

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09630

研究課題名(和文) 間質性肺炎の早期線維化巣からの病態関連因子抽出によるバイオマーカー開発と臨床応用

研究課題名(英文) Biomarker development and clinical application by extraction of pathogenesis-related factors from early fibrosis foci of interstitial pneumonia

研究代表者

寺崎 泰弘 (Terasaki, Yasuhiro)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50332870

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：PPFE症例では、肺胞中隔の弾性線維は残存し、活動性線維性病変では新たに形成された弾性線維が認められた。UIP症例では、肺胞中隔の弾性線維は消失する傾向にあり、気管支拡張を伴う線維性リモデリングを伴う嚢胞が形成されていたが、活動性線維性病変に新たに形成された弾性線維は認められなかった。

質量分析によりPPFE症例の活動性線維性病変ではFBLNとLTBP2が増加し、免疫染色によりFBLNとLTBP2陽性の新生弾性線維がしばしば観察された。PPFE症例4例、UIP症例4例、対照4例の血清中のFBLN濃度はPPFE症例でのみ非常に高く、PPFE病変の血液疾患マーカーとしての可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床ヒト検体である間質性肺炎の早期線維化巣に注目し、病理形態から分子生物学的手法を駆使した解析によって病態関連因子を抽出する手法であるため、ヒト血清で測定可能なバイオマーカーの開発として可能性が高く現実的であり、比較的早期の臨床応用が期待される。また臨床検体由来として抽出された関連因子を中心とした治療実験を行うので、効果を含めた肺線維化の病態解析は、臨床での間質性肺炎での治療応用へ発展性の高い研究になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In the PPFE case, the elastic fibers of the alveolar septum remained, and newly formed elastic fibers were seen in the active fibrous lesion. In UIP cases, the elastic fibers in the alveolar septum tended to disappear, and cysts with fibrous remodeling with bronchiolization were formed, but there was no evidence of newly formed elastic fibers in the active fibrous lesion. Mass spectrometry analysis revealed increased levels of FBLN and LTBP2 in the active fibrous lesion of PPFE, and immunostaining showed FBLN- and LTBP2-positive newly formed elastic fibers were often seen in the active fibrous lesion of PPFE cases. FBLN levels in serum of 4 PPFE cases, 4 UIP cases, and 4 controls were very high only in PPFE cases, indicating its potential as a marker of hematologic disease in PPFE lesions.

研究分野：1

キーワード：早期線維化巣 UIP COP PPFE 弾性線維新生

1. 研究開始当初の背景

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF/Usual interstitial pneumonia: UIP) は難治性の線維性病変であり、「北海道スタディ」から、わが国での推定患者数は 1 万 3,000 人程度で、中年以降の発症が多く患者数は増加している。近年では、間質性肺炎の活動性マーカーとして KL-6, SP-A, SP-D などが日本から開発され世界的にも普及が進んでおり、抗線維化薬であるピレスパとニンテタチブの臨床治療がようやく始まった。しかし IPF/UIP の 5 年生存率は、肺がん (20% 未満) に次いで悪く (20~40% 未満) わが国では患者の 40% が急性増悪で亡くなるうえ、本症は 30% 程度が肺がんへと進行する予後の大変悪い疾患である。さらにながの化学療法や関節リウマチなどに対する分子標的治療薬の使用による間質性肺炎の急性増悪や薬剤性間質性肺炎の発症も多く報告され、原疾患の治療継続の障害となっており、広く間質性肺炎の病態解明と有効な治療法の開発はますます求められている。

特発性間質性肺炎 idiopathic interstitial pneumonias ; IIPs は予後の悪い通常型間質性肺炎 (IPF/UIP) や非特異的間質性肺炎 (NSIP) 予後良好な特発性器質化肺炎 (COP) などが臨床病理学的に分類されている。我々のグループは世界に先駆けて間質性肺炎の細胞外基質産生の中心的病変である早期線維化巣を気腔内で線維化を来していく重要な病変として着目し、その形態学的タイプ分けを提唱して以来 (Am J Pathol 118:452-75, 1985) その様々な特徴について以下 1-3) などを報告してきた。

