

令和 6 年 4 月 17 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08176

研究課題名(和文)低温誘導性RNA結合タンパクを基軸とした肺線維症の病態解明と新規治療の開発

研究課題名(英文)Elucidation of the pathogenesis of pulmonary fibrosis and development of novel treatment based on cold-inducible RNA-binding protein

研究代表者

穂積 宏尚(Hozumi, Hironao)

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：40771457

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：特発性肺線維症(IPF)は予後不良な疾患であり、新規治療の開発は喫緊の課題である。我々は低温誘導性RNA結合タンパク(CIRBP)がIPF患者肺で高発現し、予後不良と関連することを過去に報告した。本研究では、ブレオマイシン(BLM)モデルを用いて、CIRBPの肺線維症における役割を検討した。野生型と比較し、CIRBPノックアウトマウスではBLMによる肺線維症が軽減した。野生型マウスへのCIRBP阻害剤投与は、BLMによる肺線維症を軽減させ、CIRBPの阻害は肺線維症に対する有望な治療薬候補になりうるということがわかった。今後、CIRBPの線維芽細胞におけるメカニズム解析をさらに進めていく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特発性肺線維症(IPF)は、日常診療での遭遇頻度が高く、平均生存期間3～4年で呼吸不全死に至りうる、きわめて予後不良な疾患である。抗線維化薬であるピルフェニドンとニンテダニブが承認されており、それぞれ呼吸機能の悪化を遅らせる効果が証明されているが、生存期間を大幅に改善する治療法は確立していない。本研究の結果、CIRBPの阻害が肺線維症の有望な治療薬候補となりうることが明らかになった。本研究は、IPFを中心とした肺線維症の病態解明や治療薬開発に大きな貢献が期待できるだけでなく、その他の線維化性疾患に対する治療への応用も期待できる研究である。

研究成果の概要(英文)：Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a disease with a poor prognosis and the development of novel therapies is an unmet medical need. We previously reported that cold-inducible RNA-binding protein (CIRBP) is highly expressed in the lungs of IPF patients, which is associated with poor prognosis. In this study, we investigated the role of CIRBP in pulmonary fibrosis using the bleomycin (BLM) model. Compared to wild-type mice, BLM-induced pulmonary fibrosis was ameliorated in CIRBP knockout mice. Administration of CIRBP inhibitors to wild-type mice attenuated BLM-induced pulmonary fibrosis, indicating that inhibition of CIRBP may be a promising therapeutic candidate for pulmonary fibrosis. We plan to further analyze the mechanism of CIRBP in fibroblasts.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：肺線維症 低温誘導性RNA結合タンパク ブレオマイシン CIRBP 線維芽細胞

1. 研究開始当初の背景

特発性肺線維症 (IPF) は、平均 3~4 年で呼吸不全死に至る予後不良な間質性肺疾患である。抗線維化薬であるピルフェニドンとニンテダニブが治療薬として承認されており、疾患の進行を遅らせる効果が証明されているが、いまだに IPF 患者の生存期間を大幅に改善する治療は確立していない。したがって、新規治療薬の開発は喫緊の課題である。

IPF の病態として、創傷治癒機転の異常、すなわち繰り返す肺胞上皮細胞傷害とそれに引き続く線維芽細胞の増殖と筋線維芽細胞への分化亢進、コラーゲンの過剰な組織沈着による持続的な構造破壊が考えられている。しかし、IPF の病態はまだ十分に解明されておらず、新規治療法に応用できる標的分子の探索はきわめて重要な課題である。

我々は最近、低温誘導性 RNA 結合タンパク (CIRBP) が IPF 患者の血液や肺組織で高発現し、血清 CIRBP が高値である IPF 患者は呼吸機能が早期に増悪し、予後不良であることを発見した (Hozumi et al. CHEST 2021)。重要なことに、CIRBP は、線維化肺において幼若な線維芽細胞巣やその周囲の活動性線維化領域で特に強く発現していることがわかった。すなわち、これらの所見は、CIRBP が IPF の病態に深く関わっている可能性が高いことを支持するものであった。

