

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08543

研究課題名（和文）肺線維症における 細胞の役割解明と治療応用に向けた基盤研究

研究課題名（英文）Fundamental research to elucidate the role of gammadelta T cells in pulmonary fibrosis and therapeutic application

研究代表者

坂本 憲穂（Sakamoto, Noriho）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・講師

研究者番号：30448493

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）： 型のT細胞レセプターを有し、主に自然免疫に関与するT細胞であるヒト T細胞の肺線維化抑制効果を *in vitro* で検証した。拡大培養した T細胞は共培養により肺線維芽細胞の 型コラーゲンの発現抑制を認めたが、細胞間の非接触モデルにより抑制効果が消失した。一方、 型T細胞の活性剤であるHMBPP（(E)-4-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテニルピリン酸）による T細胞刺激は非接触モデルで肺線維芽細胞のコラーゲン産生を抑制し、抗IFN 抗体により抑制効果が減弱した。ヒト T細胞は肺線維芽細胞のコラーゲン産生抑制作用を有し、肺線維症に対する細胞療法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

学術的意義としては、ヒト 型T細胞の肺線維化における役割を、研究分担者が独自開発したPTAを用いた培養系によって高純度かつ大量に培養されたヒト 型T細胞を用いて明らかにすることであり、ヒト 型T細胞の肺線維芽細胞に対するコラーゲン抑制作用は直接接触が主であるが、液性因子の関与も示唆され、ヒト 型T細胞が抗線維化効果をもつ可能性が示唆された。また本研究で達成した結果を基盤として、大量に培養されたヒト 型T細胞を肺線維症患者に投与する細胞療法の開発が視野に入り、難治で知られる肺線維症に対するヒト 型T細胞を用いた細胞療法という画期的な治療法の開発に繋がる社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：The inhibitory effect of human T cells, which are T cells with -type T cell receptors and mainly involved in innate immunity, on lung fibrosis was examined *in vitro*. Expanded T cells suppressed type I collagen expression in lung fibroblasts by co-culture, but the suppressive effect was abolished by a non-contact cell-to-cell model. On the other hand, stimulation of T cells with (E)-4-hydroxy-3-methyl-but-2-enyl pyrophosphate (HMBPP) suppressed collagen production in the non-contact model, and the suppressive effect was attenuated by anti-IFN antibody. Human T cells inhibit collagen production by lung fibroblasts, suggesting that human T cells may be a potential cell therapy for pulmonary fibrosis.

研究分野：肺線維症

キーワード： 型T細胞 肺線維症 気管支肺胞洗浄 肺線維芽細胞 コラーゲン

1. 研究開始当初の背景

特発性肺線維症は、原因不明で慢性進行性の肺線維化を特徴とする難治性疾患である。その病態は不明な点が多く、根本的な治療も存在しないため、病態解明と新規治療法の開発が急務の課題となっている。型 T 細胞は型の T 細胞レセプターを有し、主に自然免疫に関与する T 細胞である。型 T 細胞は自然免疫と獲得免疫の間の橋渡しの役割を担う細胞として知られ、感染防御や腫瘍細胞排除に働いていることが報告されている。今回我々が注目している肺線維化との関連においては、型 T 細胞を knock out したマウス肺線維症モデルで炎症、線維化の増強が引き起こされるなど、マウス型 T 細胞は肺線維化に抑制的に働いていることが報告されている (Braun, RK. et al. Inflammation, 2008 など)。一方、ヒト型 T 細胞はマウス型 T 細胞とそのレパトアに大きな違いがあるが、線維化に関する検討は少ない。主に強皮症患者を対象とした研究において、線維化抑制に働くという報告 (Markovits, N. et al.: Clin Exp Rheumatol, 34 Suppl 100: 2016) がある一方、線維化促進に働くといった相反する報告 (Segawa, S. et al. Rheumatology (Oxford), 2014) もあり、その本来の作用機序を免疫学的に精査する必要がある。

