

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 16 日現在

機関番号：32612

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B））

研究期間：2021～2023

課題番号：21KK0148

研究課題名（和文）ムチン異常集積に着目した肺非結核性抗酸菌症の病態解明

研究課題名（英文）Pathophysiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections focusing on abnormal accumulation of mucin

研究代表者

朝倉 崇徳（ASAKURA, TAKANORI）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・共同研究員

研究者番号：10645609

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,600,000円

研究成果の概要（和文）：日米におけるNCFB肺(非結核性抗酸菌感染症の既往も含む)および正常肺の肺組織病理標本を用いて評価した。疾患肺の近位・遠位細気管支はともに粘液栓が多くみられ、近位細気管支はMUC5BとMUC5ACが共に上昇していたが、遠位細気管支ではMUC5Bが選択的に上昇していた。NCFB患者の喀痰由来上清で刺激したヒト初代気道上皮細胞ではMUC5BとMUC5ACが有意に上昇し、IL1R1のノックアウトにより低下することを明らかにした。また、肺NTM症び喀痰検体においてムチン濃度が上昇しておりIL1B濃度が強く相関すること、プロテオミクス解析で末梢気道特異的のマーカーが肺NTM症で上昇していることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

気管支拡張症(NCFB)における病変の主座が末梢気道(細気管支)にあり、同部位における粘液貯留が重要であることを世界で初めて示した。さらに、NCFBに対するIL-1経路に対する治療薬は、NCFBの粘液閉塞と肺傷害を改善する可能性を明らかにした。

NCFBの発症と進行に関する今後の研究には近位・遠位細気管支を共に含むことが重要である。今後、細気管支病変が注目されている喘息・慢性閉塞性肺疾患、CFや原発性線毛機能不全症などの他の気管支拡張症との比較、気道上皮、粘液栓、粘膜下組織などの各種細胞、病原微生物を含む相互作用を探索する上で重要な分子基盤を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Lung histopathology specimens from NCFB lungs (including pre-existing non-tuberculous Mycobacterium tuberculosis infection) and normal lungs in Japan and the United States were evaluated. Both proximal and distal bronchioles of diseased lungs were rich in mucus plugs, and both MUC5B and MUC5AC were elevated in proximal bronchioles, whereas MUC5B was selectively elevated in distal bronchioles. MUC5B and MUC5AC were significantly elevated in primary human airway epithelial cells stimulated with sputum-derived supernatants from NCFB patients and were decreased by IL1R1 knockout. We also confirmed that mucin levels are elevated in pulmonary NTM disease and sputum samples and strongly correlate with IL1B levels, and proteomic analysis showed that peripheral airway-specific markers are elevated in pulmonary NTM disease.

研究分野：呼吸器感染症、呼吸器内科学

キーワード：気管支拡張症 肺非結核性抗酸菌(NTM)症 肺MAC症 分泌型ムチン MUC5B IL1経路 末梢気道/細気管支 CRISPR-Cas9

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 申請者らが明らかにした肺 NTM 症の罹患率上昇および健康への影響

肺 NTM 症は、結核菌群やらい菌以外の抗酸菌による感染症であり、主に中高年以降の女性や既存の肺疾患を持つ患者において難治性の慢性進行性呼吸器感染症を引き起こす。世界的に罹患率が上昇しており、日本においても 7 年間で約 2.6 倍に増加し、肺結核の罹患率を超えていることが申請者らのグループにより報告された(Namkoong H et al. Emerg Infect Dis 2016)。また、肺 NTM 症の約 9 割を占める肺 Mycobacterium avium complex(MAC)症が健康関連 Quality of Life(QOL)に影響を及ぼし、公衆衛生上重要な呼吸器感染症であることも明らかにされた(Asakura T et al. Respir Res 2015)。日本における肺 NTM 症の罹患率は世界最高であり(図 1)、世界各国で肺 NTM 症による死亡者数も増加しており、社会的にもこの疾患に対する包括的な対策が求められている(Marras TK et al. Emerg Infect Dis 2016)。

国名	年	罹患率 (人口10万対)
米国	2004-2006	1.4-6.6
スコットランド	1992-2008	3.1
デンマーク	1997-2008	1.7
オランダ	1999-2005	1.4
ギリシャ	2000-2009	0.7
オーストリア	1999-2005	3.2
ニュージーランド	2004	0.56
台湾	2008	10.2
日本	2014	14.7

