

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08137

研究課題名(和文)新鮮気道分泌液の質的变化に起因する粘膜防御能脆弱化メカニズムの解明とその制御

研究課題名(英文) Exploring the fragility of mucosal defense systems caused by an acquired dysregulation of airway secretion

研究代表者

玉田 勉 (Tamada, Tsutomu)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：80396473

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：COPD増悪は予後に影響し予防対策が急務である。本研究ではウイルスや細菌など病原菌に対する気道粘膜防御機構の脆弱化メカニズム解明のために、気道粘膜下腺からの新鮮気道分泌に着目した。炎症惹起状態では定常状態に比して新鮮気道分泌速度が約3倍と過剰に増加し、分泌液pH値も約0.2程度と有意な病的酸性化を来した。COPD治療薬である3種類のLABAはこれらの変化を正常化した。その機序として気道分泌腺に発現する複数のイオンチャネルからのCl⁻分泌がHCO₃⁻分泌にスイッチすることが重要であることを各種阻害剤や蛋白発現量の評価により確認した。本研究成果はCOPD増悪予防の新規治療開発に寄与しうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

COPD増悪頻回例は呼吸機能の低下が著しく、症状が強く、生活の質が低下し、予後が悪化する。COPD増悪にかかる医療費は年間約6,000億円とCOPD全体の75%と試算される。COPD増悪抑制は疾患予後改善だけでなく医療資源の有効活用・医療費抑制のためにも急務である。本研究では、ヒト同様の構造的および機能的特徴を有するブタ気道からの新鮮分泌液の観察と解析に成功し、長時間作用性気管支拡張薬が気道分泌液を正常化し気道粘膜防御機構脆弱性の改善効果をもたらす可能性を初めて示した。本研究成果は、ウイルスや細菌感染など気道易感染性に伴って生じるCOPD増悪抑制のための新規治療法開発への基礎を提供する。

研究成果の概要(英文)：An acquired dysregulation of airway secretion is likely involved in the pathophysiology of COPD. However, limited data are available concerning the complementary additive effects of bronchodilators on airway secretion. ACh 100 nM induced a gradual increase in the amount of gland secretion in swine tracheal membrane. LPS accelerated the ACh-induced secretory responses up to around 3-fold and significantly lowered the pH level. LABAs restored the LPS-induced changes in both the hypersecretion and acidification. Two different inhibitors for CFTR abolished the LABA-mediated pH normalization. Both immunofluorescence staining and western blotting analysis revealed that LPS downregulated the abundant expression of CFTR protein. However, LABA did not restore the LPS-induced decrease in CFTR expression. These findings suggest that the activation of cAMP-dependent HCO₃⁻ secretion through CFTR would be partly involved in the LABA-mediated pH normalization in gland secretion.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：気道分泌 COPD増悪 気道粘膜防御機構 CFTR HCO₃⁻

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患(Chronic obstructive pulmonary disease; COPD)は、長期間の喫煙を主な原因とし、気流閉塞や過膨張のために労作時呼吸困難や慢性の咳・痰を特徴とする進行性の難治性疾患である。COPDの経過中に息切れの増加、咳や痰の増加、胸部不快感・違和感の出現あるいは増強などを認め、安定期の治療の変更あるいは追加が必要となる状態をCOPD増悪という。COPD増悪頻回例は呼吸機能の低下が著しく、症状が強く、生活の質が低下し、予後が悪化する。多くの医療資源を消費することも知られ、COPD増悪にかかる医療費は年間約6,000億円とCOPD全体の75%との試算もある(1)。COPD増悪抑制は疾患予後改善だけでなく医療資源の有効活用・医療費抑制のためにも急務である。