- 1) IPF/UIP や急速に発症し進行するびまん性肺胞傷害の早期線維化巣では、線維芽細胞がより筋線維芽細胞化し細胞外基質の産生が亢進している (Am J Pathol 126: 172-182, 1987)。
- 2) 早期線維化巣の細胞外基質の分解酵素である MMPs と阻害因子 TIMP のインバランスがみられ、IPF/UIP の早期線維化巣では TIMP 優位で新生血管はみられず、治療反応性の良い NSIP、COP の早期線維化巣では MMPs 優位であり新生血管が見られる (Lab Invest, 78:687-9, 1998, Human Pathology, 40:1618-1627, 2009, Pathol Int 63:237-44, 2013)。
- 3) 肝や腎の線維化での血清線維化マーカーとして臨床応用のある Type I V collagen について解析し、Type I V collagen の中でも 1 鎖と 2 鎖が、COP の早期線維化巣にはないが、IPF/UIP の早期線維化巣では強い発現がみられる。さらに 1 鎖と 2 鎖成分の中でも canstatin 成分が、線維芽細胞の遊走に抑制的作用がある事を示した (Lab Invest. 95(8):872-85:2015, Inter J Clin Exper Pathol)。

このように予後不良である IPF/UIP と、予後良好な COP などの特に早期線維化巣の相違について詳細を明らかにすることは、特発性間質性肺炎の病態生理の解明ならびに有効な治療法の開発に貢献するものと考えられる。近年、有効性が示され臨床使用が実際に始まっている、これまでになかった間質性肺炎に対する抗線維化薬であるピレスパとニンテタチブは、まさに早期線維化巣の線維芽細胞に効果する薬剤と言える。

一方、肺線維症の中で、上葉優位型肺線維症 (pleuroparenchymal fibroelastosis: PPFE) の病変は、近年 ATS/ERS による特発性間質性肺炎 IIPs の statement において紹介されたため、この病態が世界レベルで注目される事となった (Am J Respir Crit Care Med. 5;188(6): 733-48:2013)。PPFE 症例も拘束性肺傷害が進行して呼吸不全にいたる予後の悪い間質性肺炎であるが、近年、普及が進んでいる現状の間質性肺炎活動性マーカーの上昇はどれもあまりは見られず、診断の確定には十分な量の組織検体による病理診断が望ましいが、手術などにて急性増悪を起こす事が多く、診断や病勢の判定には新しいバイオマーカーの開発が必要である。

2. 研究の目的

パラフィン切片標本からでもタンパクや遺伝子の解析が可能になってきている。今回、マイクロダイセクション法を用いて PPFE, UIP, COP などの早期線維化巣局所から直接採取したサンプルを用い病態関連因子を抽出解析し、早期の腔内線維化病変を標的とした病態関連因子の抽出による間質性肺炎のバイオマーカーの検索・開発と治要への応用研究を多施設と共同して行う計画を立てた。

3. 研究の方法

特発 idiopathic PPFE: i-PPFE、骨髄移植関連の 2 次性 secondary PPFE: s-PPFE、通常型間質性肺炎 Usual interstitial pneumonia: UIP 病変について病変分布、病理学的特徴、弾性線維・早期線維化巣の病態を中心に比較検討する。

PPFE, UIP, COP のなど各種の間質性肺病変のパラフィン切片からのマイクロダイセクションにて早期線維化巣由来のサンプルを用い病態の関連候補因子を遺伝子発現アレイやタンデム型質

量分析(LCMS/MS)にて抽出する。抗体などを用いて、その組織標本の病変上での発現と局在の確認し、ヒト血清や肺胞洗浄液中のなどで候補因子の量的測定を行いバイオマーカーとしての検討を行う。

東京大学外科の佐藤は、肺移植後慢性拒絶には閉塞性細気管支炎 Bronchiolitis obliterans:B0 だけでなく、末梢肺に病変が及び拘束性障害来す予後不良な拘束性同種移植片症候群 restrictive allograft syndrome(RAS)がみられる事を提唱した。この RAS は、骨髄移植関連 s-PPFE 病変と共通した病変である RAS の提唱者である東大外科の佐藤雅昭らと共同でラットの移植モデルで肺移植後の閉塞性細気管支炎と RAS の新しい動物モデルを提案し解析を行う。