研究代表者は、これまでに特発性肺線維症を中心とした肺線維化・肺障害の病態解明および新たな治療法の開発を目指し、細胞及び動物モデルを用いた治療薬の開発、及び患者検体を用いた病態解明、バイオマーカー研究を数多く行ってきた (Fujita, H. Sakamoto, N. Mukae, H. et al. Respiration, 2011. Hisatomi, K. Sakamoto, N. Mukae, H. et al. BMC Pulm Med, 2012. Harada, T. Sakamoto, N. Mukae, H. et al. J Pharmacol Exp Ther, 2016. Li, L. Sakamoto, N. Mukae, H. et al. MBio, 2019. Sakamoto, N. Mukae, H. et al. Respir Med, 2015. Sakamoto, N. et al. Respir Res, 2015. Sakamoto, N. et al. BMC Pulm Med, 2018 など)。また、研究分担者は独自に開発した新規抗原 (tetrakis pivaloyloxymethyl 2 (thiazole 2 yl amino) ethylidene 1,1 bisphosphonate : PTA) を用いて、高純度かつ高機能なヒト型 T 細胞の大量培養系の確立および標的細胞の認識能の強化を可能とし、主に癌に対するヒト型 T 細胞を用いた免疫療法に関する報告を数多く行ってきた (Tanaka Y, et al. Sci Rep, 2017. Tanaka Y, et al. Cancer Sci, 2018 など)。

本研究においては、ヒト型 T 細胞が、肺線維化病変の消長においてどのような免疫学的役割を担っているのかを明らかにする。これまで困難であった、高純度かつ高活性型のヒト型 T 細胞を用いることにより線維化抑制効果が得られれば、肺線維症に対するヒト型 T 細胞を用いた免疫細胞療法開発のための重要な研究基盤を構築することができる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、特発性肺線維症を始めとした肺線維化におけるヒト型 T 細胞の役割解明と治療応用展開のための基盤を構築することにある。ヒト型 T 細胞の肺線維化における役割は十分明らかになっていないが、研究分担者が独自開発した PTA を用いた培養系によって高純度かつ大量に培養されたヒト型 T 細胞を用いて明らかにする。本基礎研究において肺線維化におけるヒト型 T 細胞の抗線維化効果が明らかになれば、将来、大量に培養されたヒト型 T 細胞を肺線維症患者に投与する細胞治療の開発が視野に入ることになる。難治で知られる肺線維症に対するヒト型 T 細胞を用いた細胞療法という画期的な治療法の開発に繋げることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 細胞モデルを用いたヒト型 T 細胞と肺線維症との相関解析

ヒト由来の初代培養細胞である肺線維芽細胞と増殖誘導したヒト型 T 細胞とを共培養し、細胞外マトリックスの一つである I 型コラーゲン産生に与える影響や筋線維芽細胞への形質転換を示す α -SMA 発現の消長を Western blot 解析により検討した。

(2) 線維化性間質性肺炎患者における型 T 細胞と臨床像との相関解析

特発性肺線維症を始めとした線維化性間質性肺炎患者の気管支肺胞洗浄液中の型 T 細胞の免疫学的解析を行い、各種臨床所見、線維化マーカー、予後などとの相関を解析した。

長崎大学病院呼吸器内科で線維化性間質性肺炎と診断された患者の気管支肺胞洗浄液中の細胞を、抗 CD3 抗体、抗 1 抗体、抗 2 抗体処理し、フローサイトメトリーによりポピュレーション解析を行った。気管支肺胞洗浄液における型 T 細胞の割合と線維化性間質性肺炎の各種臨床所見 (呼吸機能検査、動脈血液ガス、画像所見、間質性肺炎マーカー、予後など) との相関解析を行った。

4. 研究成果

肺線維化とヒト型 T 細胞の相関を明らかにするために、細胞モデルを用いて検証を行った。ヒト型 T 細胞は末梢血単核球分画から増殖誘導を行い、高純度かつ大量の型 T 細胞

を得た。細胞モデルとしてヒト肺線維芽細胞とヒト $\gamma\delta$ 型 T 細胞を共培養させたところ、肺線維芽細胞の 1 型コラーゲン発現の低下を認めた (図 1)。また Culture Insert を用いて細胞間の直接接触を阻害すると、このコラーゲンの抑制作用は消失した (図 2)。これらの結果からヒト $\gamma\delta$ 型 T 細胞の肺線維芽細胞に対するコラーゲン抑制作用は直接接触が必要であることが示唆された。また