COPD増悪病態には、好酸球の関与(25%)と細菌・ウイルス感染の関与(75%)の主に2つのフェノタイプが知られる(図1)(2)。近年、複数の長時間作用性気管支拡張薬(抗コリン薬:LAMA、β2刺激薬:LABA、および両者併用LAMA/LABA)が臨床使用され、有意な呼吸機能改善効果に加えてCOPD増悪抑制効果も示す(3)がその機序は不明である。また喘息病態合併COPDでは吸入ステロイド(ICS)を追加併用することである程度のCOPD増悪抑制効果が認められるものの、特に高齢者、低肺機能例、息切れの強い症例、喘息病態の乏しい増悪頻回例などではICS投与後の気道感染や肺炎の頻度上昇などの有害事象も知られており、すべての増悪フェノタイプに有効かつ安全性も担保される治療法が強く望まれている。

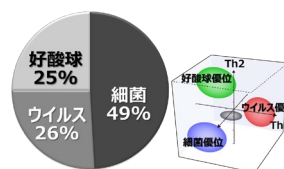


図1 増悪フェノタイプ(2)

COPDの中でも気道過分泌および慢性気管支炎型はCOPD増悪の頻度が有意に高く(4,5)、このような症例では細菌やウイルスに対する気道粘膜防御機構の脆弱性が指摘されている(6,7)。研究代表者は、科学研究費基盤研究C(平成24~26年度 課題番号24591150、平成27~29年度 課題番号15K09207)などを得て、病原微生物由来抗原がToll様受容体(TLR)を介して気道分泌に異常な量的変化を引き起こしCOPD増悪に関与し得ることを報告してきた(8,9,10)。気道粘膜防御能の維持には気道分泌腺からのHCO₃⁻分泌によるpH調節や抗菌活性保持などの質的特性の最適化が重要であると考えられている。本研究では、COPD増悪の背景となり得る気道粘膜防御能の脆弱性をもたらす最大の要因を明らかにするために、気道粘膜下腺からの新鮮気道分泌液を研究対象とする。気道粘膜脆弱性に関与する質的変化因子を特定し、病的な質的変化を最適化することで細菌やウイルスに対する易感染性を改善するという斬新かつ安全で有効性の高い新規治療法開発への基礎を提供する。感染に伴うCOPD増悪やICS投与中の気道感染を制御することで、全てのCOPD増悪予防を可能とする新規治療法の確立を目指す。

2. 研究の目的

- (1) 新鮮気道分泌液の量的特性の病的変化の可視化
- (2) 新鮮気道分泌液の質的特性の病的変化の確認
- (3) 上記質的変化を正常化する治療薬の特定を本研究の目的とする。

気道粘膜の水・電解質分泌は気道分泌腺管腔側に発現するカルシウム依存性塩素イオンチャンネル(CaCC)を介するCl⁻分泌と、cAMP依存性塩素イオンチャンネル(CFTR)を介するHCO₃⁻分泌の両者によって維持されることが知られている。本研究で対象とする候補分子はこれらのチャンネルのほか、細菌やウイルスを認識するTLRs、粘膜下腺からの分泌型IgAなどの防御因子、気管支拡張薬やマクロライド薬などの既存薬を想定する。CFTRは気道粘膜防御に必須であり、種々の刺激によってCl⁻イオンやHCO₃⁻イオンのどちらか一方を優先的に通過させることで粘膜防御に寄与することが知られている。近年、喫煙刺激およびCOPD気道においてCFTRのHCO₃⁻分泌障害が存在し、気道被覆液pHの病的酸性化から気道粘膜防御能の脆弱化を招くことが報告され注目されている(11)ことから、本研究対象の最有力候補である。一方で研究代表者らは、グラム陰性菌を認識するTLR4、5がブタ気道粘膜下腺からのCl⁻分泌を増強し、ウイルス抗原を認識するTLR7が逆に抑制することなどを見出し、TLRsと気道過分泌のクロストークの存在を世界で初めて報告してきた(8,9,10)。これらの気道分泌研究を組合せ更に発展させることで、気道分泌液を正常化し気道粘膜防御機構脆弱化の改善効果をもたらす可能性を示し、新規治療の早期臨床応用に向けた基礎を提供することを目的とする(図2)。

