

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09617

研究課題名(和文) 特発性間質性肺炎の病態における自己抗体の関与

研究課題名(英文) Autoantibodies in idiopathic interstitial pneumonias

研究代表者

迎 寛 (MUKAE, Hiroshi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：80253821

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)：特発性間質性肺炎における各種自己抗体を測定し、臨床所見との関連を検討した。抗ARS抗体陽性症例では、抗ARS抗体陽性皮膚筋炎関連間質性肺炎患者との比較を行い、両者の臨床的特徴が似通っているながらもKL-6が高値であるなど重症であることも示された。抗Ro52抗体の臨床的意義についても検討を行い、抗Ro52抗体陽性例が予後良好である傾向があるなど肺病変との関連を示唆する所見が得られた。また、皮膚筋炎において急速進行性間質性肺炎をきたす抗MDA5抗体を、特発性間質性肺炎において見出し臨床的特徴を報告した。以上のように原因不明の間質性肺炎においても特有の自己抗体とその肺病変への関与が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原因不明とされている特発性間質性肺炎において、特有の自己抗体が間質性肺炎発症に関与している可能性が示唆された。このことにより、学術的には間質性肺炎発症および進展のメカニズムの一部の解明に結びつく可能性がある。これらのメカニズムが明らかになることにより、これまでにはなかった自己抗体を中心とした物質をターゲットとした治療法の開発に繋がる可能性もあるなど、社会的意義が深いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We measured various autoantibodies in idiopathic interstitial pneumonias and examined their association with clinical findings. In anti-ARS antibody-positive cases, comparison with anti-ARS antibody-positive dermatomyositis-related interstitial pneumonia patients was made. Although the clinical features of both were similar, it was also shown that KL-6 was high and severe in idiopathic interstitial pneumonias cases. The clinical significance of anti-Ro52 antibody was also investigated, and findings suggested that anti-Ro52 antibody-positive patients tended to have a favorable prognosis and were associated with lung involvement. In addition, we found an anti-MDA5 antibody, associated with rapidly progressive interstitial pneumonia in dermatomyositis, in idiopathic interstitial pneumonia. As described above, specific autoantibodies and their lung involvement were also shown in idiopathic interstitial pneumonias.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：自己抗体 特発性間質性肺炎

1. 研究開始当初の背景

特発性間質性肺炎 (IIPs) は、原因不明の間質性肺疾患 (ILD) の総称で、2013 年の国際分類では主な特発性間質性肺炎として特発性肺線維症、特発性非特異性間質性肺炎をはじめとした 6 つの疾患が含まれる。それぞれの疾患は、発症の経過、治療反応性、予後も大きく異なっているが、それぞれの疾患のなかでも症例によってバリエーションがあり、喫煙、遺伝素因、ウイルス感染など様々な原因による間質性肺炎の集合体と考えられ、自己免疫・膠原病 (CTD) との関連も指摘されている (図 1)。強皮症、皮膚筋炎/多発性筋炎などの膠原病は間質性肺炎の合併が多く、特発性間質性肺炎の中には、膠原病および自己免疫と関連した一群が存在すると考えられ、undifferentiated CTD-associated ILD (UCTD-ILD) をはじめとした様々な名称で呼ばれていたが、2015 年に Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) といった概念が提唱され、自己免疫疾患と間質性肺炎との関連性が注目を集めている。最近では、特発性間質性肺炎と抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体 (ARS) をはじめとした自己抗体に関する報告が増えているが、自己抗体を網羅的、系統的に分析した報告はほとんどなく、自己抗体と間質性肺炎発症機序との関連など不明な点も多い。