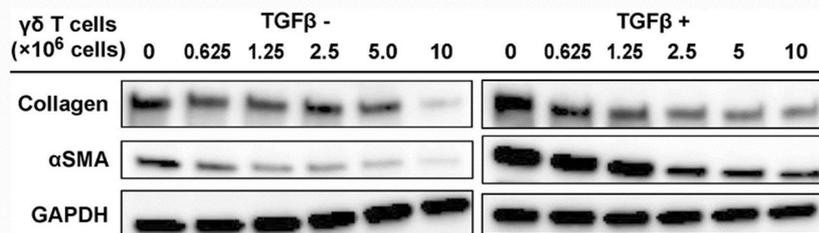


図 1 $\gamma\delta$ 型 T 細胞と肺線維芽細胞とを共培養すると Collagen、SMA の抑制を認めた

$\gamma\delta$ 型 T 細胞の活性化剤である HMBPP ((E)-4-ヒドロキシ-3-メチル-2-プテニルニリン酸) をヒト

$\gamma\delta$ 型 T 細胞に作用させたところ、コラーゲン減少を誘導する $\gamma\delta$ 型 T 細胞の必要数は大幅に減少し、また

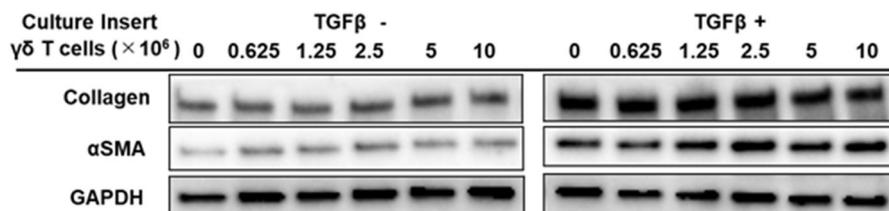


図 2 Culture Insert を用いると Collagen 抑制効果はなくなる

Culture Insert を用いた場合でもコ

ラーゲンの抑制作用を認めた。HMBPP で刺激したヒト $\gamma\delta$ 型 T 細胞は IFN γ や TNF α などのサイトカインを放出し、抗 IFN γ 抗体を投与するとコラーゲン抑制効果が減弱したため、コラーゲン抑制作用の機序として IFN γ の関与も示唆された (図 3)。ヒト $\gamma\delta$ 型 T 細胞が有する肺線維芽細胞のコラーゲン産生抑制作用の機序についてヒト $\gamma\delta$ 型 T 細胞で処理をした肺線維芽細胞と処理をしていない肺線維芽細胞の RNA 発現を RNA sequence の手法を用いて網羅的に検討した。これらのなかで発現が低下し、線維化に関連する RNA を抽出した。現在これらの遺伝子、タンパクの発現を中心に機序の解明を進めている。また本研究では線維化性間質性肺炎患者の血液、気管支肺胞洗浄液中の $\gamma\delta$ 型 T 細胞の免疫学的解析も実施したが、各疾患や線維化と $\gamma\delta$ 型 T 細胞との関連は明らかにできなかった。