CIRBP は、様々な細胞や臓器に発現し、低温や低酸素、紫外線などによって誘導される分子である。この分子は核内に局在するが、ストレス下では細胞質に移行して mRNA を保護する役割を担っている。しかし近年では、CIRBP が細胞外にも放出され、小胞体ストレスやアポトーシスを誘導することなどが報告されている。また興味深いことに、初代培養マウス胎児線維芽細胞の細胞周期を促進することも報告されている (Matsuda et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2012)。これらの CIRBP の多面的な機能に加え、我々が IPF 患者で得た知見を考慮すると、肺の線維化病態において CIRBP は重要な役割を果たしており、新たな治療ターゲットとしても有望な分子である可能性が考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、肺の線維化形成における CIRBP の役割を、ブレオマイシン (BLM) 肺線維症マウスモデル (In vivo) および肺線維芽細胞の培養系 (In vitro) を用いて解明し、CIRBP の治療標的としての有用性を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) BLM 肺線維症モデルにおける野生型 (WT) と CIRBP 欠損 (CIRBP-KO) マウスの肺線維化の比較

WT C57BL/6 雄または CIRBP-KO C57BL/6 雄マウスに BLM を経気道的に投与し、肺線維症を誘導する。BLM 投与後 22 日目 (線維化期) に肺組織採取を行い、WT マウスと CIRBP-KO マウスとで以下の項目を比較する。

- ① 病理学的評価: 摘出マウス肺の病理標本を作製する。線維化の程度の評価には、Ashcroft 線維化スコアを用いる。
- ② 肺コラーゲン定量: マウス肺ホモジネートを作成し、肺線維化の指標であるハイドロキシプロリンを定量する。
- ③ 遺伝子発現量: マウス肺から RNA を抽出し、線維化に関連する遺伝子 (COL1A1 等) の mRNA 発現量を定量 PCR にて評価する。
- ④ タンパク発現量: マウス肺ホモジネートを用いたウエスタンブロット法により、CIRBP タンパクや線維化の指標となるタンパク (フィブロネクチンや α SMA) の発現量を比較する。

(2) BLM 肺線維症モデルにおける CIRBP 阻害薬による治療効果の検討

WT C57BL/6 雄マウスに BLM を経気道投与し、CIRBP と競合するペプチドである C23 を治療薬として投与した群とプラセボを投与した群とで、(1) の検討と同様に肺の線維化や線維化関連遺伝子・タンパク発現量等を比較する。

(3) 肺線維芽細胞に対する CIRBP の機能解析

WT マウスの摘出肺を酵素処理して単細胞にした後、線維芽細胞 (CD45⁻ TER-119⁻ CD324⁻ CD31⁻ LYVE-1⁻ CD146⁻ PDGFR α ⁺) をフローサイトメトリーで単離する。単離細胞にリコンビナント CIRBP を添加した群と添加しない群で以下の①~④の比較を行う。また、C23 の投与が CIRBP の効果を阻害するかどうか (以下①~③) を検討する。

- ① 細胞増殖能の評価 (PDGF をポジティブコントロール群とする)
- ② 筋線維芽細胞への分化やコラーゲン産生に関する遺伝子発現の評価: RNA を抽出し、定量 PCR にて *ACTA2* や *COL1A1A1*, *FN* (フィブロネクチン) mRNA の発現量を比較する (TGF- β を

ポジティブコントロール群とする)。

- ③ 筋線維芽細胞への分化やコラーゲン産生に関するタンパク発現の評価：細胞ライセートを用いたウエスタンブロット法にて、 α SMA や FN タンパク発現量を比較する (TGF- β をポジティブコントロール群とする)。

4. 研究成果

(1) BLM 肺線維症モデルにおける WT マウスと CIRBP-KO マウスの肺線維化の比較

WT と CIRBP-KO マウスの PBS 又は BLM 投与後 22 日目の肺組織を図 1 に示す。CIRBP-KO マウスの BLM 投与後の肺組織の線維化は、WT と比較して軽減していた。