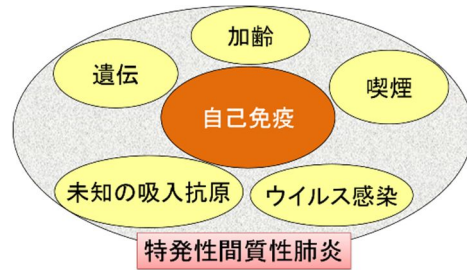


図1: 予想される特発性間質性肺炎の原因

我々もこれまでに、特発性間質性肺炎、膠原病関連間質性肺炎に関する臨床像、および各種臨床検体に含まれるサイトカイン、ケモカイン、増殖・成長因子等の検出を試み、それぞれの重要な役割を細胞モデル、動物モデルを使って証明してきた (Oda K, et al. BMC Pulm Med 2016、Sakamoto N, et al. Respir Res 2015、Noguchi S, et al. Respir Res 2014、Kakugawa T, et al. Cell Stress Chaperones 2013、Koga T, et al. Rheumatology (Oxford) 2012、Mukae H, et al. Chest 2009、他多数)。一方、研究分担者である佐藤は、膠原病などの自己免疫疾患患者における各種自己抗体検出に関する領域で 30 年以上の経験があり、既知の膠原病関連自己抗体のほぼ全ての同定が可能であるのに加え、他の研究室から報告されていない抗 Su/Ago2 抗体などの検出も可能であり、この分野で数多くの研究成果を報告してきた (Satoh M, et al. Clin Rev Allergy Immunol 2016、Ceribelli A, Satoh M, et al. Clin Exp Rheumatol 2014、Satoh M, et al. Adv Exp Med Biol 2013、Satoh M, et al. Arthritis Rheum 2012、他多数)。以上のような背景をもとに、今回、我々は原因不明で難治性疾患でもある特発性間質性肺炎における既知の自己抗体の頻度、その臨床的意義を明らかにするのに加え、新規の自己抗体の同定を目的とする。さらに、これまで明らかとなっていない自己抗体と間質性肺炎発症に関する機序に関しても追求する。

2. 研究の目的

本研究では、原因不明とされている特発性間質性肺炎における既知ならびに新規自己抗体の同定を行い、検出された自己抗体とその症例の臨床病態における意義を明らかにする。また、新規自己抗体の対応抗原に関しては、間質性肺炎病態形成への関与について検討する。

(1) 特発性間質性肺炎患者血清における既知の自己抗体検出

特発性間質性肺炎患者血清中の既知の自己抗体の検出を行い、頻度、臨床的特徴との関連を明らかにする。抗 ARS 抗体に関しては筋炎に加えて特発性間質性肺炎にも検出されることが報告されているが、これら自己抗体の検出は限られた施設でしか行えない免疫沈降法によるため、データは極めて限られている。また、これらの抗体の頻度に地域差があることを示唆するデータも報告されており、臨床的特徴との関連にも地域差がある可能性もある。さらに近年、膠原病の間質性肺炎との関連で注目されている抗 Ro52 抗体、細胞のストレス顆粒、GW body に存在する Su/Argonaute2 などに対する抗体は特発性間質性肺炎では検討されていない。本研究では既知の抗体で、ILD との関連が知られている抗 ARS 抗体に加えて、今まで検討されていない、抗 Ro52、Su/Ago2、TIF1beta、RPA 抗体なども検索し、臨床的意義を追求する。

(2) 特発性間質性肺炎患者血清における新規自己抗体の発見と臨床的特徴の解明

予備的な免疫沈降検査の結果、複数の特発性間質性肺炎患者血清で共通して認識される蛋白質がいくつか同定されている。これらは新規自己抗体として特発性間質性肺炎の一部のバイオマーカーとなる可能性がある。これら蛋白質を精製して質量分析で蛋白質を同定し、間質性肺炎マーカー、画像所見、呼吸機能検査、治療反応性、予後などとの関連について検討し、新規自己抗体の臨床的意義を明らかにする。

3. 研究の方法

2008年～2015年に長崎大学病院呼吸器内科および産業医科大学病院呼吸器内科を受診した特発性間質性肺炎の症例と皮膚筋炎関連間質性肺疾患(PM/DM-ILD)の症例を登録し下記項目を調べた。カルテ調査：抗核抗体、抗CCP抗体、抗dsDNA抗体、抗ssDNA抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗RNP抗体、抗Sm抗体、抗Scl-70抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA
酵素免疫測定法(ELISA)：抗MDA5抗体、抗Ro-52抗体、抗DFS70抗体、抗CENP-A、CENP-B抗体、抗Ro60抗体、抗Jo-1抗体
免疫沈降法：35S-メチオニン標識K562細胞抽出液を用いた免疫沈降法による自己抗体の検出：(抗ARS抗体、抗MDA5抗体、抗Su/Argonate2抗体、抗TIF1gamma/alpha、TIF1beta抗体ほか)
上記自己抗体と臨床所見との関連を調べ、特発性間質性肺炎における自己抗体の意義を調べた。