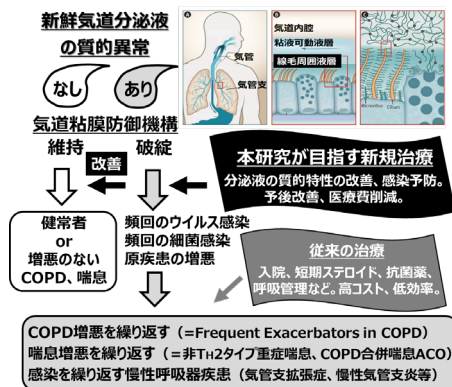


図2 本研究が目指す新規治療戦略

3. 研究の方法

(1) 新鮮気道分泌液のリアルタイム観察と分泌量定量化

新鮮ブタ気管を地域の食肉センターから入手し、気管外表の脂肪織及び結合織を除去した後、3-4cmの長さで切断し実験台上に固定した。十分に乾燥させた気管粘膜面をミネラルオイルで覆い、気道粘膜下腺導管から ACh 100nM で惹起される分泌液がヒロック形成する様子を実顕微鏡で観察した(図 3)。新鮮気道分泌液の総量は、1つのヒロック形成を1つの球として球体積($4\pi r^3/3$)から算出し、各単位面積(25mm^2)あたりに観察される複数の球体体積を合算し $\text{nl}/25\text{mm}^2$ の単位で表した。一部、毎分毎の分泌量を分泌速度として $\text{nl}/25\text{mm}^2/\text{min}$ の単位で表した。

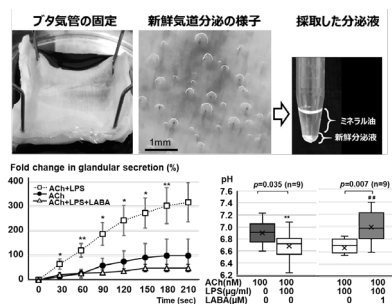


図 3 新鮮気道分泌液の観察

(2) 新鮮気道分泌液の質的評価(pH 値測定)

ACh 100nM および種々の刺激条件で惹起された粘膜下腺からの分泌液は、気道表面を覆ったミネラルオイル層中に球状に膨らみ、マイクロピペットを用いて慎重に回収した。回収した新鮮気道分泌液を pH 特異的蛍光指示薬である SNARF-1 と混合し、FlexStation3 マイクロプレートリーダーを用い 30 秒毎に 360 秒まで自動測定した。実験は短時間で行い、採取した分泌液の上層部に存在するミネラルオイル層を保持して大気から隔離することで pH 測定値に影響しないよう細心の注意を払った。測定された蛍光強度の値は、別途標準液の蛍光強度から得られた標準直線に外挿して pH 値に変換した。

(3) パッチクランプ法

単離したブタ気道粘膜下腺細胞に標準的パッチクランプ法を適用した。この段階まで丁寧に細胞処理することおよびノイズのない電流の持続測定が非常に困難であり、研究代表者らによって実施できる貴重な測定法である。特定の電位設定下でのホールセルモードによって、パッチ膜以外の全ての膜を流れるイオン電流のうち ACh によって惹起される K^+ と Cl^- 電流 (ともに生理的分泌の中心) の解析を同時に行うことを可能とした(図 4)。

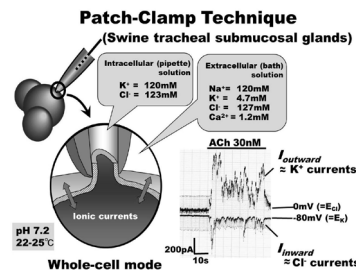


図 4 パッチクランプ法

(4) Calu-3 細胞管腔側の pH 測定

気道漿液腺細胞由来培養細胞である Calu-3 細胞の管腔側細胞膜直上約 $25\mu\text{m}$ に微細マイクロマニピュレーターを用いて pH 測定用の微小ガラス電極(pH 測定用)を固定し、各種刺激により細胞被覆液の pH 変化を連続測定した。

