

令和 2 年 4 月 13 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09549

研究課題名(和文)慢性閉塞性肺疾患における肺-消化管ネットワーク：Autophagyからの機序解明

研究課題名(英文)The role of autophagy on Gut-lung axis in chronic obstructive pulmonary disease

研究代表者

木村 弘 (Kimura, Hiroshi)

日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：20195374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：Autophagy (AP)とGut-lung axisが関連しているとの仮説を立て、COPDにおけるAPの役割を検討する目的でAPを誘導するミトコンドリアDNA (mitDNA) の血中レベルを測定した。mitDNAレベルは健常者に比べCOPDで高い傾向を認め、GOLD stage > > > の傾向であったが重症度とは関連なかった。患者群のmitDNAはBMIと正の相関を認め気腫病変と負の相関を認めた。mitDNA測定時以前の1秒量の経年変化率と正の相関を認めたが、死亡例と生存例との間にmitDNAレベルの差は認めなかった。mitDNAはCOPDの病態と関連しておりさらなる検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

COPDは喫煙者の約20%にのみ発症するがなぜ一部の喫煙者のみに発症するかについては明らかではない。発症メカニズムを明らかにすることは、将来的な喫煙対策を含め社会的に重要な課題である。本研究ではautophagyとGut-lung axisが関連しているとの仮説を立て、COPDにおけるAutophagyの役割を検討したものである。本研究にてAutophagyを誘導するとされるミトコンドリアDNA (mitDNA) の血中レベルはCOPDの病態と関連していることが明らかになった。喫煙、COPD発症におけるAutophagyの関与をさらに明らかにすることが求められる。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that changes of autophagy (AP) could relate to the alteration in the Gut-lung axis on the development of COPD. We measured plasma levels of mitochondria DNA (mt DNA), which is an index of injury in mitochondria and relates to induction of AP. Moreover, the relationship between these levels and clinical parameters in COPD was investigated to elucidate the role of AP in COPD. The mt DNA levels tended to be higher than those in healthy non-smoker and smoker. However, the levels did not relate to GOLD clinical stage. The levels correlated with BMI while the levels inversely correlated emphysema score in CT. And decline rate in FEV1 before the measurement also correlate with the mt DNA level. There were no significant differences between the survivor and non-survivors 5 years after the measurements. In conclusion, mt DNA partially relates to the clinical findings in COPD and further investigation is needed to elucidate the role of AP.

研究分野：内科学

キーワード：COPD Gut-lung axis Autophagy Mit DNA Adiponectin

## 1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は喫煙を主因とし、60歳代後半から発症する進行性の呼吸器疾患である。世界保健機構（WHO）は2020年には死亡原因の第三位になると予測し、高齢化が進み喫煙率が高い本邦でもCOPD患者の大幅な増加が危惧されている。COPDは喫煙者の約20%に発症するとされるが、一部の喫煙者でのみCOPDを発症する要因については明らかになっていない。

### 1) COPD発症における肺 消化管ネットワークの役割

COPDにみられる重要な併存症である栄養障害の機序について消化・吸収の観点から消化管に焦点をあて、特に腸管および腸内細菌叢も含めた腸内環境の悪化が、栄養障害の発症さらにはCOPDの発症進展にも関与するとの仮説のもとに、肺-消化管ネットワークを想定して研究を行ってきた（平成20年～22年：基盤研究C“COPDの全身性炎症における肺消化管ネットワークの意義”）。喫煙曝露によって腸内細菌の代謝物で腸内環境維持に重要な役割を果たす短鎖脂肪酸やビフィズス菌が減少する（Tomoda K, Kimura H et al. *J Toxicol Sci.* 2011）ことや、腸内環境維持に重要な食物繊維が欠乏した給餌では、血中抗酸化ストレス活性が低下し、喫煙曝露によりその活性がさらに低下することを明らかにし（Tomoda K, Kimura H et al. *J Toxicol Sci.* 2012）、COPDの発症予防に食物繊維が重要な役割を果たすとされた大規模疫学研究結果（Kan H et al. *Am J Epidemiol*, 167, 2008）を初めて動物実験を用いて実証した。以上の結果を基盤として、現代生活で問題視される食習慣（繊維除去食および不規則な食事摂取）が腸内環境の悪化を招き、COPDおよび併存症である栄養障害や骨粗鬆症の発症・進展の後天的な発症要因として重要であることを明らかにしてきた。（平成24年～26年：基盤研究C“慢性閉塞性肺疾患に対する新規栄養療法の開発：進行抑制から発症予防をめざして”）。しかしながら、この肺消化管ネットワークを制御する因子を明らかにするまでには至っていない。

