

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08600

研究課題名(和文) Toll様受容体を介した粘液線毛輸送系の促進機序の解明と慢性気道疾患への治療応用

研究課題名(英文) Analysis of airway mucociliary transport via Toll-like receptors pathway

研究代表者

藤澤 朋幸 (Fujisawa, Tomoyuki)

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：20402357

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)：TLRを介した粘液線毛輸送系の促進機序を解明すべく、TLR3経路に着目して、polyI:CならびにインフルエンザAウイルス(IAV)感染による線毛輸送能・線毛活性の促進作用を、マウス気管組織培養と線毛運動イメージング解析法を用いて評価した。その結果、polyI:CならびにIAV感染は、TLR3経路を介して気道上皮のATP放出を増加させ、線毛輸送系を促進することを見出した。また、喘息・COPD治療に用いる長時間作用性抗コリン薬(LAMA)が線毛輸送能・線毛活性に与える作用を解析した。LAMAであるチオトロピウム及びグリコピロニウムは、気道上皮の線毛輸送能を促進することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究により、IAV感染において、気道上皮は線毛輸送系を促進して、気道の生体防御に寄与することが明らかとなった。この結果は、IAVだけでなくRNAウイルス全般(コロナウイルス、ライノウイルスなど)、ひいては現在猛威を振るCOVID-19に対する気道の生体防御機構の解明に応用できる。さらに、メカニズムを詳細に解明することにより、線毛輸送系の促進をターゲットにした新たな創薬研究に発展させることが可能となる。また、既存の治療薬であるLAMAの新規作用として、線毛機能促進作用を明らかにしたことは、慢性気道疾患における生体防御の観点から臨床的な意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Mucociliary clearance is an airway defense mechanism that removes pathogens from the respiratory tract. However, the impact of innate immune response on mucociliary clearance remains unclear. To elucidate the mechanism of TLR-mediated promotion of mucociliary clearance, we focused on the TLR3 pathway and evaluated the effects of polyI:C and influenza A virus (IAV) infection on the promotion of ciliary activity and cilia-driven flow using murine tracheal tissue culture model. We found that polyI:C and IAV infection readily increased ciliary activity and cilia-driven flow via TLR3 activation. Mechanically, extracellular ATP release in response to TLR3 activation promotes ciliary activity through autocrine ATP-P2R loop. We also analyzed the effects of long-acting muscarinic antagonists (LAMAs), therapeutics for asthma and COPD, on ciliary activity and cilia-driven flow. We found that the LAMAs, tiotropium and glycopyrronium, exerted a direct effect to enhance airway ciliary function.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：線毛輸送系 ウイルス感染 線毛運動 Toll-like receptor 生体防御 長時間作用性抗コリン薬

### 1. 研究開始当初の背景

粘液線毛輸送系は、気道に侵入した異物や病原体を物理的に排除する機構であり、気道の感染防御機構として重要な役割を果たしている。その中で気道の線毛細胞は、管腔側に 200 から 300 本の線毛を持ち、線毛の精緻な共調運動により粘液と共に異物を運搬して線毛輸送系の主役を担っている。気管支拡張症をはじめ、COPD、気管支喘息などの様々な慢性気道疾患において、それぞれ根本的な病態は異なるものの、共通して粘膜線毛輸送系の障害がみられる。しかしながら、粘液線毛輸送系、とくに線毛運動の調節機構が十分に解明されておらず、現在まで直接的に粘液線毛輸送系の障害を改善させる薬物は開発されていない。

気道上皮は、気道の内面を覆い、侵入する細菌やウイルスと最初に接触して気道感染防御の第一線を担う組織である。また、気道上皮細胞は Toll-like receptor (TLR) などのパターン認識受容体 (pattern-recognition receptors: PRRs) を発現する。申請者は先行研究にて、気道上皮における TLR リガンドを介した自然免疫応答によるインターフェロンなどの発現機序を解析して、感染防御に果たす気道上皮の役割を示してきた。一方、気道の物理的バリア機構である粘液線毛輸送系と TLR を含む自然免疫との関連は、これまで検討されていない。