Anti-IFN γ

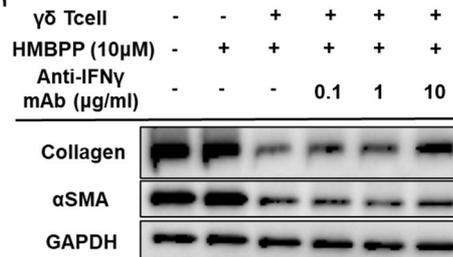


図 3 Anti-IFN γ 抗体の投与でコラーゲン抑制効果は減弱する

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Okuno Daisuke, Sakamoto Noriho, Akiyama Yoshiko, Tokito Takatomo, Hara Atsuko, Kido Takashi, Ishimoto Hiroshi, Ishimatsu Yuji, Tagod Mohammed S. O., Okamura Haruki, Tanaka Yoshimasa, Mukae Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Two Distinct Mechanisms Underlying T Cell-Mediated Regulation of Collagen Type I in Lung Fibroblasts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2816 ~ 2816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11182816	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 Hanada Masatoshi, Sakamoto Noriho, Ishimoto Hiroshi, Kido Takashi, Miyamura Takuto, Oikawa Masato, Nagura Hiroki, Takeuchi Rina, Kawazoe Yurika, Sato Shuntaro, Hassan S. Ahmed, Ishimatsu Yuji, Takahata Hideaki, Mukae Hiroshi, Kozu Ryo	4. 巻 22
2. 論文標題 A comparative study of the sarcopenia screening in older patients with interstitial lung disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-022-01840-3	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 Tahara Masahiro, Sakamoto Noriho, Satoh Minoru, Ishimoto Hiroshi, Yura Hirokazu, Yamasaki Kei, Kido Takashi, Fujino Yoshihisa, Hasegawa Tomoko, Tanaka Shin, Yatera Kazuhiro, Mukae Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Clinical characteristics of idiopathic interstitial pneumonias with anti-Ro52/tripartite motif-containing 21 antibodies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-15321-4	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 Okuno Daisuke, Sakamoto Noriho, Tagod Mohammed S. O., Akiyama Yoshiko, Moriyama Sakiko, Miyamura Takuto, Hara Atsuko, Kido Takashi, Ishimoto Hiroshi, Ishimatsu Yuji, Tanaka Takashi, Ishihara Jun, Takeda Kohsuke, Tanaka Yoshimasa, Mukae Hiroshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Screening of Inhibitors Targeting Heat Shock Protein 47 Involved in the Development of Idiopathic Pulmonary Fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemMedChem	6. 最初と最後の頁 2515 ~ 2523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.202100064	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 Fukushima K., Akagi K., Kondoh A., Kubo T., Ito Y., Oda Y., Nagihara Y., Sakamoto N., Mukae H.	4. 巻 25
2. 論文標題 Evaluation of QFT-Plus performance using blood samples stored at room temperature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease	6. 最初と最後の頁 948 ~ 949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5588/ijtld.21.0319	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 Fukushima Kiyoyasu, Kubo Toru, Akagi Kazumasa, Miyashita Ritsuko, Kondo Akira, Ehara Naomi, Takazono Takahiro, Sakamoto Noriho, Mukae Hiroshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Clinical evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus directly compared with QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-Spot.TB for active pulmonary tuberculosis in the elderly	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1716 ~ 1722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.08.016	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 Ideguchi Shuhei, Yamamoto Kazuko, Tahara Masahiro, Koga Tomohiro, Ide Shotaro, Hirayama Tatsuro, Takazono Takahiro, Imamura Yoshifumi, Miyazaki Taiga, Sakamoto Noriho, Morimoto Shimpei, Izumikawa Koichi, Yanagihara Katsunori, Ashizawa Kazuto, Aoki Takatoshi, Kawakami Atsushi, Yatera Kazuhiro, Mukae Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Infectious Pneumonia and Lower Airway Microorganisms in Patients with Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3552 ~ 3552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10163552	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 Kido Takashi, Ishimoto Hiroshi, Ishii Hiroshi, Hara Kanako, Ozasa Mutsumi, Kawabata Hiroki, Kawanami Toshinori, Suzuki Yu, Yoshikawa Hiroki, Hara Atsuko, Sakamoto