### 2) 喫煙者からCOPD患者へ：Autophagyの関与

Autophagy（自食）とは細胞内蛋白質を分解するために細胞がもっている仕組みのひとつであり、特に飢餓状態になると亢進し、蛋白のリサイクルを行い、生体の恒常性維持に関与することが知られている。研究協力者は喫煙に曝露した気道上皮細胞やCOPD患者の肺組織でAutophagyが亢進していることを報告し、AutophagyがCOPDの病態と深く関連していることなどを明らかにしている（Choi AM et al. *NEJM*, 2013）。Autophagyの調節因子LC3Bの血中レベル定量法を共同で開発し、本邦での健常者、喫煙者、COPD患者の血中LC3Bレベルを測定比較した（平成24年～26年：基盤研究C 慢性閉塞性疾患・表現型規定因子の探究 - 日米比較研究からの発信）。LC3Bレベルは健常者、喫煙者、COPD患者の順に低下していた。この結果から喫煙者がCOPDを発症する過程でAutophagyの変化が密接に関連すると考えられた。Autophagyの変化がCOPD発症要因の一つであると仮想したのが本研究着想の契機である。

## 2. 研究の目的

既述した細胞外遊離 LC3B の測定方法確立にあたって特に注意すべきは、LC3B 抗体の LC3 サブファミリーである LC3A および LC3C への交差反応が LC3B 測定に及ぼす影響である。我々は複数の LC3B 抗体および LC3A および LC3C の抗体を用いて、本測定系が LC3B 特異的な検出方法であることを慎重に検討してきた。現時点では、LC3A と LC3B の相同性の高さによると考えられる抗 LC3B 抗体の LC3A への反応の存在がわずかに認められている。この交差反応の問題を解消すべく、共同研究グループである Weill Cornell Medicine(New York, U.S.A.)の Dr. Choi のグループと協力し、特異性の高いモノクローナル抗 LC3B 抗体の作成および、代替測定法として ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法の作成に現在取り組んでいるところである。

血漿サンプルでの LC3B 測定における注意点として血漿分離してから速やかに凍結保存する必要がある。これまでの検証によって保存までの時間が長くなると測定値が著明に高くなることが明らかとなった。既述の LC3B の測定で登録した健常者から採取したサンプルの多くが採血から分離・保存まで長時間を要していることが判明した。健常者の LC3B の高値は保存時間の影響している可能性が考えられた。

以上のように測定法およびサンプルの健常者の分離保存方法に改善すべき点があることから、Autophagy の役割を他の指標を用いて健常者および COPD 患者で再度検討することが必要となった。研究協力者の Dr. Choi のグループは Autophagy と関連する他の指標として mitochondria DNA(mitDNA)に着目し COPD 患者の尿中の mit DNA を測定し病態との関連性を報告している (Zhang WZ *et al. JCI Insight*, 2020)。本研究では Dr. Choi のグループの協力を得て、COPD 患者の血漿中の mitDNA レベルを測定し、COPD の病態との関連性を検討し、COPD 発症・進展における autophagy の役割について検討することとした。

## 3. 研究の方法

1) 対象 外来通院中の安定期 COPD 名 (平均年齢 71.5 歳) を対象とし、基礎疾患がなく呼吸機能検査にて異常を認めない非喫煙者 (平均年齢 63.5 歳) と喫煙者 (同 63.8 歳)。