本研究では、申請者が開発したマウス気管の組織培養と、蛍光顕微鏡・ビデオカメラを駆使して線毛輸送系を客観的に評価できる解析システムを用いて、TLR シグナルが粘液線毛輸送系に与える作用を解析した。

### 2. 研究の目的

本研究では、「TLR3 を介した粘液線毛輸送系の促進機序を解明し、その結果により、粘液線毛輸送能を高める新規薬剤の開発に向けた基盤を作る」ことを目的とした。

### 3. 研究の方法

粘液線毛輸送能の定量評価には、マウス (BALB/c, 10 週齢) より採取した気管の組織培養を用いて、以下 2 つの解析を行った。

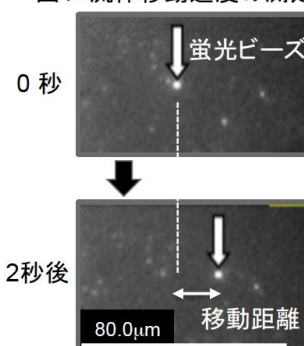
#### ■線毛輸送能の解析：流体移動速度の測定。

マウス気管を組織培養し、培養液中に蛍光ビーズを添加して、蛍光顕微鏡とビデオカメラを用いて、線毛輸送による気管内腔の液体の流れを“蛍光ビーズの移動”として可視化し、ビーズの移動する距離と時間から流体移動速度を算出する (図1)。

#### ■線毛活性の解析：線毛打頻度 (ciliary beat frequency: CBF), 有効打速度, 回復打速度, 有効打と回復打の非対称性の測定。

前述の組織培養を用い、色素標識した線毛先端の動きを高速ビデオカメラで撮影し、専門画像ソフトで線毛先端の動きを解析して、CBF を算出する。また、線毛の連続運動を有効打 (液体を流す方向働く運動) と回復打 (流れに逆いながら戻る運動) に分け各々の速度を算出し、非対称性運動も評価する。

図1 流体移動速度の測定



PolyI:Cによる線毛輸送能・線毛活性の促進作用の解析： PolyI:C添加による流体移動速度の経時的変化を確認するとともに、また、線毛活性については、polyI:C添加によるCBF・有効打速度・回復打速度の変化、非対称性運動について解析する。

TLR3欠損マウスを用いた、粘液線毛輸送系の解析： PolyI:Cによる粘液線毛輸送系の活性化が、TLR3に依存する応答であるか検証するため、TLR3欠損マウスより採取した気管の組織培養を用いて、同様の検討を行う。

A型インフルエンザウイルス (influenza A virus: IAV) 感染による、粘液線毛輸送系の促進作用の同定。

IAVを気道上皮に感染させ、polyI:Cと同様に、TLR3を介して線毛輸送能・線毛活性が増加するか、野生型 (WT) マウスおよびTLR3欠損マウスより採取した気管組織を用いて検証する。

TLR3を介する粘液線毛輸送系を特異的に活性化する経路の探索。

線毛運動を亢進する候補因子としては、細胞外刺激として ATP, UTP, 苦味物質等が、また細胞内シグナル分子としてカルシウムイオン ( $Ca^{2+}$ ), NO, cAMP 等があげられる。そこで、以下の検討を行う。

- 細胞外ATP濃度の測定と、P2受容体アンタゴニストを用いた解析。

PolyI:Cが細胞外ATP濃度を変化させるか検証するため、polyI:C添加時と非添加時でWTマウス気管の組織培養液におけるATP濃度を測定する。ATPの受容体としてP2受容

体ファミリーが知られている．そこで，polyI:C刺激により培養液中のATP濃度が上昇すれば，P2受容体アンタゴニスト（suramin）を添加して線毛輸送能・線毛活性を解析し，polyI:Cによる粘液線毛輸送能の促進におけるATP-P2受容体経路の関与を検証する．また，TLR3欠損マウスを用いて同様の解析を行い，polyI:CによるATP濃度の変化はTLR3を介する応答であるか検証する．