(5) CFTR チャンネルの発現

本研究で得られた新鮮気道分泌液 pH 変化に対して CFTR チャンネル発現量の変化が関与するかどうか確認するために、蛍光免疫染色法とウエスタンブロッティング法によって蛋白量を視覚化・定量化して評価を加えた。

4. 研究成果

(1) 生理的刺激下および COPD 類似病態下における新鮮気道分泌液の量的特性の確認

気道の生理的分泌を再現するために、10nM、100nM、300nM の ACh で刺激した。刺激後 180 秒時点での様子を図 5 に示した。10nM では気道分泌を惹起せず、300nM では分泌が急速に増加し短時間でプラトーに達して更なる反応は得られなかった。100nM の刺激では増強や抑制効果を得ることが可能で観察に適した分泌反応が得られ、本研究において ACh 100nM が生理的気道分泌を再現する最適な濃度と考えられたため、以下の実験はこの濃度を基本として実験を進めることとした。

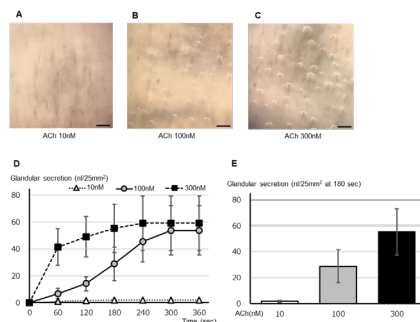


図 5 ブタ気管粘膜下腺からの生理的分泌

次いで COPD 類似病態を再現するために LPS の影響下での分泌速度を測定し、さらに COPD 治療薬である LABA の影響を調べた。LPS $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 存在下では、気道分泌速度は約 3 倍と有意に増加した。この現象はパッチクランプを用いた研究代表者の過去の報告、すなわち LPS が TLR4 シグナル活性化によるカルシウム感受性亢進を介して、細胞内カルシウムの過剰な上昇をもたらさずにイオン電流を約 2.5 倍増強したと合致するものであった(8)。臨床的に使用される 3 種類の LABA(indacaterol; IND, formoterol; FOR, salmeterol; SAL)はいずれも ACh により惹起されかつ LPS によって増強した新鮮気道分泌を著しく抑制した(図 6 上段)。この現象をパッチクランプ法で検証したところ、ACh 30nM で惹起されるイオン電流を IND は濃度依存性

に抑制することが確認された(図 6 下段)。

本研究の目的とは異なるが、LABA が気道分泌を亢進させるか抑制するかは実験動物、培養細胞、実験条件、対象とする分泌物の相異などにより一定の見解がなく以前より議論になっていたが、本研究により気道粘膜腺から生理的低濃度 ACh で惹起される漿液成分(水・電解質)の分泌は LABA により有意に抑制されることが示され、大変貴重なデータである。

これまでの結果から、COPD 類似病態の実験条件下において新鮮気道分泌は過剰に増加すること、また COPD 治療薬の一つである LABA はこの反応を正常化することが示された。