4. 研究成果

(1) 特発性間質性肺炎における抗ARS抗体陽性の意義

皮膚筋炎患者で多くみられる抗ARS抗体について、保存血清中の抗ARS抗体を免疫沈降法で測定した。抗ARS抗体陽性特発性間質性肺炎(ARS(+))IIPs)、抗ARS抗体陰性特発性間質性肺炎(ARS(-))IIPs)、抗ARS抗体陽性PM/DM-ILD(ARS(+))PM/DM-ILD)の3群に分類した。ARS(+))IIPs群の臨床的特徴をARS(-))IIPs群あるいはARS(+))PM/DM-ILD群と後方視的に比較した。

IIPs 302例中18例(6.0%)で、ARS(+))PM/DM-ILD 37例中20例(54.1%)で抗ARS抗体が陽性であった。ARS(+))IIPs群では抗Jo-1抗体と抗KS抗体が最も多く(27.8%)、次いで抗EJ抗体が多かった(22.2%)。一方、ARS(+))PM/DM-ILD群では抗Jo-1抗体(45.0%)が最も多く、次いで抗PL-7抗体が多く検出された(20.0%)。ARS(+))IIPs群はARS(+))PM/DM-ILD群と比較して有意に高齢で男性に多く、膠原病的身体所見が少なく、KL-6が高値であった。HRCT所見ではコンソリデーションやすりガラス影の出現頻度がやや低く、画像パターンではNSIPパターンがやや少なくUIPパターンやDADパターンを呈する症例が少数ながらみられた。気管支肺胞洗浄液(BALF)のリンパ球比率の上昇やCD4/CD8比率の低下に有意差は認めなかった。ARS(-))IIPs群と比較すると、有意に喀痰が少なく、メカニクスハートを呈することが多く、KL-6が高値で呼吸機能検査ではVCの低下がみられた。BALFではリンパ球比率の上昇には有意差は認めなかったものの、CD4/CD8比率の低下で有意差を認めた。治療内容ではARS(+))IIPs群でARS(-))IIPs群と比較して免疫抑制剤を投与されている症例が有意に多かったが、Kaplan-Meier法では生存率に有意差は認めなかった。以上の結果は、第57回日本呼吸器学会学術講演会、第40回日本呼吸器内視鏡学会学術集会での発表、Respiratory Medicine誌での報告も行った。

(2) 特発性間質性肺炎における抗Ro52抗体の意義

各種膠原病において肺線維症のマーカーとなることが報告されている抗Ro52抗体について、特発性間質性肺炎における意義を検討した。

特発性間質性肺炎235例中20例(8.5%)で抗Ro52抗体が陽性であった。抗Ro52抗体陽性症例では、レイノー症状とゴットロン徴候を呈する割合が高く、また抗ARS抗体と抗核抗体の陽性率も高く膠原病的な病態を示唆するものと考えられた。抗Ro52抗体陽性症例においてKL-6が高値であった。一方、抗Ro52抗体陽性群は陰性群に比べて生命予後良好な傾向がみられた。膠原病での抗Ro52抗体陽性は、間質性肺炎合併との関連が複数の研究で示され、一部では予後不良因子であることも論じられている。一方で特発性間質性肺炎における抗Ro52抗体陽性は、膠原病的素因を示唆するものの、肺病変の重症度や生命予後への悪影響は少ないものと考えられた。以上の結果は第57回日本呼吸器学会学術講演会において発表した。

(3) 皮膚筋炎所見を呈さない抗MDA5抗体陽性急速進行性間質性肺炎の3例

【症例】72歳女性。全身倦怠感で受診。胸部CTで牽引性気管支拡張所見を伴う斑状分布のconsolidationを認め、気管支肺胞洗浄液で軽度のリンパ球増多を認めた。ステロイド投与に加え免疫抑制薬の投与も追加されたが42病日に死亡した。死後に抗MDA5抗体陽性が判明した。

【症例】68歳女性。呼吸困難で受診し、胸部CTでは胸膜直下のすりガラス陰影と牽引性気管支拡張所見を伴うconsolidationを認めた。入院時の抗MDA抗体陽性が判明し、ステロイドおよびIVCYを含む免疫抑制薬での加療を行ったが、第27病日に死亡した。