### 2) 検討項目

#### 1) mit DNA

血漿中の細胞外遊離ミトコンドリア DNA (mtDNA)の定量測定には、以前報告された確立した方法を用いた (Nakahira *et al. PLoS Medicine*, 2013)。患者血漿 (50-200ul) を 4 下にて 700g および 18,000g にて遠心分離したのち上清を採取し、DNeasy Blood and Tissue Kit (#69504; Qiagen)を使用して total DNA を抽出した。mtDNA のレベルは SYBR Green 色素を用いた定量 PCR 法によって human NADH dehydrogenase 1 gene(mtNd1)の DNA コピー数を測定することで検討した。すべてのサンプルは 3 回測定され、その平均値を解析に使用した。標準曲線には mtNd1 の cDNA (#SC101172; ORIGENE) を連続希釈して用いた。

血漿中の mtDNA のレベルは以下の数式を用いて、血漿 1 マイクロリター中の mtNd1 のコピー数で表した。

$$\text{mtDNA concentration (copy/ul plasma)} = Q \times V_{\text{DNA}} / V_{\text{PCR}} \times 1/V_{\text{ext}}$$

(Q: PCR 法によって得られたコピー数、 $V_{\text{DNA}}$ : DNA 抽出後の DNA 総容量、 $V_{\text{PCR}}$ : 定量 PCR に用いた DNA 容量、 $V_{\text{EXT}}$ : DNA 抽出に用いた血漿量。)

#### 2) 臨床指標との関連性

病期 (GOLD の病期分類)、BMI、胸部 CT における気腫病変 (Goddard score) との関連性について検討した。

#### 3) 臨床経過・予後との関連性

mtDNA 測定前および測定後の  $FEV_1$  の経年的変化 (変化速度 ml/year) との関連性について検討した。

#### 4) 他のマーカとの比較

COPD の病態と密接に関連し、予後因子であることが明らかとなった adiponectin との相違を特に項目 3) について検討した。

### 4. 研究成果

#### 1) 健常非喫煙者および健常喫煙者との比較 (図 1)

COPD 患者の mtDNA レベルは健常非喫煙者および健常喫煙者と比較して高い傾向を認めた。非喫煙者と喫煙者の間には差は認められなかった。

#### 2) COPD 患者における mtDNA レベルと臨床指標との関連性

##### GOLD の重症度分類との関連性 (図 2)

mtDNA レベルは Stage が最も高く、以下は Stage , Stage , Stage の順となり、Stage のレベルのみ健常非喫煙者に比べ有意に高値であった。以上の結果から mtDNA レベルと臨床病期とは関連性は認められず、COPD 発症時に mtDNA レベルは一旦上昇し、一秒量の低下とともに下降し、最重症に至ると再度上昇すると考えられた。