間質性肺炎の早期線維化病変では代表的な病変である器質化肺炎像 (Organizing Pneumonia:OP) には、一部、病変が陳旧化しコラーゲン沈着が残存する癒痕性器質化肺炎 Cicatricial Organizing Pneumonia;CiOP の病態が目立つ症例群が近年報告されている。さらに CiOP 症例群の中には時に樹枝状の骨化所見の合併がある事がしめされている。一方、びまん性肺骨化症 (DPO) は、肺組織におけるびまん性の異所性骨形成を特徴とし、間質性肺炎などの肺疾患や AF などの心疾患に伴う二次的の病態に伴うことがある。しかし、近年、明らかな基礎疾患を伴わない特発性のびまん性肺骨化症の患者さんの症例報告も発表され、画像診断の進歩に伴い、特発性症例の患者数は増加している。全国から集積した DPO 患者 27 名の病理学的特徴を分析する。

4. 研究成果

特発性上葉優位型肺線維症 (i-PPFE)、骨髄移植関連(s-PPFE)、通常型間質性肺炎 (UIP) 病変について病変分布、病理学的特徴、弾性線維・早期線維巢の病態を中心に比較検討した。

特発性 PPFE は肺尖部主体に胸膜下、小葉間、気管支血管など広義間質周囲の肺胞の肺虚脱を伴う弾性線維増生性線維化病変で、壁在型の早期線維巢やリンパ球、好酸球の浸潤、間質リンパ管増生が目立った。骨髄移植例にも同様の弾性線維増生があったが、下葉にも同様病変がみられ、B0 や OP 所見も伴い気管支血管周囲に目立つ例があった。特発性でも 2 次性でも PPFE 例は肺胞隔壁の弾性線維は残存し、早期線維巢や周囲にも弾性線維新生があり bronchiolization 所見に乏しかった。胸膜側に気管支から連続する嚢胞性病変があり嚢胞の内面は硝子化した膠原線維層でマクロファージ被覆があった。UIP 例では肺胞隔壁の弾性線維が消失傾向で、平滑筋や膠原線維が増生し bronchiolization を伴い嚢胞形成し、早期線維巢とその周囲の弾性線維新生は乏しかった。これらのデータの一部は Respir Investig. 10.1016/j.resinv.2019.02.007. や Respiratory Medicine 10.1016/j.rmed.2018.06.022. に報告した。

マイクロダイセクション法を用いて PPFE、UIP 病変のパラフィン標本の早期線維化巣局所から直接採取したサンプルを用い病態関連因子を高分解能質量分析 (LCMS/MS) などで抽出解析した結果、PPFE では弾性線維関連因子 FBLN, LTBP2、MFAP などが UIP の場合に比べ優位に増加していた。PPFE、UIP 肺病変のある組織標本を用い FBLN, LTBP2、MFAP の抗体による免疫染色を行った。PPFE 例の早期線維化巣に FBLN や LTBP2 陽性の新生弾性線維が良くみられたが、UIP 例の早期線維化巣では乏しい結果であった。

また日本医大以外に多施設共同研究施設(徳島大、福岡大など)からの検体も含めたヒトの PPFE 病変のある 4 症例、UIP 病変のある 4 症例、および正常コントロールの 4 症例の血清を用いて血清中の FBLN の測定を行った。PPFE 症例中にのみ非常に高値の症例がみられた。PPFE 病変の血液疾患マーカーとしての可能性を示したものと思われた。

以上、PPFE、UIP は、いずれも進行性の難治性肺線維化病変で早期線維化巣があるが、早期線維化巣・周囲の弾性線維の新生や消失の病態が違う事が示唆された。現在論文作成中である。

