6. Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, Yasui H, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Inui N, Nakamura Y, Mimori T, Suda T. Efficacy of Glucocorticoids and Calcineurin Inhibitors for Anti-aminoacyl-tRNA Synthetase Antibody-positive Polymyositis/dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease: A Propensity Score-matched Analysis. *J Rheumatol*. 2019. In press.
7. Tsuchiya K, Suzuki Y, Yasui H, Hozumi H, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T,

- Nakamura Y, Inui N, Baba S, Suda T. Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorder with Diffuse Ground-Glass Opacities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 15;199(8):1031-1033.
8. Enomoto N, Oyama Y, Enomoto Y, Yasui H, Karayama M, Kono M, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Suda T. Differences in clinical features of acute exacerbation between connective tissue disease-associated interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis*. 2019;16:1479972318809476.
  9. Suzuki Y, Yoshimura K, Enomoto Y, Yasui H, Hozumi H, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Suda T. Distinct profile and prognostic impact of body composition changes in idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. *Sci Rep*. 2018 Sep 19;8(1):14074.
  10. Niwa M, Fujisawa T, Mori K, Yamanaka K, Yasui H, Suzuki Y, Karayama M, Hozumi H, Furuhashi K, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Suzuki T, Maekawa M, Suda T. IL-17A Attenuates IFN- $\lambda$  Expression by Inducing Suppressor of Cytokine Signaling Expression in Airway Epithelium. *J Immunol*. 2018 Oct 15;201(8):2392-2402.
  11. Karayama M, Inui N, Tanaka K, Yasui H, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Suda T. Prophylactic aprepitant is better than salvage for carboplatin-based chemotherapy: a propensity score-matched analysis. *Med Oncol*. 2018 Sep 5;35(11):139.
  12. Suzuki Y, Shirai M, Asada K, Yasui H, Karayama M, Hozumi H, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Shirai T, Hayakawa H, Suda T. Macrophage mannose receptor, CD206, predict prognosis in patients with pulmonary tuberculosis. *Sci Rep*. 2018 Sep 3;8(1):13129.
  13. Niwa M, Fujisawa T, Karayama M, Furuhashi K, Mori K, Hashimoto D, Yasui H, Suzuki Y, Hozumi H, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Suda T. Differences in airway structural changes assessed by 3-dimensional computed tomography in asthma and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Dec;121(6):704-710.e1.
  14. Tsuchiya K, Karayama M, Yasui H, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Suda T. An Acquired Epidermal Growth Factor Receptor T790M Mutation after the Addition of Bevacizumab to Preceding Erlotinib Monotherapy in a Lung Cancer Patient with Leptomeningeal Metastases. *Intern Med*. 2018 Dec 1;57(23):3423-3427.
  15. Kato S, Inui N, Hakamata A, Suzuki Y, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Watanabe H, Suda T. Changes in pulmonary endothelial cell properties during bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018 Jun 26;19(1):127.
  16. Hozumi H, Oyama Y, Yasui H, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Suda T. Clinical significance of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody in idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One*. 2018 Jun 21;13(6):e0199659.
  17. Nishimoto K, Karayama M, Inui N, Yasui H, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Inami N, Matsuura S, Kaida Y, Matsui T, Asada K, Matsuda H, Fujii M, Toyoshima M, Imokawa S, Suda T. Switch maintenance therapy with docetaxel and bevacizumab after induction therapy with cisplatin, pemetrexed, and bevacizumab in advanced non-squamous non-small cell lung cancer: a phase II study. *Med Oncol*. 2018 Jun 16;35(7):108.
  18. Enomoto N, Oyama Y, Enomoto Y, Mikamo M, Karayama M, Hozumi H, Suzuki Y, Kono M, Furuhashi K, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Suda T. Prognostic evaluation of serum ferritin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J*. 2018 Aug;12(8):2378-2389.
  19. Yoshimura K, Suzuki Y, Inoue Y, Nishimoto K, Mori K, Karayama M, Hozumi H, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Yokomura K, Imokawa S, Suda T. Utility of serum Aspergillus-galactomannan antigen to evaluate the risk of severe acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2018 Jun 5;13(6):e0198479.
  20. Yoshimura K, Kono M, Enomoto Y, Nishimoto K, Oyama Y, Yasui H, Hozumi H, Karayama M, Suzuki Y, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Sugimura H, Suda T. Distinctive characteristics and prognostic significance of interstitial pneumonia with autoimmune features in patients with chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2018 Apr;137:167-175.
  21. Suzuki Y, Suda T. Long-term management and persistent impairment of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia: A review of the previous literature. *Allergol Int*. 2018 Jul;67(3):334-340.
  22. Kato S, Inui N, Hozumi H, Inoue Y, Yasui H, Karayama M, Kono M, Suzuki Y, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Watanabe H, Suda T. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with sarcoidosis. *Respir Med*. 2018 May;138S:S20-S23.
  23. Karayama M, Inui N, Mori K, Kono M, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Hashimoto D, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Watanabe H, Suda T. Respiratory impedance is correlated with airway narrowing in asthma using three-dimensional computed tomography. *Clin Exp*