【図1】世界における肺NTM症罹患率まとめ

(2) 肺 NTM 症の臨床的問題点と新たな治療の必要性

現在の肺 NTM 症に対する標準治療は長期間にわたる複数の抗菌薬治療であるが、その効果は限られており、中止後も高い確率で再発し、生涯にわたり抗菌薬を必要とする患者もいる。さらに、抗菌薬の副作用や菌の耐性獲得により、難治化し死亡に至る例も多い(Morimoto K et al Ann Am Thorac Soc 2016)。つまり、肺 NTM 症は肺結核症と異なり、一部を除き治療が困難な疾患である。現行の抗菌薬の効果が十分でないにもかかわらず、新規抗菌薬の開発は危機的状況にあり(Spellberg B et al. AJRCCM 2015)、長期抗菌薬使用に伴う耐性菌の出現リスクなど薬剤耐性(AMR)対策の観点からも、抗菌薬以外の新規治療の開発が必要である。

(3) 気道における粘液線毛クリアランス装置と気管支拡張症への関与

気道における MCC 装置は粘液・線毛・線毛間液から構成され、それぞれの層に特有のムチン(MUC 蛋白)が含まれている(図 1)。MCC は吸入粒子や微生物を粘液層で捕捉し、線毛によって排出することで気道粘液防御機構として働く。中でも粘液層を構成するムチン蛋白である MUC5B と MUC5AC が MCC において重要な役割を果たし、MCC の異常が気管支拡張症の病態形成に寄与していることが、今回の国際共同研究先である UNC から報告されている。具体的には、Muc5b 欠損マウスでは MCC の異常・多様な細菌による慢性感染症を引き起こすこと(Roy MG et al. Nature. 2014)、CF 患者の気道における MUC5B/MUC5AC の上昇が病態形成に重要であること(Henderson AG et al. JCI 2014)などが報告されている。原発性線毛運動不全症(PCD)では、線毛運動の異常により、MCC の低下・気管支拡張症が生じる。気道における線毛運動の低下や CFTR の異常が肺 NTM 症の病態に関与すると示唆されているが(Fowler CJ et al. AJRCCM 2013; Szymanski EP et al. AJRCCM. 2015)、ムチンに着目した報告はない。

申請者は 1 細胞 RNA 解析法の結果に基づき、ヒト中枢・末梢気道にそれぞれ特異的なマーカーを設定し、肺 NTM 症では末梢気道が有意に拡張し、主要な病変であることを示した。さらに、正常肺組織では末梢気道においてほとんど発現していない MUC5B が、肺 NTM 症の切除肺では異常発現・貯留していることも明らかにした。また、肺 NTM 症肺においては、MUC5B 産生に最も重要なサイトカインである IL1 β の発現上昇が認められた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、日本で収集した肺 NTM 症の肺組織および喀痰検体を用い、ノースカロライナ大学との国際共同研究を通じて、肺 NTM 症におけるムチンの異常を解明することである。

3. 研究の方法

(1) 日本および米国における NCFB 肺(非結核性抗酸菌感染症の既往も含む)および正常肺の肺組織病理標本を使用した。中枢気道および末梢気道の病変を H&E 染色、AB-PAS 染色、RNA in situ hybridization および免疫組織染色で評価した。細気管支における粘液栓、分泌型ムチン(MUC5B および MUC5AC)およびムチン関連遺伝子も評価した。CRISPR-Cas9 により IL1R1 をノックアウトしたヒト初代気道上皮細胞を作製し、NCFB 患者の喀痰由来上清で刺激することで、IL-1 経路のムチン産生への関与を検証した。

(2) 日本で収集した喀痰検体を用いて、総ムチン量、分泌型ムチンである MUC5B および MUC5AC の絶対定量、Whole Proteomics による定量解析を実施し、健常者との比較および臨床的相関を評価した。