RAS は、我々が解析した骨髄移植関連 s-PPFE 病変と共通した病変である。移植肺の肺移植後慢性拒絶により死亡した解剖例を解析した。

B0 の他に、びまん性肺胞傷害 (器質化型+滲出型) から急性線維素性器質化肺炎 Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia;AFOP 様の病変が広範に広がっていた。一部、下葉の AFOP 病変の近傍には、気管支血管周囲の気腔内線維化部位に elastosis が増生する部位がみられ RAS 様所見があった。RAS による PPFE 様病変は特殊な AFOP 様の気腔内線維化病変から進展する可能性が示唆された。

更に、RAS の提唱者である東大外科の佐藤雅昭らと共同でラットの移植モデルで肺移植後の B0 と RAS の新しい動物モデルを提案し解析を行った。ラット肺移植モデルを用いて、SUVmax および PET 由来のラジオミックスと拒絶反応の相関を調べ、さらに機械学習ベースのラジオミックスの拒絶反応モニタリングの性能を評価した。この結果は英文雑誌に報告した The Journal of Heart and Lung Transplantation、10.1016/j.healun.2022.03.010。

全国から集積した DPO 患者 27 名は、特発性 20 名、二次性 7 名であった。これを病理学的に比較し解析した。特発性のびまん性肺骨化症は、ほぼ樹枝状型のみであった。骨化部周辺に癒痕性器質化肺炎の所見が、二次性びまん性肺骨化症の全例 (7/7) 特発性のびまん性肺骨化症の 70%