##### 肺気腫との関連性 (図 3)

胸部 CT 全肺野における気腫スコアは mtDNA レベルと有意の負の相関を認めた。気腫病変が多いと mtDNA レベルが低下していると考えられた。

##### BMI との関連性 (図 4)

正の相関を認め、栄養状態が不良なほど mtDNA レベルが低下していると考えられた。

#### 3) 臨床経過との関連性

##### 一秒量の経年的変化率 (低下速度) との関連性 (図 5) (図 6)

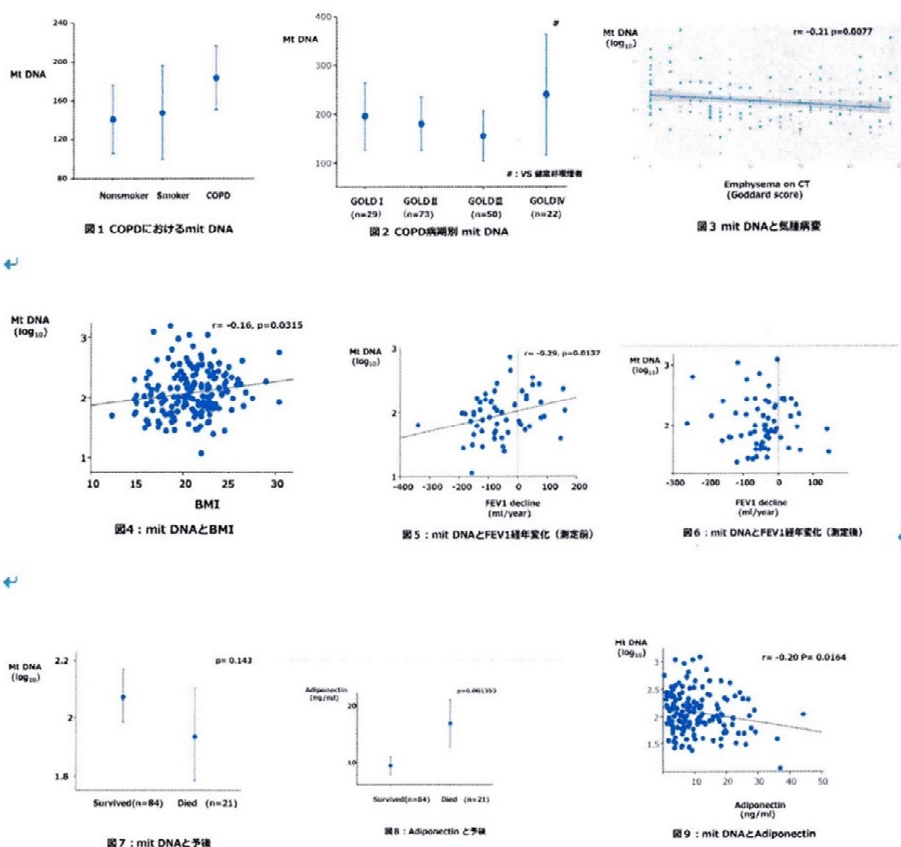
mtDNA 測定前の経年的変化は正相関を認めたが測定後の経年的変化とは関連性を認めなかった。mtDNA レベルが低いほど測定前の呼吸機能の低下速度が大きいと考えられた。

##### 予後との関連性 (図 7)

mtDNA レベルは死亡例では生存例に比して低い傾向を認めたが有意差は認めなかった。

4) 他の指標との比較 (図8)

3) について血中アディポネクチンを用いて検討を行なったところ一秒量の経年的変化率とは関連性は認められなかったが死亡例では生存例に比して有意に低値であった。なおアディポネクチン濃度と mtDNA レベルは有意の負の相関が認められた。(図9)



< 引用文献 >

- 1 Tomoda K, Kimura H et al. Cigarette smoke decreases organic acids levels and population of bifidobacterium in the caecum of rats. Toxicol Sci. 36: 261-266. 2011
2. Tomoda K, Kimura H et al. Supressed anti-oxidant capacity due to a cellulose-free diet declines further by cigarette smoke in mice. J Toxicol Sci. 37: 575-585. 2012
3. Kan H., et al. Dietary fiber, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease in the atherosclerosis risk in communities study. Am J Epidemiol. 167:570-8. 2008
4. Choi AM, et al. Autophagy in human health and disease. N Engl J Med. 368:1845-6. 2013
5. Zhang WZ et al. Association of urine mitochondrial DNA with clinical measures of COPD in the SPIROMICS cohort. JCI Insight. 5: doi: 10.1172/jci.insight.133984. 2020
6. Nakahira et al. Circulating mitochondrial DNA in patients in the ICU as a marker of mortality: derivation and validation. PLoS Med. 10:e1001577. 2013