図1 PBS又はBLM投与後22日目の肺組織

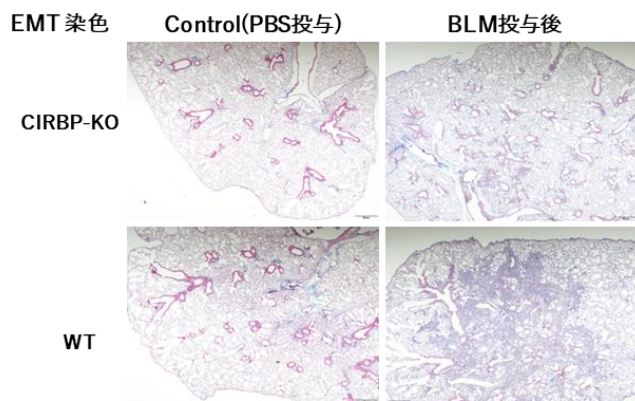


図2

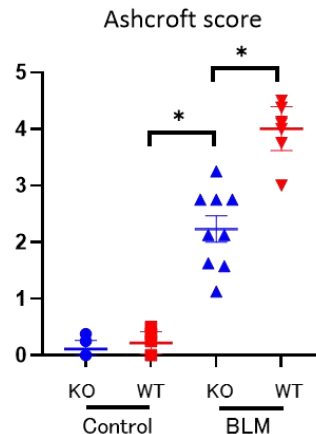


図3 ハイドロキシプロリン量

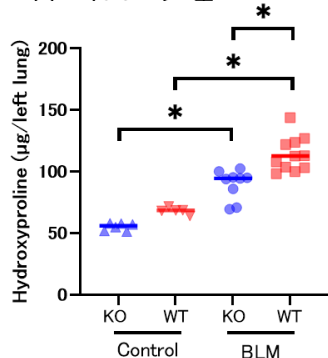


図4 遺伝子発現量

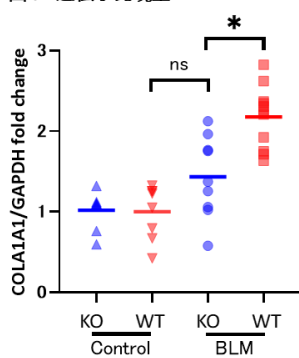
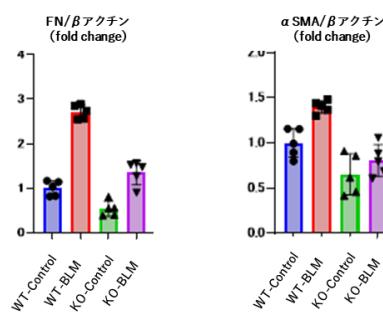
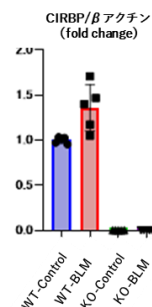


図5 肺組織の線維化関連タンパク発現量



BLM 投与後 22 日目の Ashcroft score (図 2) やハイドロキシプロリン (図 3)、COL1A1 遺伝子発現量 (図 4)、FN や α SMA タンパク (図 5) は WT と比較し、KO マウスで有意に低値だった。PBS または BLM 投与後 22 日目の肺組織における CIRBP タンパク発現量を図 6 に示す。WT マウスにおいて、PBS と比較して BLM 投与群では肺組織中の CIRBP の発現が亢進していた。尚、KO マウスでは CIRBP の発現がないことが確認された。

図6 肺組織CIRBP発現量



以上をまとめると、WT と比較して CIRBP-KO マウスでは BLM モデルによる肺線維化が軽減することが示された。また、WT マウスの解析により、肺線維化組織では CIRBP タンパク発現が亢進していることも示された。

(2) BLM 肺線維症モデルにおける CIRBP 阻害薬による治療効果の検討

WT における PBS 又は BLM 投与後 22 日目の肺組織を図 7 に示す。C23 治療を受けた BLM 投与後の肺組織の線維化は、プラセボ群と比較して軽減していた。BLM 投与後 22 日目の Ashcroft score (図 8) やハイドロキシプロリン値 (図 9)、COL1A1 遺伝子発現量 (図 10)、FN タンパクや α SMA タンパク (図 11) はプラセボ投与群と比較し、C23 治療群で有意に低値だった。PBS または BLM 投与後 22 日目の肺組織における CIRBP タンパク発現量を図 12 に示す。BLM 投与マウスでは、プラセボ群と比較して C23 治療群では CIRBP 発現は低下しているように見えるが有意差はなかった。以上をまとめると、プラセボ群と比較して C23 治療群では BLM モデルによる肺線維化が軽減することが示された。