【症例】70歳男性。呼吸困難で受診。胸部CTでは胸膜直下のすりガラス陰影と牽引性気管支拡張所見を伴うconsolidationを認めた。気管支肺胞洗浄液ではリンパ球及び好中球比率の増多を認めた。ステロイドおよびIVCYを含む免疫抑制薬での加療を行ったが、第44病日に死亡した。死後に抗MDA5抗体陽性が判明した。【考察】皮膚筋炎所見を認めない急性間質性肺炎と診断される症例の中にも抗MDA5抗体陽性例が存在し、病態に参与している可能性が示唆された。以上の結果は、第59回日本呼吸器学会学術講演会での発表、およびInternal Medicine誌において報告した。

また、発表にはいたっていないが特発性間質性肺炎において抗 DFS70 体、抗 RPA(replication protein A)抗体、抗 Su 抗体陽性症例も見出しており、原因不明の特発性間質性肺炎のなかでこれらの自己抗体が肺病変と関連する可能性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kakugawa Tomoyuki, Sakamoto Noriho, Mukae Hiroshi et. al	4. 巻 137
2. 論文標題 Lymphocytic focus score is positively related to airway and interstitial lung diseases in primary Sjogren's syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 95 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2018.02.023	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, Okuno Daisuke, Yura Hirokazu, Nakashima Shota, Ishimoto Hiroshi, Kido Takashi, Taniguchi Daisuke, Miyazaki Takuro, Tsuchiya Tomoshi, Tsutsui Shin, Yamaguchi Hiroyuki, Obase Yasushi, Ishimatsu Yuji, Ashizawa Kazuto, Nagayasu Takeshi, Mukae Hiroshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Postoperative acute exacerbation of interstitial pneumonia in pulmonary and non-pulmonary surgery: a retrospective study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-019-1128-5	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, Oda Keishi, Yamasaki Kei, Kawaguchi Takako, Sennari Konomi, Noguchi Shingo, Sakamoto Noriho, Kawanami Toshinori, Mukae Hiroshi, Yatera Kazuhiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Temporal echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis patients treated with nintedanib with or without oxygen therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-019-0918-3	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 Hanaka Tetsuya, Kido Takashi, Noguchi Shingo, Yamada Sohsuke, Noguchi Hirotsugu, Guo Xin, Nawata Aya, Wang Ke-Yong, Oda Keishi, Takaki Tsutomu, Izumi Hiroto, Ishimoto Hiroshi, Yatera Kazuhiro, Mukae Hiroshi	4. 巻 19
2. 論文標題 The overexpression of peroxiredoxin-4 affects the progression of idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-019-1032-2	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 Hanaka Tetsuya, Kido Takashi, Noguchi Shingo, Yamada Sohsuke, Noguchi Hirotsugu, Guo Xin, Nawata Aya, Wang Ke-Yong, Oda Keishi, Takaki Tsutomu, Izumi Hiroto, Ishimoto Hiroshi, Yatera Kazuhiro, Mukae Hiroshi	4. 巻 19
2. 論文標題 The overexpression of peroxiredoxin-4 affects the progression of idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-019-1032-2	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, Oda Keishi, Yamasaki Kei, Kawaguchi Takako, Sennari Konomi, Noguchi Shingo, Sakamoto Noriho, Kawanami Toshinori, Mukae Hiroshi, Yatera Kazuhiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Temporal echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis patients treated with nintedanib with or without oxygen therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-019-0918-3	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 Fukumitsu Toshikazu, Obase Yasushi, Ishimatsu Yuji, Nakashima Shota, Ishimoto Hiroshi, Sakamoto Noriho, Nishitsuji Kosei, Shiwa Shunpei, Sakai Tomoya, Miyahara Sueharu, Ashizawa Kazuto, Mukae Hiroshi, Kozu Ryo	4. 巻 19
2. 論文標題 The acoustic characteristics of fine crackles predict honeycombing on high-resolution computed tomography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-019-0916-5	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 Miyamura Takuto, Sakamoto Noriho, Kakugawa Tomoyuki, Okuno Daisuke, Yura Hirokazu, Nakashima Shota, Ishimoto Hiroshi, Kido Takashi, Taniguchi Daisuke, Miyazaki Takuro, Tsuchiya Tomoshi, Tsutsui Shin, Yamaguchi Hiroyuki, Obase Yasushi, Ishimatsu Yuji, Ashizawa Kazuto, Nagayasu Takeshi, Mukae Hiroshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Postoperative acute exacerbation of interstitial pneumonia in pulmonary and non-pulmonary surgery: a retrospective study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-019-1128-5	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, Hara Shintaro, Ishimoto Hiroshi, Nakashima Shota, Yura Hirokazu, Miyamura Takuto, Okuno Daisuke, Hara Atsuko, Kakugawa Tomoyuki, Yamaguchi Hiroyuki, Mukae Hiroshi et. al	4. 巻 248
2. 論文標題 Serum Soluble Interleukin-2 Receptor Is a Biomarker for <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonia among Patients with Rheumatoid Arthritis under Methotrexate Therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 209 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.248.209	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 Li Liang, Foo Benjamin Jie Wei, Kwok Ka Wai, Sakamoto Noriho, Mukae Hiroshi, Izumikawa Koichi, Mandard Stephane, Quenot Jean-Pierre, Lagrost Laurent, Teh Wooi Keong, Singh Kohli Gurjeet, Zhu Pengcheng, Choi Hyungwon, Buist Martin Lindsay, Seet Ju Ee, Yang Liang, He Fang, Kwong Chow Vincent Tak, Tan Nguan Soon	4. 巻 10
2. 論文標題 Antibody Treatment against Angiopoietin-Like 4 Reduces Pulmonary Edema and Injury in Secondary Pneumococcal Pneumonia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 mBio	6. 最初と最後の頁 e02469-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mBio.02469-18	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 該当する