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Ota H, Fujita Y, Yamauchi M, Muro S, Kimura H, Takasawa S	4. 巻 20
2. 論文標題 Relationship Between Intermittent Hypoxia and Type 2 Diabetes in Sleep Apnea Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20194756.	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 Kimura H, Ota H, Kimura Y, Takasawa S	4. 巻 16
2. 論文標題 Effects of Intermittent Hypoxia on Pulmonary Vascular and Systemic Diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Environ Res Public Health	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) 10.3390/ijerph16173101.	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 Fujita Y, Yamauchi M, Uyama H, Oda H, Igaki M, Yoshikawa M, Kimura H	4. 巻 14
2. 論文標題 The effects of heated humidification to nasopharynx on nasal resistance and breathing pattern	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 6-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0210957.	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 Uyama H, Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Kimura H	4. 巻 22
2. 論文標題 The effect of arousal accompanying an apneic event on blood pressure and sympathetic nerve activity in severe obstructive sleep apnea	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sleep Breathing	6. 最初と最後の頁 149-155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11325-017-1548-8.	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 Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Abe K, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K	4. 巻 82
2. 論文標題 Effectiveness and Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Therapy in Japanese Patients with Pulmonary Arterial Hypertension	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 275-282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-0139.	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 Uyama H, Kimura H etc	4. 巻 22
2. 論文標題 The effects of arousal accompanying an apneic event on blood pressure and sympathetic nerve activity in severe obstructive sleep apnea.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sleep Breath.	6. 最初と最後の頁 149-155
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 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 Terasaki Y, Ikushima S, Matsui S, Hebisawa A, Ichimura Y, Izumi S, Ujita M, Arita M, Tomii K, Komase Y, Owan I, Kawamura T, Matsuzawa Y, Murakami M, Ishimoto H, Kimura H, Bando M, Nishimoto N, Kawabata Y, Fukuda Y, Ogura T	4. 巻 70
2. 論文標題 Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Histopathology.	6. 最初と最後の頁 1114-1124
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 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 Smid DE, Kimura H etc	4. 巻 18
2. 論文標題 Redefining Cut-Points for High Symptom Burden of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Classification in 18,577 Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Am Med Dir Assoc	6. 最初と最後の頁 1097.e11-e24
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 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 該当する