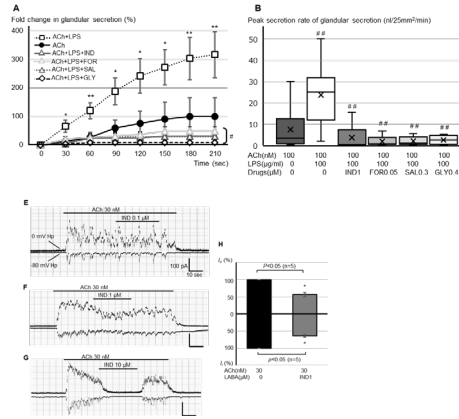


図 6 新鮮気道分泌量の変化

(2) 生理的刺激下および COPD 類似病態下で新鮮気道分泌液の質的特性的確認

pH 特異的蛍光指示薬である SNARF を用いて新鮮分泌液 pH を測定した。ACh 単独で pH6.81-6.90 であったものが LPS 追加により pH 6.65-6.67 と有意に酸性に変化した。この反応に対して 3 種類の LABA はいずれも pH6.93-6.99 と中和する方向に変化させ、この変化は CFTR 阻害剤でキャンセルされた(図 7)。以上から、CFTR を介する HCO₃⁻分泌の増加がその要因となっている可能性が強く示唆された。細胞内 cAMP 依存性メカニズムの関与を確認するために、Calu-3 細胞の管腔側細胞膜直上約 25μm における被覆液の pH を連続測定しつつ強力なアデニル酸シクラーゼ活性化剤である Forskolin 投与前後での pH 変化を確認したところ、pH は 6.44 から 6.63 にやや中和する方向に変化し、これまでの結果を支持した(図 8)。

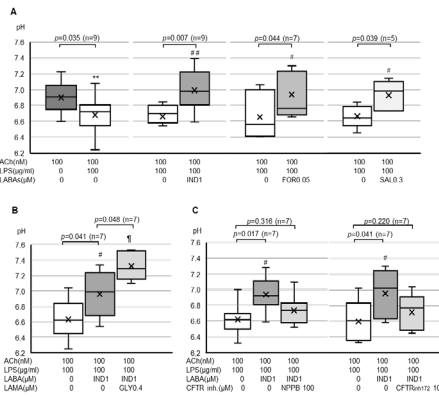


図 7 新鮮気道分泌液 pH の変化

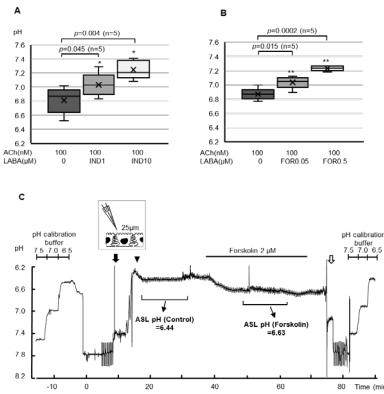


図 8 分泌液 pH に対する cAMP の影響

タバコ煙曝露や LPS 類似物質が CFTR チャンネル発現低下および機能抑制を来す報告はいくつかあり(12,13)、本研究で得られた現象も同じメカニズムが関与している可能性を考え、CFTR チャンネルタンパクの発現量をブタ気管に対して蛍光免疫染色、Calu-3 細胞に対してウエスタンブロッティング法を用いて確認した。LPS 刺激により細胞表面の CFTR 発現は低下したものの、IND 追加によりその発現低下は回復しなかった(図 9)。このことから新鮮気道分泌液の pH 低下は 2 つの機序、すなわち LPS によるチャンネル活性の低下と CFTR 発現の低下によって生じ得るものの、LABA による pH 正常化は CaCC の抑制と細胞膜上に残存する CFTR のフル活性化による HCO₃⁻分泌の増加が関与しているものと考えられた。一方で LABA による pH 改善が不完全であることから、CFTR に依存しないメカニズムも一部存在することも想定された。今後検討を重ねて解明する必要がある。

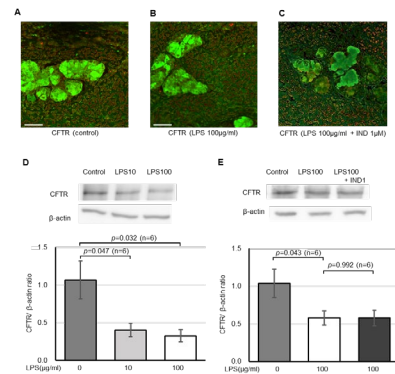


図 9 CFTR チャンネルタンパクの発現

(3) COPD 治療薬である既存の LAMA、LABA、LAMA/LABA による質的的特性改善の機序

研究代表者は、気道分泌腺管腔側に発現する CaCC を介する Cl⁻イオン分泌が水分分泌量を反映し、CFTR を介する HCO₃⁻イオン分泌が pH 調節に寄与していると考えており、本研究結果