図7 PBS又はBLM投与後22日目の肺組織

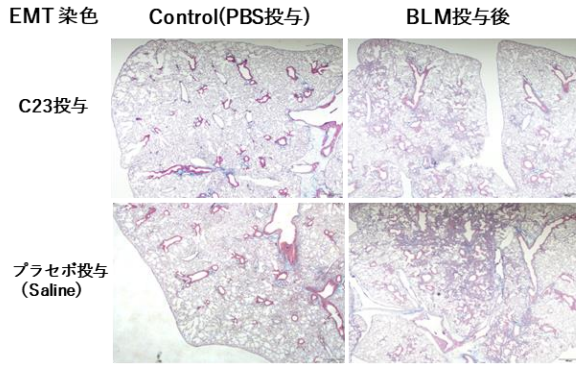


図8

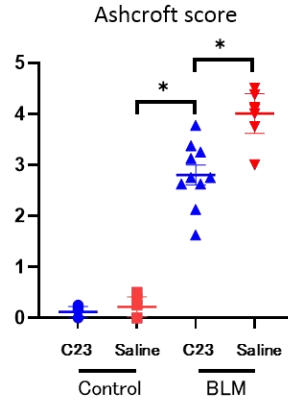


図9 ハイドロキシプロリン量

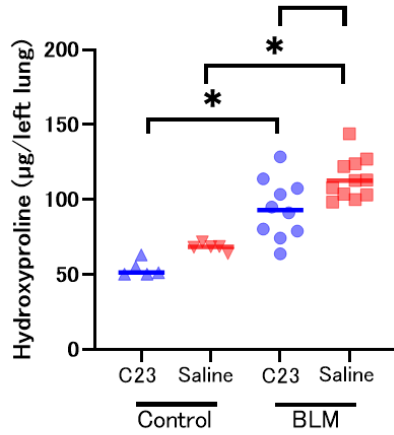


図10 遺伝子発現量

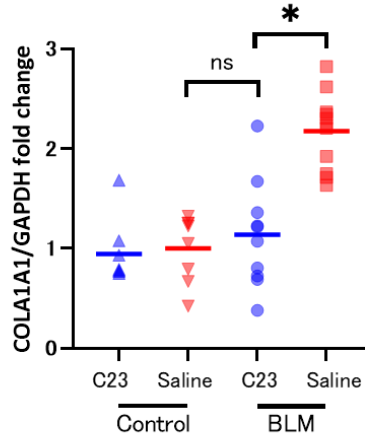


図11 肺組織の線維化関連タンパク発現量

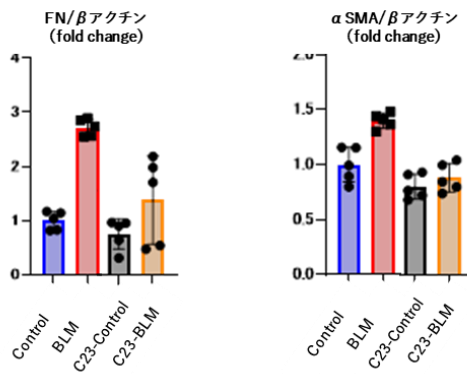
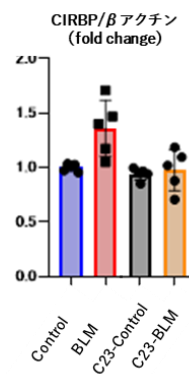