4. 研究成果

(1)-1. 非結核性抗酸菌 (NTM) 感染症既往を含む非嚢胞性肺線維症性気管支拡張症 (NCFB) における末梢肺・粘液閉塞の解析

NTM 感染症の既往を有する患者を含む NCFB の切除肺における末梢肺と粘液閉塞を評価するため、日本人肺 NTM 症・気管支拡張症患者の切除肺およびノースカロライナ大学の正常肺の肺組織病理標本を使用した。各標本の全体の面積で正規化し比較したところ、疾患肺では有意に末梢気道の占める割合が高く、気管支拡張病変が末梢気道由来であることが示唆された。また、疾患肺における標本を評価した結果、気管支拡張を伴う部位(NCFB-E)と伴わない部位(NCFB-NE)が不均一に存在し、NCFB-E の標本において高度の粘液閉塞が認められた。

(1)-2. NCFB 気管支遠位部における MUC5B 優位の粘液閉塞

NCFB では、MUC5B の上昇を伴う喀痰高濃度化が報告されている。過去の研究では NCFB の中枢気道生検検体を用いて MUC5AC の上昇が確認されていたが、MUC5B の産生部位は不明であった。そこで、NCFB 肺における MUC5B と MUC5AC の産生部位を RNA-ISH および免疫染色で評価した。NCFB-E 肺の末梢気道では、正常肺や NCFB-NE 肺と比較して MUC5B RNA およびタンパク質の発現が有意に上昇していた。特に、MUC5B は患部の末梢気道マーカー (SCGB3A2 もしくは SFTPB) と共に局在しており、正常肺ではこれらの共発現は見られなかった。MUC5B と MUC5AC の発現量は、日米の NCFB-E 末梢気道の間で有意差はなかった。また、MUC5B の上昇に関連するムチンのシャペロンタンパク質である AGR2 や XBP1s の上昇も見られた。

(1)-3. IL-1 経路は NCFB におけるムチン産生に重要である

IL-1 β は粘液閉塞性肺疾患および *in vitro* 研究においてムチン産生に重要なサイトカインであり、NCFB における喀痰で上昇している。NCFB 患者から喀痰上清を単離し、IL-1R を CRISPR-Cas9 によりノックアウトしたヒト初代気道上皮細胞を刺激した実験により、上清刺激で上昇した MUC5B および MUC5AC、ムチン経路関連遺伝子である XBP1s および AGR2 が IL-1R KO により低下した。蛋白質レベルでも同様の所見が確認され、IL-1 経路が NCFB におけるムチン産生に重要であることが明らかになった。

(2)-1. 肺 NTM 症の喀痰におけるムチン濃度上昇

健常者および肺 NTM 症由来のムチン濃度を測定した結果、肺 NTM 症において有意に上昇していた。また、ムチン濃度は喀痰の質の評価を反映し、健常者との判別に有用であった。IL1B 濃度もムチン濃度に関連し、肺機能とも相関が見られた。

(2)-2. 肺 NTM 症の喀痰を用いたプロテオミクス解析

プロテオミクス解析により、ムチン蛋白、好中球に関連する蛋白質、免疫応答に関する蛋白質、末梢気道特異的マーカーが肺 NTM 症で有意に上昇していることが確認された。