はそれを裏付けたと言える。すなわち、ACh は細胞内カルシウムを上昇させ、CaCC を介した Cl⁻分泌を介して気道分泌を惹起し、LPS はカルシウム感受性を亢進させてこの分泌量を増加させる。一方で LABA は CaCC を抑制して分泌量を抑制しつつ CFTR を活性化することで新鮮気道分泌液を Cl⁻分泌から HCO₃⁻分泌にスイッチさせ、pH のアルカリ側へのシフトを同時に引き起こすと考えられた(図 10)。本研究では、LAMA が ACh と同じ基底膜側から作用する実験システムしか組めなかったために、ムスカリン受容体を競合的に拮抗することで ACh の効果を減弱した可能性を除外できないが、ACh とは別の管腔側から LABA を作用させる実験系を将来組み合わせることができれば LAMA と LABA の細胞内相互作用によるメカニズムを明らかにすることが可能であり、今後さらに検討を重ねていく必要がある。

本研究により LPS は生理的な新鮮気道分泌に対して量的および質的に悪影響を及ぼすこと、また臨床的に使用される LABA はその影響を改善させることが示された。詳細なメカニズムの解明には至らなかったが、各種阻害剤や蛋白発現量の評価を加えることで気道分泌腺管腔側に発現する複数のイオンチャンネルの調節により、Cl⁻分泌から HCO₃⁻分泌にスイッチすることが重要であることを見出した。LABA 及び LABA/LAMA 併用による CFTR を介した気道分泌の量的および質的正常化がヒト COPD 気道においても再現されることを今後確認することが必要である。気道分泌液特性の正常化は、気道粘膜防御機構脆弱化の改善効果をもたらす可能性があり、今回明らかになった機序を最大限強化する治療薬を開発することで COPD における新たな治療ターゲットとしての応用が期待される。また、ウイルスや細菌感染など気道易感染性に伴って生じる COPD 増悪抑制のための新規治療法開発への基礎を提供することにもつながる。本研究をさらに発展させることで COPD 増悪予防の新たな治療戦略を確立することに寄与することが期待される。