Noriho, Matsumoto Nobuhiro, Yoshii Chiharu, Fukuoka Junya, Fujita Masaki, Nakazato Masamitsu, Kadota Junichi, Mukae Hiroshi, Yatera Kazuhiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Combined detection of lymphocyte clonality and MALT1 translocations in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing pulmonary lymphomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 23430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-02861-4	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 Okuno Daisuke, Kido Takashi, Muramatsu Keiji, Tokutsu Kei, Moriyama Sakiko, Miyamura Takuto, Hara Atsuko, Ishimoto Hiroshi, Yamaguchi Hiroyuki, Miyazaki Taiga, Sakamoto Noriho, Obase Yasushi, Ishimatsu Yuji, Fujino Yoshihisa, Yatera Kazuhiro, Matsuda Shinya, Mukae Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Impact of Corticosteroid Administration within 7 Days of the Hospitalization for Influenza Pneumonia with Respiratory Failure: A Propensity Score Analysis Using a Nationwide Administrative Database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 494 ~ 494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10030494	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 Ozasa Mutsumi, Zaizen Yoshiaki, Tabata Kazuhiro, Kataoka Kensuke, Sato Shuntaro, Bychkov Andrey, Sakamoto Noriho, Mukae Hiroshi, Kondoh Yasuhiro, Fukuoka Junya	4. 巻 11
2. 論文標題 Recognition of Connective Tissue Disease-Related Interstitial Pneumonia Based on Histological Score-A Validation Study of an Online Diagnostic Decision Support Tool	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 1359 ~ 1359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics11081359	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 Sakamoto Noriho, Hamada Naoki, Okamoto Masaki, Tobino Kazunori, Ichiyasu Hidenori, Ishii Hiroshi, Ichikado Kazuya, Morimoto Shimpei, Hosogaya Naoki, Mukae Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Efficacy and safety of nintedanib in Japanese patients with early-stage idiopathic pulmonary fibrosis: a study protocol for an observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e047249 ~ e047249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2020-047249	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 Sakamoto Noriho, Ishimoto Hiroshi, Tahara Masahiro, Kido Takashi, Hara Atsuko, Miyamura Takuto, Okuno Daisuke, Tokito Takatomo, Yoshioka Sumako, Morimoto Shimpei, Takazono Takahiro, Yamamoto Kazuko, Yamaguchi Hiroyuki, Obase Yasushi, Ishimatsu Yuji, Yatera Kazuhiro, Mukae Hiroshi	4. 巻 188
2. 論文標題 HLA-B54 is an independent risk factor for pneumonia in Japanese patients with interstitial lung disease: A multicenter retrospective cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 106612 ~ 106612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2021.106612	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 Shimizu T., Koga T., Furukawa K., Horai Y., Fujikawa K., Okada A., Okamoto M., Endo Y., Tsuji S., Takatani A., Umeda M., Fukui S., Sumiyoshi R., Kawashiri S. Y., Iwamoto N., Igawa T., Ichinose K., Tamai M., Sakamoto N., Nakamura H., Origuchi T., Mukae H., Kuwana M., Kawakami A.	4. 巻 289
2. 論文標題 IL 15 is a biomarker involved in the development of rapidly progressive interstitial lung disease complicated with polymyositis/dermatomyositis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 206 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/joim.13154	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 Tahara Masahiro, Fujino Yoshihisa, Yamasaki Kei, Oda Keishi, Kido Takashi, Sakamoto Noriho, Kawanami Toshinori, Kataoka Kensuke, Egashira Ryoko, Hashisako Mikiko, Suzuki Yuzo, Fujisawa Tomoyuki, Mukae Hiroshi, Suda Takafumi, Yatera Kazuhiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Exposure to PM2.5 is a risk factor for acute exacerbation of surgically diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a case-control