(14/20)に認められた。特に二次性では、OP、癥痕性器質化肺炎、骨化部位がほぼ同一部位に観察された。DPO症例の多くは、OPから癥痕性器質化肺炎を経て骨化に移行する勢いが強く、かつ、びまん性である特異な病態を有していることが示唆された。これを2021年の病理学会で報告し、現在論文作成中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 32件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tian Dong, Shiiya Haruhiko, Takahashi Miwako, Terasaki Yasuhiro, Urushiyama Hirokazu, Shinozaki-Ushiku Aya, Yan Hao-Ji, Sato Masaaki, Nakajima Jun	4. 巻 -
2. 論文標題 Noninvasive monitoring of allograft rejection in a rat lung transplant model: Application of machine learning-based 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography radiomics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Heart and Lung Transplantation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.healun.2022.03.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Terasaki Yasuhiro, Terasaki Mika, Shimizu Akira	4. 巻 27
2. 論文標題 Protective Effects of Hydrogen against Irradiation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Pharmaceutical Design	6. 最初と最後の頁 679～686
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2174/1381612827666210119103545	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Aokage Toshiyuki, Seya Mizuki, Hirayama Takahiro, Nojima Tsuyoshi, Iketani Masumi, Ishikawa Michiko, Terasaki Yasuhiro, Taniguchi Akihiko, Miyahara Nobuaki, Nakao Atsunori, Ohsawa Ikuroh, Naito Hiromichi	4. 巻 21
2. 論文標題 The effects of inhaling hydrogen gas on macrophage polarization, fibrosis, and lung function in mice with bleomycin-induced lung injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12890-021-01712-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Komatsu Masamichi, Yamamoto Hiroshi, Matsui Shoko, Terasaki Yasuhiro, Hebisawa Akira, Iwasawa Tae, Johkoh Takeshi, Baba Tomohisa, Miyamoto Atsushi, Handa Tomohiro, Tomii Keisuke, Waseda Yuko, Bando Masashi, Ishii Haruyuki, Miyazaki Yasunari, Yoshizawa Akihiko, Takemura Tamiko, Kawabata Yoshinori, Ogura Takashi	4. 巻 7
2. 論文標題 Clinical characteristics of immunoglobulin G₄-positive interstitial pneumonia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ERJ Open Research	6. 最初と最後の頁 00317～2021
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1183/23120541.00317-2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawai Toshiaki, Seki Reishi, Miyajima Kuniharu, Nakashima Hiroshi, Takeda Takayuki, Murakami Tomoyuki, Aoe Keisuke, Okabe Kazunori, Homma Keiichi, Tsukamoto Yoshitane, Sunada Koichi, Terasaki Yasuhiro, Iida Maki, Orikasa Hideki, Hiroshima Kenzo	4. 巻 -
2. 論文標題 Malignant pleural mesothelioma with heterologous elements	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pathology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jclinpath-2021-207575	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahagi Akihiro, Sato Masaaki, Chen-Yoshikawa Toyofumi F., Miyamoto Ei, Saito Masao, Gochi Fumiaki, Hamaji Masatsugu, Yoshizawa Akihiko, Terasaki Yasuhiro, Urushiyama Hirokazu, Aoyama Akihiro, Sonobe Makoto, Date Hiroshi	4. 巻 104
2. 論文標題 LPS-induced Airway-centered Inflammation Leading to BOS-like Airway Remodeling Distinct From RAS-like Fibrosis in Rat Lung Transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 1150 ~ 1158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000003097	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishima Shunichi, Miyanaga Akihiko, Saito Sho, Yuasa Mizuki, Takahashi Satoshi, Kashiwada Takeru, Sugano Teppei, Noro Rintaro, Minegishi Yuji, Terasaki Yasuhiro, Saito Yoshinobu, Kubota Kaoru, Seike Masahiro, Gemma Akihiko	4. 巻 60
2. 論文標題 Successful Treatment with Afatinib after Osimertinib-induced Interstitial Lung Disease in a Patient with EGFR-mutant Non-small-cell Lung Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 591 ~ 594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.5435-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Isago Hideaki, Mitani Akihisa, Mikami Yu, Horie Masafumi, Urushiyama Hirokazu, Hamamoto Ryuji, Terasaki Yasuhiro, Nagase Takahide	4. 巻 62
2. 論文標題 Epithelial Expression of YAP and TAZ Is Sequentially Required in Lung Development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 256 ~ 266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1165/rcmb.2019-02180C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nanri Yasuhiro, Nunomura Satoshi, Terasaki Yasuhiro, Yoshihara Tomohito, Hirano Yusuke, Yokosaki Yasuyuki, Yamaguchi Yukie, Feghali-Bostwick Carol, Ajito Keiichi, Murakami Shoichi, Conway Simon J., Izuhara Kenji	4. 巻 62
2. 論文標題 Cross-Talk between Transforming Growth Factor- and Periostin Can Be Targeted for Pulmonary Fibrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 204 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1165/rcmb.2019-02450C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Kentaro, Ishii Hiroshi, Kiyomi Fumiaki, Terasaki Yasuhiro, Hebisawa Akira, Kawabata Yoshinori, Johkoh Takeshi, Sakai Fumikazu, Kondoh Yasuhiro, Inoue Yoshikazu, Azuma Arata, Suda Takafumi, Ogura Takashi, Inase Naohiko, Homma Sakae	4. 巻 57
2. 論文標題 Criteria for the diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A proposal	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 312 ~ 320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2019.02.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujisawa Tomoyuki, Mori Kazutaka, Enomoto Noriyuki, Egashira Ryoko, Sumikawa Hiromitsu, Terasaki Yasuhiro, Kunugi Shinobu, Suda Takafumi	4. 巻 53
2. 論文標題 Nationwide cloud-based integrated database of idiopathic interstitial pneumonias for multidisciplinary discussion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 1802243 ~ 1802243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.02243-2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kokuho Nariaki, Terasaki Yasuhiro, Kunugi Shinobu, Saito Yoshinobu, Urushiyama Hirokazu, Terasaki Mika, Hayashi Hiroki, Gemma Akihiko, Shimizu Akira	4. 巻 99