図12 肺組織CIRBP発現量



(3) 肺線維芽細胞に対する CIRBP の機能解析

現在解析中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Miyashita Koichi, Hozumi Hironao, Furuhashi Kazuki, Nakatani Eiji, Inoue Yusuke, Yasui Hideki, Karayama Masato, Suzuki Yuzo, Fujisawa Tomoyuki, Enomoto Noriyuki, Inui Naoki, Ojima Toshiyuki, Suda Takafumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Changes in the characteristics and outcomes of COVID-19 patients from the early pandemic to the delta variant epidemic: a nationwide population-based study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Emerging Microbes & Infections	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) 10.1080/22221751.2022.2155250	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 Zaizen Yoshiaki, Okamoto Masaki, Azuma Koichi, Fukuoka Junya, Hozumi Hironao, Sakamoto Noriho, Suda Takafumi, Mukae Hiroshi, Hoshino Tomoaki	4. 巻 24
2. 論文標題 Enhanced immune complex formation in the lungs of patients with dermatomyositis	5. 発行年 2023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/s12931-023-02362-0	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 Karayama Masato, Aoshima Yoichiro, Suzuki Takahito, Mori Kazutaka, Yoshizawa Nobuko, Ichikawa Shintaro, Kato Shinpei, Yokomura Koshi, Kono Masato, Hashimoto Dai, Inoue Yusuke, Yasui Hideki, Hozumi Hironao, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Enomoto Noriyuki, Goshima Satoshi, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 -
2. 論文標題 A predictive model for acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	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) 10.1183/13993003.01634-2022	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 Aono Yuya, Hozumi Hironao, Kono Masato, Hashimoto Dai, Nakamura Hidenori, Yokomura Koshi, Imokawa Shiro, Shirai Masahiro, Akahori Daisuke, Inoue Yusuke, Mori Kazutaka, Karayama Masato, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Prognostic significance of radiological pleuroparenchymal fibroelastosis in Mycobacterium avium complex lung disease: a multicentre retrospective cohort study	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/thorax-2022-219116	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 Enomoto Noriyuki, Naoi Hyogo, Mochizuka Yasutaka, Isayama Takuya, Tanaka Yuko, Fukada Atsuki, Aono Yuya, Katsumata Mineo, Yasui Hideki, Mori Kazutaka, Karayama Masato, Hozumi Hironao, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Inui Naoki, Nakamura Yutaro, Suda Takafumi	4. 巻 22
2. 論文標題 Frequency, proportion of PF-ILD, and prognostic factors in patients with acute exacerbation of ILD related to systemic autoimmune diseases	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/s12890-022-02197-3	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 Aono Yuya, Suzuki Yuzo, Horiguchi Ryo, Inoue Yusuke, Karayama Masato, Hozumi Hironao, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Mii Shinji, Takahashi Masahide, Suda Takafumi	4. 巻 68
2. 論文標題 CD109 on Dendritic Cells Regulates Airway Hyperreactivity and Eosinophilic Airway Inflammation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 201 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1165/rcmb.2022-01090C	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 Koyauchi Takafumi, Suzuki Yuzo, Inoue Yusuke, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Enomoto Noriyuki, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 60
2. 論文標題 Clinical practice of high-flow nasal cannula therapy in COVID-19 pandemic era: a cross-sectional survey of respiratory physicians	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 779 ~ 786
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2022.08.007	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 Akahori Daisuke, Inui Naoki, Inoue Yusuke, Yasui Hideki, Hozumi Hironao, Suzuki Yuzo, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Suda Takafumi	4. 巻 23
2. 論文標題 Effect of Hypoxia on Pulmonary Endothelial Cells from Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis Model Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23168996	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 Takahito, Karayama Masato, Inoue Yusuke, Hozumi Hironao, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 22
2. 論文標題 Associations of serum long-chain fatty acids with multiple organ involvement in patients with sarcoidosis	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/s12890-022-02084-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 Inoue Yusuke, Inui Naoki, Karayama Masato, Asada Kazuhiro, Matsuura Shun, Ikeda Masaki, Uto Tomohiro, Fujii Masato, Hashimoto Dai, Matsui Takashi, Matsuda Hiroyuki, Inami Nao, Toyoshima Mikio, Kaida Yusuke, Yasui Hideki, Hozumi Hironao, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Suda Takafumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Serum immune modulators associated with immune-related toxicities and efficacy of atezolizumab in patients with non-small cell lung cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	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) 10.1007/s00432-022-04193-w	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 Fukada Atsuki, Suzuki Yuzo, Mori Kazutaka, Kono Masato, Hasegawa Hirotsugu, Hashimoto Dai, Yokomura Koshi, Imokawa Shiro, Tanaka Yuko, Inoue Yusuke, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Fujino Yoshihisa, Nakamura Hidenori, Suda Takafumi	4. 巻 60