study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-021-01671-6	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 Yamamoto Kazuko, Hosogaya Naoki, Sakamoto Noriho, Yoshida Haruo, Ishii Hiroshi, Yatera Kazuhiro, Izumikawa Koichi, Yanagihara Katsunori, Mukae Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Efficacy of clarithromycin in patients with mild COVID-19 pneumonia not receiving oxygen administration: protocol for an exploratory, multicentre, open-label, randomised controlled trial (CAME COVID-19 study)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e053325 ~ e053325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2021-053325	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 Akagi Kazumasa, Yamamoto Kazuko, Umemura Asuka, Ide Shotaro, Hirayama Tatsuro, Takazono Takahiro, Imamura Yoshifumi, Miyazaki Taiga, Sakamoto Noriho, Shiraishi Hirokazu, Takahata Hideaki, Zaizen Yoshiaki, Fukuoka Junya, Morikawa Minoru, Ashizawa Kazuto, Teruya Katsuji, Izumikawa Koichi, Mukae Hiroshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Human immunodeficiency virus-associated vacuolar encephalomyelopathy with granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease improved after antiretroviral therapy: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 AIDS Research and Therapy	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12981-020-00295-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 Fukui Shoichi, Morimoto Shimpei, Ichinose Kunihiro, Nakashima Shota, Ishimoto Hiroshi, Hara Atsuko, Kakugawa Tomoyuki, Sakamoto Noriho, Mukae Hiroshi, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Comparison of lung microbiota between antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and sarcoidosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-66178-4	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 Gyotoku Hiroshi, Yamaguchi Hiroyuki, Ishimoto Hiroshi, Sato Shuntaro, Taniguchi Hirokazu, Senju Hiroaki, Kakugawa Tomoyuki, Nakatomi Katsumi, Sakamoto Noriho, Fukuda Minoru, Obase Yasushi, Soda Hiroshi, Ashizawa Kazuto, Mukae Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Prediction of Anti-Cancer Drug-Induced Pneumonia in Lung Cancer Patients: Novel High-Resolution Computed Tomography Fibrosis Scoring	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1045 ~ 1045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9041045	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 Hanada Masatoshi, Ishimatsu Yuji, Sakamoto Noriho, Nagura Hiroki, Oikawa Masato, Morimoto Yosuke, Sato Shuntaro, Mukae Hiroshi, Koza Ryo	4. 巻 174
2. 論文標題 Corticosteroids are associated with reduced skeletal muscle function in interstitial lung disease patients with mild dyspnea	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 106184 ~ 106184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2020.106184	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 Hayashi Fumiko, Kido Takashi, Sakamoto Noriho, Zaizen Yoshiaki, Ozasa Mutsumi, Yokoyama Mitsuru, Yura Hirokazu, Hara Atsuko, Ishimoto Hiroshi, Yamaguchi Hiroyuki, Miyazaki Taiga, Obase Yasushi, Ishimatsu Yuji, Eishi Yoshinobu, Fukuoka Junya, Mukae Hiroshi	4. 巻 56
2. 論文標題 Pneumoconiosis with a Sarcoid-Like Reaction Other than Beryllium Exposure: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 630 ~ 630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina56110630	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 Kondoh Yasuhiro, Azuma Arata, Inoue Yoshikazu, Ogura Takashi, Sakamoto Susumu, Tsushima Kenji, Johkoh Takeshi, Fujimoto Kiminori, Ichikado Kazuya, Matsuzawa Yasuo, Saito Takefumi, Kishi Kazuma, Tomii Keisuke, Sakamoto Noriho, et al.	4. 巻 201