- 細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の測定とTRPチャンネルの関与の解析．

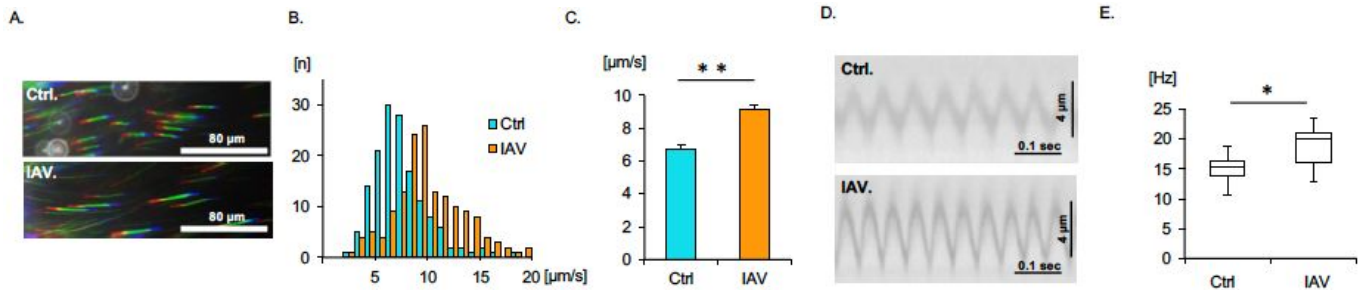
PolyI:C添加による線毛細胞内のCa<sup>2+</sup>濃度の変化を，Ca<sup>2+</sup>蛍光プローブ（Fura2-AM）を用いて測定する．温度や浸透圧に応答するTRPチャンネルの活性化により，細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度は上昇することが知られているので，polyI:C添加により細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の増加が検出されれば，TRPチャンネルの関与につきTRP欠損マウスより採取した気管の組織培養を用いてその関与を解析する．

#### 4．研究成果

##### (1) WT マウス気管における IAV 感染による線毛輸送能・線毛活性の増加

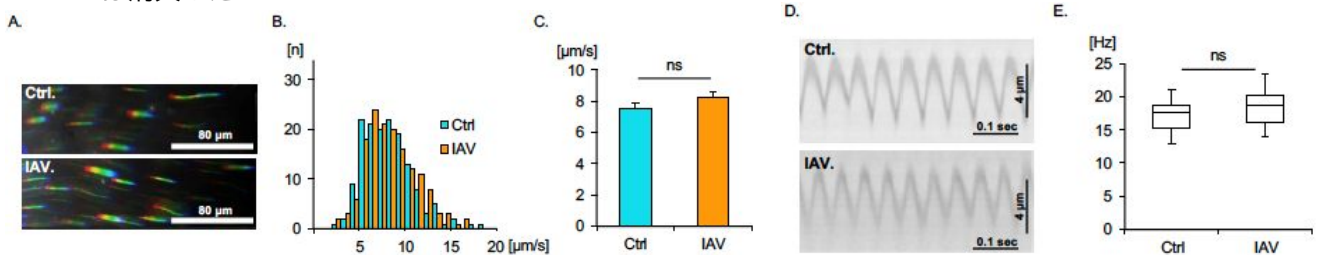
WT マウスより気管組織を採取し，IAV 添加培地で 1 時間培養した後，線毛輸送能，線毛活性を評価した．

蛍光ビーズの移動の軌跡を撮影しトレースした（4.4 秒間）．ビーズの移動距離は，IAV 感染によりコントロール（Ctrl）と比較して延長した（A）．IAV 感染により，流体移動速度はコントロール（Ctrl）と比較して増加した（B, C）．Kymographs（D）：A 型インフルエンザ感染（IAV）コントロール（Ctrl）．IAV 感染により線毛打頻度（CBF）はコントロール（Ctrl）と比較して増加した（E）．