- Allergy*. 2018 Mar;48(3):278-287.
24. Enomoto Y, Nakamura Y, Satake Y, Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Yasui H, Hozumi H, Karayama M, Suzuki Y, Furuhashi K, Fujisawa T, Enomoto N, Inui N, Iwashita T, Kuroishi S, Yokomura K, Koshimizu N, Toyoshima M, Imokawa S, Yamada T, Shirai T, Hayakawa H, Suda T. Clinical diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A retrospective multicenter study. *Respir Med*. 2017 Dec;133:1-5.
  25. Suzuki Y, Oyama Y, Hozumi H, Imokawa S, Toyoshima M, Yokomura K, Nakamura H, Kuroishi S, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Koshimizu N, Yamada T, Mori K, Masuda M, Shirai T, Hayakawa H, Sumikawa H, Johkoh T, Suda T. Persistent impairment on spirometry in chronic eosinophilic pneumonia: A longitudinal observation study (Shizuoka-CEP study). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Nov;119(5):422-428.e2.
  26. Nishimoto K, Karayama M, Inui N, Mori K, Kono M, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Watanabe H, Suda T. Relationship between fraction of exhaled nitric oxide and airway morphology assessed by three-dimensional CT analysis in asthma. *Sci Rep*. 2017 Aug 31;7(1):10187.
  27. Uehara M, Enomoto N, Oyama Y, Suzuki Y, Kono M, Furuhashi K, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Suda T. Body size-adjusted dose analysis of pirfenidone in patients with interstitial pneumonia. *Respirology*. 2018 Mar;23(3):318-324.
  28. Akiyama N, Karayama M, Iwaizumi M, Kusama Y, Kono M, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Suda T. Synchronous Duodenal Cancer and Lung Cancer Harboring an Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Treated with Erlotinib and Oral Fluoropyrimidine. *Intern Med*. 2017 Sep 1;56(17):2367-2371.
  29. Hozumi H, Fujisawa T, Enomoto N, Nakashima R, Enomoto Y, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Murakami A, Inui N, Nakamura Y, Mimori T, Suda T. Clinical Utility of YKL-40 in Polymyositis/dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol*. 2017 Sep;44(9):1394-1401.
  30. Karayama M, Inui N, Mori K, Kono M, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Hashimoto D, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Watanabe H, Suda T. Respiratory impedance is correlated with morphological changes in the lungs on three-dimensional CT in patients with COPD. *Sci Rep*. 2017 Feb 8;7:41709.
  31. Oyama Y, Enomoto N, Suzuki Y, Kono M, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Kuroishi S, Yokomura K, Toyoshima M, Imokawa S, Oishi K, Watanabe S, Kasahara K, Baba T, Ogura T, Ishii H, Watanabe K, Nishioka Y, Suda T. Evaluation of urinary desmosines as a noninvasive diagnostic biomarker in patients with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE). *Respir Med*. 2017 Feb;123:63-70.
  32. Enomoto Y, Suzuki Y, Hozumi H, Mori K, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Suzuki D, Ogawa N, Nakashima R, Mimori T, Iwashita T, Suda T. Clinical significance of soluble CD163 in polymyositis-related or dermatomyositis-related interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jan 19;19(1):9.
  33. Maazi H, Suzuki Y, Jung J, Akbari O. Reply. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb;139(2):712-713.
  34. Galle-Treger L, Suzuki Y, Patel N, Sankaranarayanan I, Aron JL, Maazi H, Chen L, Akbari O. Nicotinic acetylcholine receptor agonist attenuates ILC2-dependent airway hyperreactivity. *Nat Commun*. 2016 Oct 18;7:13202.
  35. Suzuki Y, Shirai M, Asada K, Miwa S, Karayama M, Nakamura Y, Inui N, Shirai T, Hayakawa H, Baba S, Suda T. Utility of Macrophage-activated Marker CD163 for Diagnosis and Prognosis in Pulmonary Tuberculosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jan;14(1):57-64.
  36. Suzuki Y, Enomoto Y, Yokomura K, Hozumi H, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Suda T. Soluble hemoglobin scavenger receptor CD163 (sCD163) predicts mortality of community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2016 Oct;73(4):375-7.
  37. Yoshimura K, Suzuki Y, Uto T, Sato J, Imokawa S, Suda T. Morphological changes in small pulmonary vessels are associated with severe acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Jun 28;11:1435-45.
  38. Nishimoto K, Karayama M, Akiyama N, Suzuki S, Inoue Y, Kono M, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Suda T. Gastrointestinal Bleeding From Duodenal Aberrant Pancreas After Antiangiogenic Therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Sep;50(8):689-90.

〔学会発表〕(計 8 件)

1. Yuzo Suzuki, PD-1 Immune Checkpoint Inhibitor Alters Airway Inflammation and Pulmonary Function: A Prospective Study. *American Thoracic Society International Conference 2018*, 2018.
2. 鈴木勇三, 抗 PD-1 抗体が気道炎症および肺機能に与える影響. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会, 2018.
3. 鈴木勇三, 抗 PD-1 抗体が気道炎症および肺機能に与える影響. 第 67 回日本アレルギー学

- 会学術大会, 2018.
4. Yuzo Suzuki, Distinct regulations of CD163-macrophages and indoleamine 2,3-dioxygenase in lung cancer and infectious disease. *American Thoracic Society International Conference 2017*, 2017.
  5. 鈴木勇三、 $\alpha 7$  ニコチン受容体アゴニストは 2 型自然リンパ球を介したアレルギー炎症を抑制する。第 57 回日本呼吸器学会学術講演会, 2017.
  6. Yuzo Suzuki, Long-term Outcome and Prognostic Factors of Chronic Eosinophilic Pneumonia: Fujiyama Cohort Study. *American Thoracic Society International Conference 2016*, 2016.
  7. 鈴木勇三、慢性好酸球性肺炎に長期予後の検討（多施設共同研究）。第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016.
  8. 鈴木勇三、慢性好酸球性肺炎に長期予後の検討（多施設共同研究）。第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

なし

取得状況(計 0 件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。