2. 論文標題 Thrombomodulin Alfa for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Randomized, Double-Blind Placebo-controlled Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 1110 ~ 1119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.201909-18180C	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 Miyamura Takuto, Sakamoto Noriho, Ishida Kaori, Kakugawa Tomoyuki, Taniguchi Hirokazu, Akiyama Yoshiko, Okuno Daisuke, Hara Atsuko, Kido Takashi, Ishimoto Hiroshi, Miyazaki Takuro, Matsumoto Keitaro, Tsuchiya Tomoshi, Yamaguchi Hiroyuki, Miyazaki Taiga, Obase Yasushi, Ishimatsu Yuji, Nagayasu Takeshi, Mukae Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Presence of heat shock protein 47-positive fibroblasts in cancer stroma is associated with increased risk of postoperative recurrence in patients with lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-020-01490-1	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 Miyamura Takuto, Sakamoto Noriho, Kakugawa Tomoyuki, Taniguchi Hirokazu, Akiyama Yoshiko, Okuno Daisuke, Moriyama Sakiko, Hara Atsuko, Kido Takashi, Ishimoto Hiroshi, Yamaguchi Hiroyuki, Miyazaki Taiga, Obase Yasushi, Ishimatsu Yuji, Tanaka Yoshimasa, Mukae Hiroshi	4. 巻 530
2. 論文標題 Small molecule inhibitor of HSP47 prevents pro-fibrotic mechanisms of fibroblasts in vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 561 ~ 565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.07.085	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 Naito Keisuke, Noguchi Shingo, Yatera Kazuhiro, Kawanami Toshinori, Yamasaki Kei, Fukuda Kazumasa, Ikegami Hiroaki, Akata Kentaro, Kido Takashi, Sakamoto Noriho, Saito Mitsumasa, Mukae Hiroshi	4. 巻 158
2. 論文標題 Coinfection With Multiple Nontuberculous Mycobacteria as a Possible Exacerbating Factor in Pulmonary Nontuberculous Mycobacteriosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chest	6. 最初と最後の頁 2304 ~ 2313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chest.2020.06.027	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 Okuno Daisuke, Sugiura Yuki, Sakamoto Noriho, Tagod Mohammed S. O., Iwasaki Masashi, Noda Shuto, Tamura Akihiro, Senju Hiroaki, Umeyama Yasuhiro, Yamaguchi Hiroyuki, Suematsu Makoto, Morita Craig T., Tanaka Yoshimasa, Mukae Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Comparison of a Novel Bisphosphonate Prodrug and Zoledronic Acid in the Induction of Cytotoxicity in Human V ₂ V ₂ T Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.01405	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 Sumiyoshi Makoto, Miyazaki Taiga, Makau Juliann Nzembi, Mizuta Satoshi, Tanaka Yoshimasa, Ishikawa Takeshi, Makimura Koichi, Hirayama Tatsuro, Takazono Takahiro, Saijo Tomomi, Yamaguchi Hiroyuki, Shimamura Shintaro, Yamamoto Kazuko, Imamura Yoshifumi, Sakamoto Noriho, Mukae Hiroshi et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Novel and potent antimicrobial effects of caspofungin on drug-resistant Candida and bacteria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74749-8	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 奥野大輔, 坂本憲穂, 時任高諄, 由良博一, 城戸貴志, 石本裕士, 田中義正, 迎 寛
2. 発表標題 ヒト T細胞を用いた肺線維症治療薬の開発
3. 学会等名 第2回日本びまん性肺疾患研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥野大輔
2. 発表標題 ヒト T細胞を用いた肺線維症治療薬の開発
3. 学会等名 第1回 九州呼吸器カンファレンス
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazuko Yamamoto , Yukitaka Ueki , Tomohiro Koga , Kunihiro Ichinose , Atsushi Kawakami , Hiroshi Mukae
2. 発表標題 Risk factors for pneumonia during biological treatments in patients with rheumatoid arthritis
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本和子、坂本憲穂、井手口周平、芦澤信之、平山達朗、高園貴弘、今村圭文、宮崎泰可、田代将人、田中健之、泉川公一、柳原克紀、川上 純、迎 寛
2. 発表標題 生物学的製剤治療中の関節リウマチ患者における肺炎の検討
3. 学会等名 第95回 日本感染症学会学術講演会 第69回日本化学療法学会総会 合同学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本和子、坂本憲穂、井手口周平、芦澤信之、平山達朗、高園貴弘、今村圭文、宮崎泰可、迎 寛
2. 発表標題 関節リウマチ患者の喫煙に関連する肺免疫細胞分布についての検討
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 宮村拓人、石本裕士、小笹 睦、森山咲子、奥野大輔、原 敦子、城戸貴志、坂本憲穂、石松祐二、福岡順也、迎 寛
2. 発表標題 当院における経気管支鏡下クライオ肺生検症例の検討
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 坂本憲穂
2. 発表標題 過敏性肺炎の診断と治療：新ガイドラインをめぐって