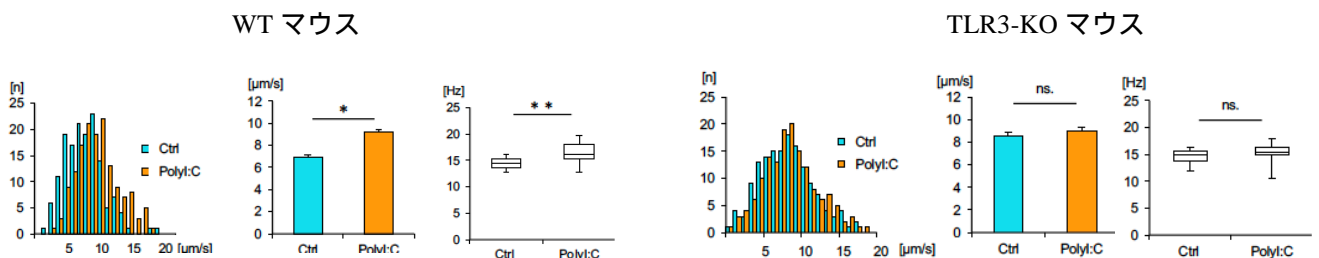
##### (2) TLR3-KO マウスを用いた IAV 感染による線毛輸送能・線毛活性の変化

TLR3-KO マウスより採取した気管組織を用いて，IAV 感染（1 時間）による線毛輸送能・線毛活性を評価した．TLR3-KO では，IAV 感染による流体移動側度の増加（A, B, C），CBF 増加（D, E）は消失した．



##### (3) PolyI:C 添加による線毛輸送能・線毛活性の変化

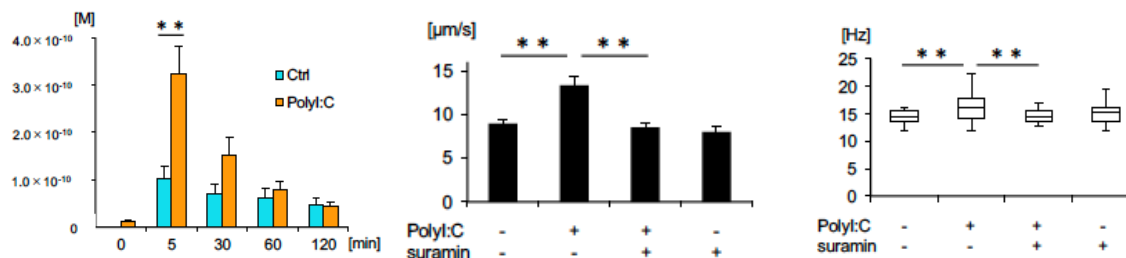
WT マウスの気管組織培養では，polyI:C 添加（30 分）により流体移動側度，CBF は増加したが，TLR3-KO 気管組織では polyI:C による増加作用は消失した．



以上の結果より，IAV と polyI:C は TLR3 を介して線毛輸送系を促進することが明らかとなった．

#### (4) TLR3 を介した ATP 放出の促進と ATP-P2R 経路を介した線毛機能促進作用

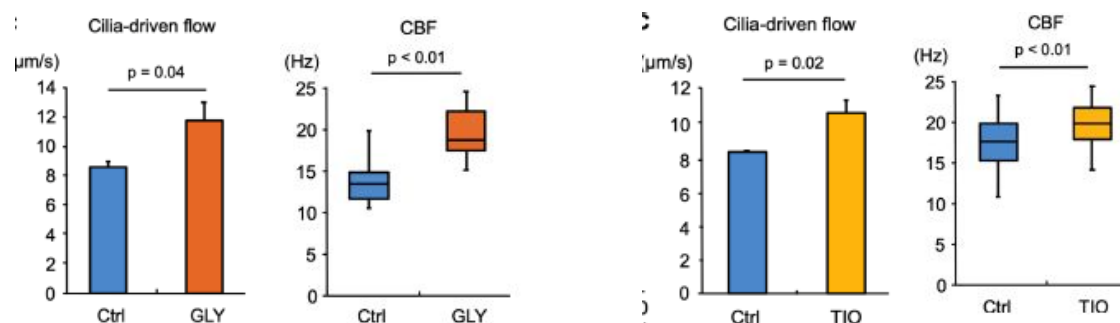
WT マウス気管組織培養において, polyI:C 添加により培養上清中 ATP 濃度は有意に増加した。一方, TLR3-KO マウス気管では polyI:C による ATP 濃度上昇は見られなかった。Suramin (非選択的 P2R アンタゴニスト) は polyI:C による流体移動速度・CBF の増加を抑制した。