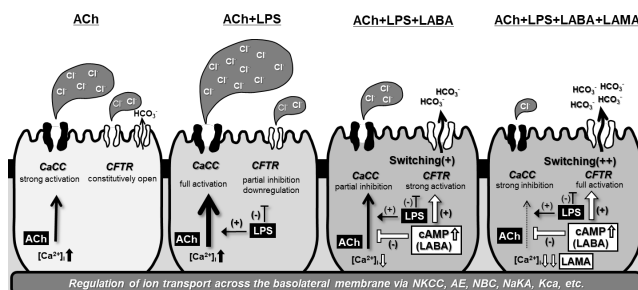


図 10 本研究で明らかにされた分泌調節機序

<引用文献>

1. Nishimura S, et al. Cost impact of COPD in Japan: opportunities and challenges? *Respirology*. 2004;9:466-73.
2. Bafadhel M, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011, 184:662-71.
3. Wedzicha JA, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222-34.
4. Burgel PR, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009;135:975-82.
5. Kesimer M, et al. Airway mucin concentration as a marker of chronic bronchitis. *N Engl J Med*. 2017;377:911-22.
6. Hiemstra PS, et al. The innate immune function of airway epithelial cells in inflammatory lung disease. *Eur Respir J*. 2015;45:1150-62.
7. Parameswaran GI, et al. Effects of bacterial infection on airway antimicrobial peptides and proteins in COPD. *Chest*. 2011;140:611-7.
8. Murakami K, Tamada T, et al. TLR4 potentiates Ca²⁺-dependent electrolyte secretion from swine tracheal gland *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45:1101-10.
9. Muramatsu S, Tamada T, et al. Flagellin/TLR5 signaling potentiates airway serous secretion from swine tracheal submucosal glands. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305:L819-30.
10. Gamo S, Tamada T, et al. TLR7 agonist attenuates acetylcholine-induced, Ca²⁺-dependent ionic currents in swine tracheal submucosal gland cells. *Exp Physiol*. 2018, 103:1543-59.
11. Shah VS, et al. Airway acidification initiates host defense abnormalities in cystic fibrosis mice. *Science*. 2016;351:503-7.
12. Cantin AM, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function is suppressed in cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1139-44.
13. Trinh NT, et al. Deleterious impact of *Pseudomonas aeruginosa* on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function and rescue in airway epithelial cells. *Eur Respir J*. 2015;45:1590-602.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Aritake H, Tamada T, Murakami K, Gamo S, Nara M, Kazama I, Ichinose M and Sugiura H	4. 巻 May 24
2. 論文標題 Effects of indacaterol on the LPS-evoked changes in fluid secretion rate and pH in swine tracheal membrane	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pflugers Arch-European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 May 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-021-02560-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Mukae H, Kaneko T, Obase Y, Shinkai M, Katsunuma T, Takeyama K, Terada J, Niimi A, Matsuse H, Yatera K, Yamamoto Y, Azuma A, Arakawa H, Iwanaga T, Ogawa H, Kurahashi K, Gon Y, Sakamoto H, Shibata Y, Tamada T, Nishioka Y, Haranaga S, Fujieda S, Miyashita N, Mochizuki H, Yokoyama A, Yoshihara S, Tamaoki J	4. 巻 59
2. 論文標題 The Japanese respiratory society guidelines for the management of cough and sputum (digest edition)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respir Investig	6. 最初と最後の頁 270-290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2021.01.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Saito T, Ichikawa T, Numakura T, Yamada M, Koarai A, Fujino N, Murakami K, Yamanaka S, Sasaki Y, Kyogoku Y, Itakura K, Sano H, Takita K, Tanaka R, Tamada T, Ichinose M and Sugiura H	4. 巻 22
2. 論文標題 PGC-1 regulates airway epithelial barrier dysfunction induced by house dust mite.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respir Res	6. 最初と最後の頁 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-021-01663-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tamada T, Nara M, Murakami K, Gamo S, Aritake H, Shimizu M, Kazama I, Ichinose M and Sugiura H	4. 巻 60
2. 論文標題 The clinical features of patients with sarcoidosis and malignant diseases in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 209-216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.5441-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abe N, Toyama H, Ejima Y, Saito K, Tamada T, Yamauchi M, Kazama I	4. 巻 12
2. 論文標題 1-Adrenergic Receptor Blockade by Prazosin Synergistically Stabilizes Rat Peritoneal Mast Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomed Res Int	6. 最初と最後の頁 3214186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/3214186	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kyogoku Y, Sugiura H, Ichikawa T, Numakura T, Koarai A, Yamada M, Fujino N, Tojo Y, Onodera K, Tanaka R, Sato K, Sano H, Yamanaka S, Itakura K, Mitsune A, Tamada T, Akaike T, Ichinose M.	4. 巻 144