3. 学会等名 第87回日本呼吸器学会・日本結核 非結核性抗酸菌症学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部 秋季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本憲穂、石本裕士、城戸貴志、原 敦子、宮村拓人、奥野大輔、時任高諄、吉岡寿麻子、高園貴弘、山本和子、石松祐二、矢寺和博、迎 寛
2. 発表標題 間質性肺疾患における肺炎発症リスク因子としてのHLAタイピングの検討
3. 学会等名 第91回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第64回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第69回日本化学療法学会西日本支部総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Daisuke Okuno, Noriho Sakamoto, Takatomo Tokito, Atsuko Hara, Takashi Kido, Hiroshi Ishimoto, Yuji Ishimatsu, Yoshimasa Tanaka, Hiroshi Mukae
2. 発表標題 Identification of inhibitors targeting heat shock protein 47 for the development of anti-fibrotic therapeutics
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Respirology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 N. Sakamoto, H. Yura, D. Okuno, T. Miyamura, A. Hara, T. Kido, H. Ishimoto, Y. Ishimatsu, H. Mukae
2 . 発表標題 The Role of Epstein-Barr Virus-Encoded microRNAs in Pulmonary Fibrosis
3 . 学会等名 ATS 2020 - American Thoracic Society International Conference. Virtual (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Y. Ishimatsu, A. Hara, N. Aibara, K. Ohyama, Y. Akiyama, D. Okuno, T. Miyamura, T. Kido, H. Ishimoto, N. Sakamoto, H. Mukae
2 . 発表標題 Immune Complexome Analysis Detects Apolipoprotein E as a Disease-Specific Immune Complex Antigen in Bronchoalveolar Fluids from Patients with Summer-Type Hypersensitivity Pneumonitis
3 . 学会等名 ATS 2020 - American Thoracic Society International Conference. Virtual (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 T. Kido, H. Ishimoto, H. Ishii, K. Hara, H. Kawabata, T. Kawanami, Y. Suzuki, H. Yoshikawa, A. Hara, N. Sakamoto, N. Matsumoto, C. Yoshii, M. Fujita, M. Nakazato, J. Kadota, H. Mukae, K. Yatera
2 . 発表標題 The Utility Of Combine Detection Of Igh And Tcr Gene Rearrangement, And Malt1 Gene Translocation In Balf For The Diagnosis Of Pulmonary Lymphoma
3 . 学会等名 ATS 2020 - American Thoracic Society International Conference. Virtual (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 D. Okuno, N. Sakamoto, T. Miyamura, A. Hara, T. Kido, H. Ishimoto, H. Yamaguchi, Y. Ishimatsu, Y. Tanaka, H. Mukae
2 . 発表標題 Effect of Zoledronic Acid and a Bisphosphonate Prodrug on T Cell-Mediated Cytotoxicity Against Lung Cancer Cells
3 . 学会等名 ATS 2020 - American Thoracic Society International Conference. Virtual (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1. 発表者名 T. Miyamura, N. Sakamoto, T. Kakugawa, K. Ishida, H. Taniguchi, D. Okuno, A. Hara, T. Kido, H. Ishimoto, T. Miyazaki, K. Matsumoto, T. Tsuchiya, H. Yamaguchi, Y. Obase, Y. Ishimatsu, T. Nagayasu, H. Mukae
2. 発表標題 Heat Shock Protein 47 (HSP47) Positive Fibroblasts in Cancer Stroma Are Associated with Increased Risk of Postoperative Recurrence in Patients with Lung Cancer
3. 学会等名 ATS 2020 - American Thoracic Society International Conference. Virtual (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮下 律、石本裕士、奥野大輔、宮村 拓人、由良 博一、高園 貴弘、原 敦子、坂本 憲穂、石松 祐二、尾長谷 靖、迎 寛
2. 発表標題 肺癌化学療法中に生じた薬剤性肺障害の検討
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 宮村 拓人、坂本 憲穂、角川 智之、石田 佳央理、奥野 大輔、原 敦子、宮崎 拓郎、城戸 貴志、石本 裕士、松本 桂太郎、土屋 智史、石松 祐二、永安 武、迎 寛
2. 発表標題 肺癌手術検体における、Heat shock protein 47発現の検討
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

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 特許権 肺線維症の治療薬及び肺線維症の治療方法	発明者 坂本憲穂、奥野大輔、迎 寛、田中義正	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2023/010189	出願年 2023年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 特許権 肺線維症の治療薬及び肺線維症の治療方法	発明者 坂本憲穂、奥野大輔、田中義正、迎 寛	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、J46818A1	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	迎 寛 (Mukae Hiroshi) (80253821)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授 (17301)	
研究分担者	田中 義正 (Tanaka Yoshimasa) (90280700)	長崎大学・先端創薬イノベーションセンター・教授 (17301)	

	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	奥野 大輔 (Okuno Daisuke)		

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