以上より, IAV 感染ならびに polyI:C は, TLR3 を介して気道上皮における ATP 放出を増加させ, 放出された ATP は P2R 経路を介した線毛機能を促進することが明らかとなった。

#### (5) 長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) が線毛輸送能・線毛活性に与える作用の解析

WT マウス気管組織培養に, グリコピロニウム (glycopyrronium: GLY) 又はチオトロピウム (tiotropium: TIO) 添加して 1 時間培養し, 線毛輸送能・線毛活性を評価した。GLY 又は TIO 添加により, 流体移動速度, CBF は有意に増加し, LAMA は気道上皮に直接作用して線毛輸送能を促進することが実証された。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Katsumata Mineo, Fujisawa Tomoyuki, Kamiya Yosuke, Tanaka Yuko, Kamiya Chiaki, Inoue Yusuke, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Maekawa Masato, Setou Mitsutoshi, Watanabe Hiroshi, Ikegami Koji, Suda Takafumi	4. 巻 22
2. 論文標題 Effects of long-acting muscarinic antagonists on promoting ciliary function in airway epithelium	5. 発行年 2022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/s12890-022-01983-3	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 Koyauchi Takafumi, Suzuki Yuzo, Sato Kazuki, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Yokomura Koshi, Imokawa Shiro, Nakamura Hidenori, Morita Tatsuya, Suda Takafumi	4. 巻 23
2. 論文標題 Impact of end-of-life respiratory modalities on quality of dying and death and symptom relief in patients with interstitial lung disease: a multicenter descriptive cross-sectional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Research	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/s12931-022-02004-x	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 Kamiya Yosuke, Fujisawa Tomoyuki, Katsumata Mineo, Yasui Hideki, Suzuki Yuzo, Karayama Masato, Hozumi Hironao, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Setou Mitsutoshi, Ito Masahiko, Suzuki Tetsuro, Ikegami Koji, Suda Takafumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Influenza A virus enhances ciliary activity and mucociliary clearance via TLR3 in airway epithelium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Research	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/s12931-020-01555-1	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 Naoi Hyogo, Suzuki Yuzo, Mori Kazutaka, Aono Yuya, Kono Masato, Hasegawa Hirotsugu, Yokomura Koshi, Inoue Yusuke, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Nakamura Hidenori, Suda Takafumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of antifibrotic therapy on lung cancer development in idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Thorax	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/thoraxjnl-2021-218281	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, Horiike Yasuoki, Egashira Ryoko, Sumikawa Hiromitsu, Iwasawa Tae, Matsushita Shoichiro, Sugiura Hiroaki, Kataoka Kensuke, Hashisako Mikiko, Yasui Hideki, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 22
2. 論文標題 Radiological pleuroparenchymal fibroelastosis-like lesion in idiopathic interstitial pneumonias	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Research	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/s12931-021-01892-9	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 Hozumi Hironao, Kono Masato, Hasegawa Hirotsugu, Kato Shinpei, Inoue Yusuke, Suzuki Yuzo, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Inui Naoki, Nakamura Yutaro, Yokomura Koshi, Nakamura Hidenori, Suda Takafumi	4. 巻 23
2. 論文標題 Acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: mortality and its prediction model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Research	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/s12931-022-01978-y	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 Suzuki Yuzo, Aono Yuya, Akiyama Norimichi, Horiike Yasuoki, Naoi Hyogo, Horiguchi Ryo, Shibata Kiyoshi, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Involvement of autophagy in exacerbation of eosinophilic airway inflammation in a murine model of obese asthma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2022.2025571	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 Tsuchiya Kazuo, Fujisawa Tomoyuki, Mochizuka Yasutaka, Takuma Sho, Oishi Kyohei, Endo Yoshinari, Tanaka Yuko, Fukada Atsuki, Watanabe Hirofumi, Katsumata Mineo, Aoshima Yoichiro, Inoue Yusuke, Suzuki Yuzo, Karayama Masato, Hozumi Hironao, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 60
2. 論文標題 Transient leukocytopenia following combination therapy for COVID-19	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 158 ~ 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2021.09.007	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 Karayama Masato, Inoue Yusuke, Yoshimura Katsuhiko, Hozumi Hironao, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 45