2. 論文標題 Analyses of alveolar epithelial injury via lipid-related stress in mammalian target of rapamycin inhibitor-induced lung disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 853 ~ 865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-018-0158-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terasaki Y, Suzuki T, Tonaki K, Terasaki M, Kuwahara N, Ohsiro J, Iketani M, Takahashi M, Hamanoue M, Kajimoto Y, Hattori S, Kawaguchi H, Shimizu A, Ohsawa I.	4. 巻 2
2. 論文標題 Molecular hydrogen attenuates gefitinib-induced exacerbation of naphthalene-evoked acute lung injury through a reduction in oxidative stress and inflammation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0187-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Urushiyama H, Terasaki Y, Nagasaka S, Kokuho N, Endo Y, Terasaki M, Kunugi S, Makita K, Isago H, Hosoki K, Souma K, Ishii T, Matsuzaki H, Hiraishi Y, Mikami Y, Noguchi S, Tamiya H, Mitani A, Yamauchi Y, Shimizu A, Nagase T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Naftopidil reduced the proliferation of lung fibroblasts and bleomycin-induced lung fibrosis in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cell Mol Med.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcmm.14255.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishii H, Watanabe K, Kushima H, Baba T, Watanabe S, Yamada Y, Arai T, Tsushima K, Kondoh Y, Nakamura Y, Terasaki Y, Hebisawa A, Johkoh T, Sakai F, Takemura T, Kawabata Y, Ogura T	4. 巻 141
2. 論文標題 Pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed by multidisciplinary discussions in Japan.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 190-197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2018.06.022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yahiro K, Ogura K, Terasaki Y, Satoh M, Miyagi S, Terasaki M, Yamasaki E, Moss J.	4. 巻 4
2. 論文標題 Cholix toxin, an eEF2 ADP-ribosyltransferase, interacts with Prohibitins and induces apoptosis with mitochondrial dysfunction in human hepatocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Microbiol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cmi.13033.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Terasaki M, Terasaki Y, Takahashi M, Kokuho N, Kunugi S, Usuda J, Shimizu A.	4. 巻 14
2. 論文標題 A sarcomatoid localized malignant mesothelioma with osteosarcomatous elements	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Pathology, Case Reports	6. 最初と最後の頁 16-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ehpc.2018.06.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakata S, Saeki S, Terasaki Y, Natori Y, Fujii K.	4. 巻 Mar 1;57(5)
2. 論文標題 A Favorable Response to Levetiracetam in a Patient with Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 721-724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9300-17.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terasaki M, Terasaki Y, Kawase R, Shimizu A.	4. 巻 13
2. 論文標題 Endometrioid carcinoma arising in a uterine adenomyoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Pathology: Case Reports	6. 最初と最後の頁 24-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ehpc.2018.04.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukue R, Gono T, Hayashi H, Terasaki Y, Kuwana M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Rapidly Progressive Multiple Digital Gangrene and Diffuse Alveolar Damage in a Patient With Antisynthetase Antibody and Gastric Cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RHU.0000000000000974.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kashiwada T, Saito Y, Terasaki Y, Hisakane K, Takeuchi S, Sugano T, Miyanaga A, Noro R, Minegishi Y, Seike M, Kubota K, Gemma A.	4. 巻 1;49(2):
2. 論文標題 Interstitial lung disease associated with nanoparticle albumin-bound paclitaxel treatment in patients with lung cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 165-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyy180.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka T, Saito Y, Kokuho N, Tamura H, Terasaki Y, Seike M, Gemma A.	4. 巻 1;48(5)
2. 論文標題 Elotuzumab-induced interstitial lung disease: the first case report.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 491-494.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyy049.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aoyama J, Hayashi H, Yajima C, Takoi H, Tanaka T, Kashiwada T, Kokuho N, Terasaki Y, Nishikawa A, Gono T, Kuwana M, Saito Y, Abe S, Seike M, Gemma A.	4. 巻 14;26:
2. 論文標題 Anti-MDA5 antibody-positive rapidly progressive interstitial pneumonia without cutaneous manifestations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respir Med Case Rep	6. 最初と最後の頁 193-196.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmcr.2019.01.012. eCollection 2019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugano T, Seike M, Noro R, Kaburaki S, Tozuka T, Takahashi A, Takano N, Tanaka T, Kashiwada T, Takeuchi S, Minegishi Y, Saito Y, Kubota K, Terasaki Y, Gemma A.	4. 巻 17;11
2. 論文標題 A case of interstitial lung disease with alveolar hemorrhage induced by pembrolizumab.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Onco Targets Ther. 2	6. 最初と最後の頁 5879-5883.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OTT.S169321. eCollection 2018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sonokawa T, Matsui T, Takegahara K, Inoue T, Kashiwada T, Terasaki Y, Usuda J.	4. 巻 18;5(1):27.