このように、細気管支におけるムチン濃度の異常が重要であることを世界で初めて示した。さらに、*in vitro* 研究により、NCFB に対する IL-1 経路に対する治療薬が NCFB の粘液閉塞と肺傷害を改善する可能性を示した。以上の結果の一部は米国胸部疾患学会雑誌に発表した(Asakura T et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2024)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 Morimoto Kozo, Iwai Kazuro, Yoshiyama Takashi, Ito Masashi, Uesugi Fumiko, Asakura Takanori, Osawa Takeshi, Furuuchi Koji, Kurashima Atsuyuki, Fujiwara Keiji, Hasegawa Naoki, Tanaka Yoshiaki, Shoji Kudoh, Shiraishi Yuji, Mitarai Satoshi, Ato Manabu, Ohta Ken	4. 巻 9
2. 論文標題 Epidemiological characteristics of nontuberculous mycobacteriosis and bronchiectasis: comparative study using national mortality statistics from 1970 to 2015 in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ERJ Open Research	6. 最初と最後の頁 00424 ~ 2022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/23120541.00424-2022	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 Morita Atsuhō, Namkoong Ho, Yagi Kazuma, Asakura Takanori, Hosoya Makoto, Tanaka Hiromu, Lee Ho, Ogawa Takunori, Kusumoto Tatsuya, Azekawa Shuhei, Nakagawara Kensuke, Kamata Hirofumi, Ishii Makoto, Fukunaga Koichi, Ozawa Hiroyuki, Hasegawa Naoki	4. 巻 Volume 15
2. 論文標題 Early-Phase Adverse Effects and Management of Liposomal Amikacin Inhalation for Refractory Mycobacterium avium Complex Lung Disease in Real-World Settings	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Infection and Drug Resistance	6. 最初と最後の頁 4001 ~ 4011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/IDR.S373783	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 Hiromu, Asakura Takanori, Suzuki Shoji, Okamori Satoshi, Kusumoto Tatsuya, Ogawa Takunori, Uno Shunsuke, Morita Atsuhō, Lee Ho, Namkoong Ho, Kamata Hirofumi, Sato Yasunori, Uwamino Yoshifumi, Nishimura Tomoyasu, Ishii Makoto, Fukunaga Koichi, Hasegawa Naoki	4. 巻 22
2. 論文標題 Osteoporosis in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a cross-sectional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-022-01991-3	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 Morita Atsuhō, Namkoong Ho, Uwamino Yoshifumi, Mitarai Satoshi, Aono Akio, Asakura Takanori, Yagi Kazuma, Tanaka Hiromu, Azekawa Shuhei, Nakagawara Kensuke, Kaji Masanori, Nagao Genta, Kamata Hirofumi, Matsushita Hiromichi, Fukunaga Koichi, Hasegawa Naoki	4. 巻 30
2. 論文標題 Comparing minimum inhibitory concentrations of amikacin for pulmonary Mycobacterium avium complex disease: An analysis of culture media differences	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 159 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2023.09.016	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 Morita A, Yagi K, Asakura T, Namkoong H, Sato Y, Ogawa T, Kusumoto T, Suzuki S, Tanaka H, Lee H, Okamori S, Azekawa S, Nakagawara K, Kaji M, Nagao G, Funatsu Y, Kimizuka Y, Kamata H, Nishimura T, Ishii M, Fukunaga K, Hasegawa N.	4. 巻 23
2. 論文標題 Longitudinal significance of six-minute walk test in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an observational study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-023-02528-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 Kaji Masanori, Namkoong Ho, Nagao Genta, Azekawa Shuhei, Nakagawara Kensuke, Tanaka Hiromu, Morita Atsuhō, Asakura Takanori, Kamata Hirofumi, Uwamino Yoshifumi, Yoshida Mitsunori, Fukunaga Koichi, Hasegawa Naoki	4. 巻 Volume 16
2. 論文標題 Nasopharyngeal Mycobacterium abscessus Infection: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Infection and Drug Resistance	6. 最初と最後の頁 3955 ~ 3963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/IDR.S415197	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 Hiromu, Asakura Takanori, Kikuchi Jun, Ishii Makoto, Namkoong Ho, Kaneko Yuko, Fukunaga Koichi, Hasegawa Naoki	4. 巻 Volume 15
2. 論文標題 Development of Rheumatoid Arthritis in Cavitory Mycobacterium avium Pulmonary Disease: A Case Report of Successful Treatment with CTLA4-Ig (Abatacept)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Infection and Drug Resistance	6. 最初と最後の頁 91 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/IDR.S343763	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 Asakura T, Okuda K, Chen G, Dang H, Kato T, Mikami Y, Schworer SA, Gilmore RC, Radicioni G, Hawkins P, Barbosa Cardenas SM, Saito M, Cawley AM, De la Cruz G, Chua M, Alexis NE, Masugi Y, Noone PG, Ribeiro CMP, Kesimer M, Olivier KN, Hasegawa N, Randell SH, O'Neal WK, Boucher RC.	4. 巻 209