2. 論文標題 Association of the Geriatric Nutritional Risk Index With the Survival of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Nivolumab Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 125 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CJI.0000000000000396	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 Miyashita Koichi, Karayama Masato, Inoue Yusuke, Hozumi Hironao, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Kono Masato, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer with uncommon histology: a propensity-score-matched analysis	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/s12890-021-01681-6	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 Suzuki Yuzo, Mori Kazutaka, Aono Yuya, Kono Masato, Hasegawa Hirotsugu, Yokomura Koshi, Naoi Hyogo, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Nakamura Hidenori, Suda Takafumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Combined assessment of the GAP index and body mass index at antifibrotic therapy initiation for prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-021-98161-y	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 Enomoto Noriyuki, Suzuki Seiichiro, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Odagiri Keiichi, Ishikawa Takamichi, Kataoka Kensuke, Kondoh Yasuhiro, Maekawa Masato, Inui Naoki, Watanabe Hiroshi, Suda Takafumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Diagnostic and prognostic significance of serum angiopoietin-1 and -2 concentrations in patients with pulmonary hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-021-94907-w	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 Akahori Daisuke, Inoue Yusuke, Inui Naoki, Karayama Masato, Yasui Hideki, Hozumi Hironao, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Suda Takafumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Comparative assessment of NOIR-SS and ddPCR for ctDNA detection of EGFR L858R mutations in advanced L858R-positive lung adenocarcinomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-021-94592-9	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 Enomoto Noriyuki, Homma Sakae, Inase Naohiko, Kondoh Yasuhiro, Hozumi Hironao, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Ogawa Noriyoshi, Suda Takafumi	4. 巻 77
2. 論文標題 Prospective nationwide multicentre cohort study of the clinical significance of autoimmune features in idiopathic interstitial pneumonias	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thorax	6. 最初と最後の頁 143 ~ 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/thoraxjnl-2020-216263	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 Suzuki Yuzo, Mori Kazutaka, Aono Yuya, Kono Masato, Hasegawa Hirotsugu, Yokomura Koshi, Naoi Hyogo, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Nakamura Hidenori, Suda Takafumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Switching antifibrotics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a multi-center retrospective cohort study	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/s12890-021-01587-3	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 Fujisawa Tomoyuki	4. 巻 57
2. 論文標題 Management of Myositis-Associated Interstitial Lung Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 347 ~ 347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina57040347	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 Saku Aiko, Fujisawa Tomoyuki, Nishimoto Koji, Yoshimura Katsuhiko, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 182
2. 論文標題 Prognostic significance of peripheral blood monocyte and neutrophil counts in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 106420 ~ 106420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2021.106420	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 Sakurai Shogo, Furuhashi Kazuki, Horiguchi Ryo, Nihashi Fumiya, Yasui Hideki, Karayama Masato, Suzuki Yuzo, Hozumi Hironao, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Conventional type 2 lung dendritic cells are potent inducers of follicular helper T cells in the asthmatic lung	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergology International	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.alit.2021.01.008	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 Sakaue Saori, Yamaguchi Etsuro, Tazawa Ryushi, Morimoto Konosuke, Fujisawa Tomoyuki, Suda Takafumi, Mochizuki Hideki, Kumanogoh Atsushi, Matsuda Fumihiko, Nakata Koh, Hirota Tomomitsu, Tamari Mayumi, Okada Yukinori	4. 巻 12