2. 論文標題 Spontaneous pulmonary hematoma with diffuse pulmonary ossification requiring emergency treatment: a case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surg Case Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-019-0589-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kashiwada T, Minegishi Y, Saito Y, Kato T, Atsumi K, Seike M, Kubota K, Terasaki Y, Gemma A.	4. 巻 86(1):
2. 論文標題 Organizing Pneumonia after Nivolumab Treatment in a Patient with Pathologically Proven Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Nippon Med Sch.	6. 最初と最後の頁 43-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2019_86-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Optimal conditions and the advantages of using laser microdissection and liquid chromatography tandem mass spectrometry for diagnosing renal amyloidosis.	4. 巻 22(4)
2. 論文標題 Aoki M, Kang D, Katayama A, Kuwahara N, Nagasaka S, Endo Y, Terasaki M, Kunugi S, Terasaki Y, Shimizu A.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol.	6. 最初と最後の頁 871-880.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1533-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kajimoto Y, Endo Y, Terasaki M, Kunugi S, Igarashi T, Mii A, Terasaki Y, Shimizu A.	4. 巻 23(5)
2. 論文標題 Pathologic glomerular characteristics and glomerular basement membrane alterations in biopsy-proven thin basement membrane nephropathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol.	6. 最初と最後の頁 638-649.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-01687-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terasaki Yasuhiro, Ikushima Soichiro, Matsui Shoko, Hebisawa Akira	4. 巻 70
2. 論文標題 Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 1114 ~ 1124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13186	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kokuho Nariaki, Terasaki Yasuhiro, Kunugi Shinobu, Onda Naomi, Urushiyama Hirokazu, Terasaki Mika, Hino Mitsunori, Gemma Akihiko, Hatori Tsutomu, Shimizu Akira	4. 巻 65
2. 論文標題 Localized pulmonary crystal-storing histiocytosis complicating pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma presenting with multiple mass lesions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hum Patho	6. 最初と最後の頁 180 ~ 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2016.10.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Noguchi Satoshi, Saito Akira, Mikami Yu, Urushiyama Hirokazu, Horie Masafumi, Matsuzaki Hiroataka, Takeshima Hideyuki, Makita Kosuke, Miyashita Naoya, Mitani Akihisa, Jo Taisuke, Yamauchi Yasuhiro, Terasaki Yasuhiro, Nagase Takahide	4. 巻 7
2. 論文標題 TAZ contributes to pulmonary fibrosis by activating profibrotic functions of lung fibroblasts	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 42595 ~ 42595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep42595	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ogura Kohei, Terasaki Yasuhiro, Miyoshi-Akiyama Tohru, Terasaki Mika, Moss Joel, Noda Masatoshi, Yahiro Kinnosuke	4. 巻 156
2. 論文標題 Vibrio cholerae Cholix toxin-induced HepG2 cell death is enhanced by tumor necrosis factor-alpha through ROS and intracellular signal-regulated kinases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Toxicol Sci	6. 最初と最後の頁 455-468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/toxsci/kfx009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 寺崎, 泰弘
2. 発表標題 特発性びまん性肺骨化症の臨床病理学的検討
3. 学会等名 日本病理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芳賀三四郎 ¹ ・田中 徹 ¹ ・柏田 建 ¹ ・齋藤 好信 ¹ 湯浅 瑞希 ¹ ・青山 純 ¹ ・田中 庸介 ¹ ・功刀しのぶ ² 寺崎 泰弘 ² ・藤田 和 恵 ¹ ・久保田 馨 ¹ ・清家 正博 ¹ 弦間 昭彦 ¹
2. 発表標題 当院における抗OJ抗体陽性の間質性肺炎における気管支鏡検査に関する検討
3. 学会等名 第44回日本呼吸器内視鏡学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuhiro Terasaki
2. 発表標題 Pathological features of lung lesions in PPFE of idiopathic or transplantation related cases with evaluation of the elastic fiber related conditions comparing to those of IPF/UIP
3. 学会等名 ERS international congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuhiro Terasaki, Nariaki Kokuho, Mika Terasaki, Shinobu Kunugi, Tsunekazu Hishima, Takashi Kijima, Kiyoshi Hashimoto, Yasuhiko Nishioka, Akira Shimizu
2. 発表標題 Study of Pathological Features of Lung Lesions in PPFE of Idiopathic or Transplantation Related Cases with Evaluation of the Elastic Fiber Related Conditions Comparing to Those of IPF/UIP
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhiro Terasaki, MD, PhD; Nariaki Kokuho, MD, PhD; Shinobu Kunugi, MD, PhD; Yusuke Kajimoto, MD; MikaTerasaki, MD, PhD, Akihiko Gemma, MD, PhD, Akira ShimizuMD, PhD
2. 発表標題 The analyses of immunoglobulin crystal formation at lung in crystal storing histiosytosis and crystalglobulinemia syndrome.
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhiro Terasaki1, N Kokuho1, S Kunugi1, M Terasaki1, Yusuke Kigimoto1, T. Hishima2, Y. Aono3, Y. Nishioka4, T. Kijima5, K. Hashimoto6, K. Tomii7, S Watanabe8, T Kinoshita9, A Shiraki10, Y Nakamura11, M Satou12, A. Shimizu1
2. 発表標題 Pathological features of PPFE with evaluation of elastic fiber related conditions comparing to UIP.
3. 学会等名 日本病理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺崎 泰弘
2. 発表標題 リンパ増殖性肺疾患
3. 学会等名 日本病理学会秋期総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺崎 泰弘
2. 発表標題 IgG4 関連肺疾患と鑑別疾患の病理所見
3. 学会等名 第38回日本画像医学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuhiro Terasaki, Nariaki Kokuho, MIka Terasaki, Shinobu Kunugi, Tsunekazu Hishima, Takashi Kijima, Kiyoshi Hashimoto, Yasuhiko Nishioka, Akira Shimizu
2. 発表標題 Study of Pathological Features of Lung Lesions in PPFE of Idiopathic or Transplantation Related Cases with Evaluation of the Elastic Fiber Related Conditions Comparing to Those of IPF/UIP
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 梶本雄介・寺崎泰弘	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 5
3. 書名 非腫瘍性疾患病理アトラス 肺 PPFE	