1. 著者名 Uchiyama T, Ota H, Itaya-Hironaka A, Shobatake R, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Makino M, Kimura H, Takeda M, Ohbayashi C, Takasawa S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Up-regulation of selenoprotein P and 160;HIP/PAPmRNAs in hepatocytes by intermittent hypoxia via down-regulation of miR-203.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep	6. 最初と最後の頁 130-137
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 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 Yoshikawa M, Yamamoto Y, Tomoda K, Fujita Y, Yamauchi M, Osa T, Uyama H, Okamoto N, Kurumatani N, Kimura H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in independent community-dwelling older adults: The Fujiwara-kyo study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int	6. 最初と最後の頁 2421-2426
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 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 Kai Y, Tomoda K, Yoneyama H, Kitabatake M, Nakamura A, Ito T, Yoshikawa M, Kimura H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Silencing of Carbohydrate Sulfotransferase 15 Hinders Murine Pulmonary Fibrosis Development.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Ther Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 163-172
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 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 Takeyama M, Nogami K, Matsumoto T, Taguchi M, Yada K, Okahashi N, Amano I, Kimura H, Shima M.	4. 巻 23
2. 論文標題 Possible assessment of coagulation function and haemostasis therapy using comprehensive coagulation assays in a patient with acquired haemophilia A	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Haemophilia.	6. 最初と最後の頁 e46-e50
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 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 Fujita Y, Yamauchi M, Uyama H, Kumamoto M, Koyama N, Yoshikawa M, Strohl KP, Kimura H.	4. 巻 -22
2. 論文標題 Variability of breathing during wakefulness while using CPAP predicts adherence.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Respirology.	6. 最初と最後の頁 386-393
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 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37件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 太田浩世、内山智子、山内基雄、藤田幸男、広中安佐子、土田澄代、山内晶世、牧野 舞、友田恒一、高沢 伸、吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 間歇的低酸素はmiR-203の発現低下を通じてselenoprotein PとHIP/PAPの発現上昇を引き起こす
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 甲斐吉郎、米山博之、北畠正大、伊藤利洋、友田恒一、吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 Carbohydrate sulfotransferase15 (CHST15) を標的にした新規肺線維症治療の開発
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 渥美健一郎、林 宏紀、田中 徹、蛸井浩行、柏田 建、齋藤好信、清家正博、弦間昭彦、久保田芳明、福嶋善光、木村 弘
2. 発表標題 呼吸器疾患合併重症PHIに対するPAH特異的治療薬の有効性
3. 学会等名 第3回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村 弘
2. 発表標題 肺疾患に伴う肺高血圧
3. 学会等名 第28回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鍋木翔太, 蛸井浩行, 田中 徹, 渥美健一郎, 林 宏紀, 藤田和恵, 齋藤好信, 阿部信二, 木村 弘, 久保田 馨, 清家正博, 弦間昭彦
2. 発表標題 過粘稠性肺炎桿菌による重症肺炎・肺膿瘍の 2 例
3. 学会等名 第228回日本呼吸器学会関東地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮下稜太, 林 宏紀, 鈴木彩奈, 戸塚猛大, 渥美健一郎, 齋藤好信, 木村 弘, 清家正博, 弦間昭彦, 寺崎泰弘
2. 発表標題 関節リウマチに対するMTXの内服中止に伴ってサルコイドーシスが顕在化した1例
3. 学会等名 日本内科学会第646回関東地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芳賀三四郎, 林 宏紀, 宮下稜太, 鈴木彩奈, 戸塚猛大, 渥美健一郎, 齋藤好信, 清家正博, 弦間昭彦, 木村 弘
2. 発表標題 肺の多発結節影を認め、レミエール症候群と診断した 2 例
3. 学会等名 日本内科学会第646回関東地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木彩奈, 渥美健一郎, 戸塚猛大, 二島駿一, 田中 徹, 柏田 健, 林 宏紀, 藤田和恵, 齋藤好信, 清家正博, 弦間昭彦, 木村 弘
2. 発表標題 肺血管拡張薬の有効性を認めた慢性閉塞性肺疾患に伴う肺高血圧症の一例
3. 学会等名 第232回日本呼吸器学会関東地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本佳史 木村 弘
2. 発表標題 より良い感染症診断のために呼吸器内視鏡検査ができること～大きく変化する微生物診断法に対応した気管支鏡検査の実際 血液疾患患者における気管支鏡検査の意義
3. 学会等名 第41回日本 呼吸器内視鏡学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Tomoda, S. Osaki and H. Kimura
2. 発表標題 The collagen fiber orientation in human lung tissue with emphysema
3. 学会等名 ATS (American Thoracic Society) International Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉川雅則
2. 発表標題 COPDの病態と栄養管理 - 発症予防の観点を含めて
3. 学会等名 第22回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉川雅則
2. 発表標題 消耗性疾患における栄養管理 サルコペニア対策からみたCOPD患者の栄養管理
3. 学会等名 第5回日本サルコペニア・悪液質・消耗性疾患研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 外来COPD患者における栄養管理 - 栄養評価と治療への展開 -
3. 学会等名 第27回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 運動と栄養のコンビネーションセラピー
3. 学会等名 第27回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 COPD合併肺がん患者のマネジメント
3. 学会等名 第54回日本臨床生理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高谷恒範、山本さよみ、吉田秀子、梅木弥生、山崎正晴、山内基雄、木村 弘
2. 発表標題 睡眠中の酸素飽和度低下判定に関する問題点
3. 学会等名 日本睡眠学会第42回定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤田幸男、鶴山広樹、山内基雄、吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 CPAPアドヒアランス予測因子としてのCPAP装着下の覚醒時呼吸不規則性
3. 学会等名 日本睡眠学会第42回定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小畑大志、永倉 豊、田中秀和、北村哲朗、堀川博誠、古山達大、藤田幸男、山本佳史、吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 多血症を合併した気腫合併肺線維症(CPFE)患者に対し、低酸素血症に留意して運動療法を行った一症例
3. 学会等名 第3回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会近畿支部学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松岡勇人、田中秀和、井ノ上哲智、小西康司、北村哲郎、萱島道徳、堀本和秀、長 敬翁、藤田幸男、吉川雅則、堀川博誠、木村 弘
2. 発表標題 長期人工呼吸器装着患者に対して歩行練習を試みた一症例
3. 学会等名 第3回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会近畿支部学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 栄養と呼吸リハビリテーション
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本佳史、吉川雅則、藤田幸男、寺本佳奈子、坂口和宏、茨木敬博、藤岡伸啓、長 敬翁、山内基雄、木村 弘
2. 発表標題 COPD患者における経年的骨密度変化の要因
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 本津茂人、田崎正人、藤田幸男、長 敬翁、熊本牧子、太田浩世、山本佳史、山内基雄、友田恒一、吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 T790M変異の検索目的で再生検を施行したEGFR遺伝子変異陽性肺腺癌の検討
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田崎正人、本津茂人、山内基雄、友田恒一、吉川雅則、東条 尚、大林千穂、木村 弘
2. 発表標題 当院で経験した胸腺癌9例の臨床的検討
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 太田浩世、内山智子、山内基雄、藤田幸男、広中安佐子、土田澄代、山内晶世、牧野 舞、友田恒一、吉川雅則、高沢 伸、木村 弘
2. 発表標題 間歇的低酸素はmiR-203の発現低下を通じてインスリン抵抗性因子selenoproteinPの発現増加を引き起こす
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 友田恒一、久保 薫、吉川雅則、兼平裕也、木村須田廣美、伊藤利洋、木村 弘
2. 発表標題 肺気腫形成過程における骨密度の変化に関する検討
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山内基雄、藤田幸男、鶴山広樹、吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 多系統萎縮症に合併する睡眠呼吸障害の多様性についての検討
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤田幸男、吉川雅則、山本佳史、本津茂人、山内基雄、友田恒一、木村 弘
2. 発表標題 MNA-SFを用いたCOPD患者の栄養評価の有用性 予後との関連を含めて
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塩田智、杉江和馬、泉哲石、江浦信之、長谷川淳、天野逸人、木村弘、上野聡
2. 発表標題 臍帯血移植後にヒトヘルペスウイルス6型(HHV6)再活性化に伴う脳脊髄炎とギラン・バレー症候群を呈した一例
3. 学会等名 医学生・研修医の日本内科学会ことはじめ
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎安寿弥、長 敬翁、山内基雄、田崎正人、友田恒一、吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 再発性多発軟骨炎に対してステロイド・免疫抑制剤併用治療中に発症したM. abscessusによる播種性非結核性抗酸菌症の一例
3. 学会等名 医学生・研修医の日本内科学会ことはじめ
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中川智裕、鶴山広樹、岡橋 望、田中晴之、天野逸人、山本佳史、宮高泰匡、児山紀子、吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 造血幹細胞移植後に発症した器質化肺炎の一例
3. 学会等名 医学生・研修医の日本内科学会ことはじめ
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 栄養療法「栄養学からみた呼吸器疾患の栄養療法」
3. 学会等名 第26回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2016年