2. 論文標題 Nitrosative stress in asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 972-983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.04.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsukita Y, Okazaki T, Ebihara S, Komatsu R, Nihei M, Kobayashi M, Hirano T, Sugiura H, Tamada T, Tanaka N, Sato Y, Yagita H, Ichinose M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Beneficial effects of sunitinib on tumor microenvironment and immunotherapy targeting death receptor5	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 OncoImmunology	6. 最初と最後の頁 e1543526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/2162402X.2018.1543526.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gamo S, Tamada T, Murakami K, Muramatsu S, Aritake H, Nara M, Kazama I, Okazaki T, Sugiura H, Ichinose M.	4. 巻 103
2. 論文標題 TLR7 agonist attenuates acetylcholine-induced, Ca ²⁺ -dependent ionic currents in swine tracheal submucosal gland cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Exp Physiol.	6. 最初と最後の頁 1543-1559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/EP087221	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka R, Sugiura H, Yamada M, Ichikawa T, Koarai A, Fujino N, Yanagisawa S, Onodera K, Numakura T, Sato K, Kyogoku Y, Sano H, Yamanaka S, Okazaki T, Tamada T, Miura M, Takahashi T, Ichinose M	4. 巻 13
2. 論文標題 Physical inactivity is associated with decreased growth differentiation factor 11 in chronic obstructive pulmonary disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.	6. 最初と最後の頁 1333-1342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/COPD.S157035.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 玉田 勉	4. 巻 107
2. 論文標題 高齢者気管支喘息の併存症・合併症とその意義	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日内会誌	6. 最初と最後の頁 2088-2096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Aritake H, Tamada T, Murakami K, Gamo S, Nara M, Sugiura H and Ichinose M
2. 発表標題 Long-acting bronchodilators improve lipopolysaccharide-induced swine airway hypersecretion as well as the abnormal acidification in pH
3. 学会等名 European Respiratory Society Virtual 2020 Annual Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Murakami K, Tamada T, Gamo S, Nara M, Aritake H and Ichinose M
2. 発表標題 Recent trends of clinical features of sarcoidosis in Japan.
3. 学会等名 International Conference on Sarcoidosis and Interstitial Lung Diseases 2019 in Yokohama (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aritake H, Tamada T, Murakami K, Nara M, Gamo S, Sugiura H and Ichinose M
2. 発表標題 The clinical features of malignant diseases in Japanese patients with sarcoidosis.
3. 学会等名 International Conference on Sarcoidosis and Interstitial Lung Diseases 2019 in Yokohama. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aritake H, Tamada T, Murakami K, Gamo S, Nara M, Sugiura H and Ichinose M.
2. 発表標題 Effects of long-acting bronchodilators on airway mucus quantity and quality
3. 学会等名 ATS International Conference in Dallas TX (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有竹秀美、玉田 勉、村上康司、蒲生俊一、奈良正之、杉浦久敏、一ノ瀬正和
2. 発表標題 新鮮ブタ気道分泌液pHに対する長時間作用性 2刺激薬 (LABA) の影響
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上康司、玉田 勉、三枝大輔、奈良正之、宮内栄作、有竹秀美、蒲生俊一、矢富 裕、一ノ瀬正和
2. 発表標題 サルコイドーシスの血漿および尿中におけるリゾリン脂質産生酵素の解析
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 玉田 勉
2. 発表標題 教育セミナー1 (講演2) Type2炎症の概念に基づく生物学的製剤の活用
3. 学会等名 第6回総合アレルギー講習会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉田 勉
2. 発表標題 シンポジウム15 テーマ 「喘息を取り巻く様々な環境」 加齢と喘息
3. 学会等名 第68回 日本アレルギー学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉田 勉、一ノ瀬正和
2. 発表標題 シンポジウム テーマ COPD ACOガイドラインを超えて 末梢血好酸球増加はICS治療ターゲットになるか？
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有竹秀美、玉田 勉、村上康司、蒲生俊一、奈良正之、杉浦久敏、一ノ瀬正和
2. 発表標題 長時間作用型気管支拡張薬が新鮮気道分泌液の特性に与える影響の検討
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 蒲生俊一、玉田 勉、村上康司、有竹秀美、村松聡士、奈良正之、杉浦久敏、一ノ瀬正和
2. 発表標題 ヒトCOPD気道におけるToll様受容体 (TLR) 7の発現低下と気道分泌に与える影響の検討
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tamada T
2. 発表標題 Asthma COPD overlap
3. 学会等名 XXIV World Congress of Asthma (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有竹秀美、玉田 勉、村上康司、蒲生俊一、村松聡士、奈良正之、一ノ瀬正和
2. 発表標題 COPDに対する気管支拡張薬が気道被覆液の質的特性に及ぼす影響
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 蒲生俊一、玉田 勉、村上康司、有竹秀美、村松聡士、奈良正之、杉浦久敏、一ノ瀬正和
2. 発表標題 TLR7刺激によるSarco/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase(SERCA) 作用亢進についての検討
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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	奈良 正之 (Nara Masayuki) (70374999)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師 (11301)	削除：2020年3月9日
研究 分担者	村上 康司 (Murakami Koji) (70633725)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	

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
---------	---------