1. 著者名 梶本雄介・寺崎泰弘	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 5
3. 書名 非腫瘍性疾患病理アトラス 肺 肺骨化症	

1. 著者名 梶本雄介・寺崎泰弘	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 6
3. 書名 非腫瘍性疾患病理アトラス 肺 アミロイドーシス・軽鎖沈着症	

1. 著者名 寺崎泰弘	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 7
3. 書名 非腫瘍性疾患病理アトラス 肺 IgG4関連肺疾患	

1. 著者名 寺崎泰弘	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 6
3. 書名 非腫瘍性疾患病理アトラス 肺 MCD	

1. 著者名 寺崎泰弘	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 240
3. 書名 呼吸器病変 病理 臨床医必読 最新IgG4関連疾患 改訂第2版	

1. 著者名 寺崎泰弘	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 -
3. 書名 間質性肺疾患診療マニュアル改訂第 3 版 II 間質性肺疾患の診断・検査一画像と病理がわかる C. 病理組織の見方	

1. 著者名 Yasuhiro Terasaki, Yuh Fukuda	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer Singapore Editors	5. 総ページ数 83-10
3. 書名 Drug-Induced Lung Injury Pathology of DLI: What Is the Pathological Significance of DLI?	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	寺崎 美佳 (Terasaki mika) (50372785)	日本医科大学・医学部・助教 (32666)	
研究分担者	渡辺 憲太郎 (watanabe kentarou) (80158625)	福岡大学・医学部・教授 (37111)	
研究分担者	三宅 弘一 (miyake kouichi) (90267211)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------