2. 論文標題 Proximal and Distal Bronchioles Contribute to the Pathogenesis of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 374 ~ 389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.202306-10930C	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17件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Takanori Asakura
2. 発表標題 MUC5B-Dominated Mucus Hyperproduction in the Bronchiolectatic Airway of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis (NCFB)
3. 学会等名 The American Thoracic Society International Conference 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takanori Asakura
2. 発表標題 MUC5B-Dominated Mucus Hyperproduction in the Bronchiolectatic Airway of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis (NCFB)
3. 学会等名 The 26th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takanori Asakura
2. 発表標題 MUC5B-Dominated Mucus Hyperproduction in the Bronchiolectatic Airway of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis (NCFB)
3. 学会等名 The 63rd Annual Meeting of the Japanese Respiratory Society (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 朝倉 崇徳
2. 発表標題 気管支拡張症～肺非結核性抗酸菌症の診療経験を中心に～
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 朝倉 崇徳
2. 発表標題 気管支拡張症の最近の話題
3. 学会等名 第62回臨床呼吸機能講習会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 朝倉 崇徳
2. 発表標題 気管支拡張症の病態総論
3. 学会等名 第2回日本びまん性肺疾患研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 朝倉 崇徳
2. 発表標題 急増する慢性呼吸器感染症、肺非結核性抗酸菌(NTM)症診療のコツ
3. 学会等名 第228回内科学会東北地方会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takanori Asakura
2. 発表標題 Molecular characterization of airway in non-cystic fibrosis bronchiectasis
3. 学会等名 North American Cystic Fibrosis Conference (NACFC) 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takanori Asakura
2. 発表標題 Clinical phenotype of bronchiectasis with NTM pulmonary disease. The story in Japan
3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 朝倉 崇徳
2. 発表標題 肺MAC症マネジメントの向上を目指して 日本の現状と国際ガイドラインのGAP
3. 学会等名 第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中 拓 朝倉 崇徳 岡森 慧 古内 浩司 八木 光昭 八木 一馬 長谷 衣佐乃 鎌田 浩史 藤原 啓司 南宮 湖 福永 興彦 小川 賢二 森本 耕 三 藤田 昌樹 長谷川 直樹
2. 発表標題 PPFEパターンの画像所見を認める肺非結核性抗酸菌患者の臨床的特徴
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 朝倉 崇徳
2. 発表標題 呼吸器感染症 コモンな呼吸器感染症のピットフォール/un-common presentationも含めて
3. 学会等名 第71回日本感染症学会東日本地方会学術集会 合同学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 朝倉 崇徳
2. 発表標題 閉塞性障害を来すメカニズムと治療選択 びまん性汎細気管支炎と気管支拡張症における末梢気道病変
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 朝倉 崇徳
2. 発表標題 患者のQOLから考える呼吸器疾患 肺NTM症診療における健康関連QOL 排菌陰性化以外のエンドポイントとしての可能性
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 朝倉 崇徳
2. 発表標題 びまん性汎細気管支炎と気管支拡張症における末梢気道病変
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 T Asakura, H Dang, K Okuda, G Chen, T Kato, Y Mikami, RC Gilmore, P Hawkins, SA Schworer, Y Masugi, N Hasegawa, SH Randell, WK O'Neal, RC Boucher
2. 発表標題 Spatial transcriptional profiling of the bronchiolectatic lungs with non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB)
3. 学会等名 The American Thoracic Society International Conference 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 H Tanaka, T Asakura, S Okamori, K Furuuchi, M Yagi, K Yagi, I Hase, H Kamata, K Fujiwara, H Namkoong, K Fukunaga, K Ogawa, K Morimoto, M Fujita, N Hasegawa
2. 発表標題 Radiological Pleuroparenchymal Fibroelastosis Pattern in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Multicenter Retrospective Study
3. 学会等名 The American Thoracic Society International Conference 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 朝倉 崇徳	4. 発行年 2022年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 リボソーマルアミカシン吸入用懸濁液	

1. 著者名 朝倉 崇徳	4. 発行年 2022年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 7
3. 書名 気管支拡張症の新規治療の展望	

1. 著者名 朝倉 崇徳	4. 発行年 2023年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 7
3. 書名 非嚢胞性線維症性の気管支拡張症 気管支拡張症の増悪とそのメカニズム	

〔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	長谷川 直樹 (Hasegawa Naoki) (20198724)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授 (32612)	
研究分担者	上蓑 義典 (Uwamino Yoshifumi) (60748789)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師 (32612)	
研究分担者	南宮 湖 (Namkoong Ho) (50594644)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師 (32612)	
研究分担者	西村 知泰 (Nishimura Tomoyasu) (90348649)	慶應義塾大学・保健管理センター(日吉)・准教授 (32612)	

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

米国	ノースカロライナ大学チャペル ヒル校	米国国立衛生研究所		
----	-----------------------	-----------	--	--