1. 発表者名 吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 慢性呼吸器疾患の栄養障害が呼吸器感染症を含む予後に与える影響
3. 学会等名 第26回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 友田恒一、木村 弘
2. 発表標題 COPD研究の新展開：Microbiome
3. 学会等名 第56回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tomoda K, Kubo K, Yamamoto Y, Koyama N, Yoshikawa M, Kimura H
2. 発表標題 Ununiformed Decrease in Bone Mass During the Development of Emphysema in Rats
3. 学会等名 American Thoracic Society 2016 International Conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 藤田幸男、吉川雅則、寺本佳奈子、山本佳史、長 敬翁、坂口和宏、茨木敬博、藤岡伸啓、児山紀子、山内基雄、友田恒一、木村 弘
2. 発表標題 COPD患者における骨格筋指数と呼吸機能および運動耐容能との関連
3. 学会等名 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会第2回近畿支部学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 COPDの病態に基づく栄養管理
3. 学会等名 第20回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤田幸男、吉川雅則、山口千影、中野奈央、早味 司、中野美芳、山本佳史、山内基雄、木村 弘
2. 発表標題 COPD患者におけるMNA-SFによる栄養評価の意義 予後との関連を含めて
3. 学会等名 第32回日本静脈経腸栄養学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 渥美健一郎、木村 弘	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 373-378
3. 書名 呼吸器疾患最新の治療2019-2020	

1. 著者名 木村 弘, 巽浩一郎 他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 レタープレス社	5. 総ページ数 1-75
3. 書名 肺疾患に伴う肺高血圧症 診療ガイドライン. 日本肺高血圧・肺循環学会 編	

〔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	友田 恒一  (Tomoda Kouichi)  (90364059)	川崎医科大学・医学部・教授    (35303)	
研究分担者	吉川 雅則  (Yoshikawa Masanori)  (80271203)	奈良県立医科大学・医学部・病院教授    (24601)	
研究分担者	山本 佳史  (Yamamoto Yoshi fumi)  (00458035)	奈良県立医科大学・医学部・助教    (24601)	