2. 論文標題 Genetic determinants of risk in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	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/s41467-021-21011-y	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 Fujisawa Tomoyuki, Suda Takafumi	4. 巻 26
2. 論文標題 Prednisolone and tacrolimus versus prednisolone and cyclosporin A to treat polymyositis/dermatomyositis associated ILD: A randomized, open label trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respirology	6. 最初と最後の頁 370 ~ 377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/resp.13978	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 Suzuki Yuzo, Fujisawa Tomoyuki, Sumikawa Hiromitsu, Tanaka Tomonori, Sugimoto Chikatoshi, Kono Masato, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 171
2. 論文標題 Disease course and prognosis of pleuroparenchymal fibroelastosis compared with idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 106078 ~ 106078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2020.106078	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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Kamiya Y, Fujisawa T, Yasui H, Hozumi H, Karayama M, Suzuki Y, Furuhashi K, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Setou M, Suzuki T, Ikegami K, Suda T
2. 発表標題 PolyI:C and Influenza A Virus Promote Mucociliary Clearance via TLR3 Pathway.
3. 学会等名 American Thoracic Society 2020 International Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神谷陽輔, 藤澤朋幸, 安井秀樹, 穂積宏尚, 柄山正人, 鈴木勇三, 古橋一樹, 榎本紀之, 中村祐太郎, 乾直輝, 瀬藤光利, 鈴木哲朗, 池上浩司, 須田隆文
2. 発表標題 TLR3リガンドによる粘液線毛輸送系の促進作用とその機序の解析
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 Katsumata M, Fujisawa T, Kamiya Y, Inoue Y, Hozumi H, Suzuki Y, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Setou M, Ikegami K, Suda T
2. 発表標題 Long Acting Muscarinic Antagonists Promote Ciliary Function in Airway Epithelium
3. 学会等名 American Thoracic Society 2021 International Conference Virtual (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 勝又峰生, 藤澤朋幸, 神谷陽輔, 穂積宏尚, 鈴木勇三, 柄山正人, 古橋一樹, 榎本紀之, 中村祐太郎, 乾直輝, 瀬藤光利, 池上浩司, 須田隆文
2. 発表標題 長時間作用型抗コリン薬による線毛運動促進作用の解析.
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 勝又峰生, 藤澤朋幸, 神谷陽輔, 穂積宏尚, 鈴木勇三, 柄山正人, 古橋一樹, 榎本紀之, 中村祐太郎, 乾直輝, 瀬藤光利, 池上浩司, 須田隆文
2. 発表標題 長時間作用性抗コリン薬は気道上皮の線毛機能を促進する.
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤澤朋幸
2. 発表標題 間質性肺炎における緩和ケアの現状
3. 学会等名 第31回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤澤朋幸
2. 発表標題 抗炎症治療/免疫抑制療法のエビデンスレビュー
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤澤朋幸
2. 発表標題 多発性筋炎/皮膚筋炎に伴う間質性肺疾患（PM/DM-ILD）に対する治療戦略
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fujisawa T, Hozumi H, Kamiya Y, Kaida Y, Akamatsu T, Kusagaya H, Satake Y, Mori K, Matsuda H, Yokomura K, Koshimizu N, Toyoshima M, Imokawa S, Kasamatsu N, Yasui H, Suzuki Y, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Suda T
2. 発表標題 Efficacy of Combination Therapy with Prednisolone and Calcineurin Inhibitor in Patients with Myositis-Associated Interstitial Lung Disease.
3. 学会等名 American Thoracic Society 2020 International Conference Virtual 2020.（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fujisawa T, Suda T
2. 発表標題 Diagnostic Utility of Web-Based Multidisciplinary Discussions Using Nationwide Cloud-Based Integrated Database of Idiopathic Interstitial Pneumonias.
3. 学会等名 American Thoracic Society 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 藤澤朋幸, 近藤康博, 稲瀬直彦, 福岡順也, 小倉高志, 上甲剛, 井上義一, 長谷川好規, 本間栄, 須田隆文	4. 発行年 2020年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 91
3. 書名 分子呼吸器病	

1. 著者名 藤澤朋幸	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 219
3. 書名 medicina 鑑別診断を意識した非専門医のための胸部画像診断	

1. 著者名 藤澤朋幸	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2151
3. 書名 今日の治療指針2021	

〔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	鈴木 哲朗  (Suzuki Tetsuro)  (00250184)	浜松医科大学・医学部・教授    (13802)	

6. 研究組織（つづき）

	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	須田 隆文  (Suda Takafumi)  (30291397)	浜松医科大学・医学部・教授    (13802)	

	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 協 力 者	神谷 陽輔  (Kamiya Yosuke)		
研究 協 力 者	勝又 峰夫  (Katsumata Mineo)		

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