2. 論文標題 Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: three-dimensional computed tomography assessment of upper-lobe lung volume	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	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) 10.1183/13993003.00637-2022	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 Yuko, Suzuki Yuzo, Hasegawa Hirotsugu, Yokomura Koshi, Fukada Atsuki, Inoue Yusuke, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 23
2. 論文標題 Standardised 3D-CT lung volumes for patients with idiopathic pulmonary fibrosis	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/s12931-022-02062-1	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 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 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 77
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 727 ~ 730
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 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 18
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 2216 ~ 2228
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koyauchi T, Suzuki Y, Sato K, Hozumi H, Karayama M, Furuhashi K, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Yokomura K, Imokawa S, Nakamura H, Morita T, Suda T.	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 79
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 Naoi H, Suzuki Y, Mori K, Aono Y, Kono M, Hasegawa H, Yokomura K, Inoue Y, Hozumi H, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Nakamura H, Suda T.	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 Hozumi H, Kono M, Hasegawa H, Kato S, Inoue Y, Suzuki Y, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Yokomura K, Nakamura H, Suda T.	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 57
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 Y, Aono Y, Akiyama N, Horiike Y, Naoi H, Horiguchi R, Shibata K, Hozumi H, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Suda T.	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 -
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 Hozumi H, Kono M, Hasegawa H, Yasui H, Suzuki Y, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Yokomura K, Nakamura H, Suda T.	4. 巻 160
2. 論文標題 Response to the editor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chest	6. 最初と最後の頁 e683-e685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chest.2021.07.044.	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 T, Horiike Y, Egashira R, Sumikawa H, Iwasawa T, Matsushita S, Sugiura H, Kataoka K, Hashisako M, Yasui H, Hozumi H, Karayama M, Suzuki Y, Furuhashi K, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Suda T.	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 290
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 Suzuki Y, Mori K, Aono Y, Kono M, Hasegawa H, Yokomura K, Naoi H, Hozumi H, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Nakamura H, Suda T.	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 18579
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 N, Homma S, Inase N, Kondoh Y, Saraya T, Takizawa H, et al.	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 2022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 Hozumi H, Kataoka K, Kondoh Y, Isayama T, Okada J, Sugiura K, Mori K, Kono M, Suzuki Y, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Suda T.	4. 巻 160
2. 論文標題 Clinical Significance of Cold-Inducible RNA-Binding Protein in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chest	6. 最初と最後の頁 2149-2157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chest.2021.06.067.	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 Y, Mori K, Aono Y, Kono M, Hasegawa H, Yokomura K, Naoi H, Hozumi H, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Nakamura H, Suda T.	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 221
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 anaka K, Enomoto N, Hozumi H, Isayama T, Naoi H, Aono Y, Katsumata M, Yasui H, Karayama M, Suzuki Y, Furuhashi K, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Suda T.	4. 巻 59
2. 論文標題 Serum S100A8 and S100A9 as prognostic biomarkers in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 827-836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2021.05.008.	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 Hozumi H, Kono M, Hasegawa H, Yasui H, Suzuki Y, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Yokomura K, Nakamura H, Suda T.	4. 巻 159
2. 論文標題 Clinical Significance of Interstitial Lung Disease and Its Acute Exacerbation in Microscopic Polyangiitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chest	6. 最初と最後の頁 2334-2345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chest.2021.01.083.	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 K, Hozumi H, Furuhashi K, Nakatani E, Inoue Y, Yasui H, Suzuki Y, Karayama M, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, Ojima T, Suda T.	4. 巻 25
2. 論文標題 Impact of preexisting interstitial lung disease on mortality in COVID-19 patients from the early pandemic to the delta variant epidemic: a nationwide population-based study.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-024-02723-3.	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 -

〔学会発表〕 計0件

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

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