1. 著者名 Hanaka Tetsuya, Kido Takashi, Ishimoto Hiroshi, Oda Keishi, Noguchi Shingo, Nawata Aya, Nakayamada Shingo, Sakamoto Noriho, Tanaka Yoshiya, Yatera Kazuhiro, Mukae Hiroshi	4. 巻 57
2. 論文標題 Radiological patterns of pulmonary involvement may predict treatment response in rheumatoid arthritis: A retrospective study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 172 ~ 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2018.12.006	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, Nakashima Shota, Ishimoto Hiroshi, Kakugawa Tomoyuki, Hara Atsuko, Yura Hirokazu, Miyamura Takuto, Nakamichi Seiko, Obase Yasushi, Ishimatsu Yuji, Mukae Hiroshi	4. 巻 57
2. 論文標題 Pulmonary Alveolar Proteinosis with Ulcerative Colitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2705 ~ 2708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0555-17	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 Ikeda Takaya, Yamaguchi Hiroyuki, Dotsu Yosuke, Taniguchi Hirokazu, Gyoutoku Hiroshi, Senju Hiroaki, Sakamoto Noriho, Iwanaga Satoshi, Kuwatsuka Yutaka, Fukuda Minoru, Mukae Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Diffuse alveolar hemorrhage with pseudoprogression during nivolumab therapy in a patient with malignant melanoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 1522 ~ 1524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.12872	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 Hanaka Tetsuya, Kido Takashi, Ishimoto Hiroshi, Oda Keishi, Noguchi Shingo, Nawata Aya, Nakayama Shingo, Sakamoto Noriho, Tanaka Yoshiya, Yatera Kazuhiro, Mukae Hiroshi	4. 巻 57
2. 論文標題 Radiological patterns of pulmonary involvement may predict treatment response in rheumatoid arthritis: A retrospective study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 172 ~ 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2018.12.006	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 Noguchi Shingo, Yatera Kazuhiro, Naito Keisuke, Hata Ryosuke, Kawanami Toshinori, Yamasaki Kei, Kato Tatsuji, Orihashi Takeshi, Inoue Naoyuki, Sakamoto Noriho, Yoshii Chiharu, Mukae Hiroshi	4. 巻 19
2. 論文標題 Utility of the Quick Sequential Organ Failure Assessment in Japanese patients with nursing and healthcare associated pneumonia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 177-183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13581	査読の有無 無
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, Ishimoto Hiroshi, Nakashima Shota, Yura Hirokazu, Miyamura Takuto, Okuno Daisuke, Hara Atsuko, Kitazaki Takeshi, Kakugawa Tomoyuki, Ishimatsu Yuji, Satoh Minoru, Mukae Hiroshi	4. 巻 58
2. 論文標題 Clinical Features of Anti-MDA5 Antibody-positive Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease without Signs of Dermatomyositis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 837 ~ 841
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1516-18	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 Fukuda Minoru, Yamaguchi Hiroyuki, Mukae Hiroshi, Ashizawa Kazuto	4. 巻 10
2. 論文標題 Programmed death ligand-1 inhibitors potentially carry a lower risk of pneumonitis compared with programmed death-1 inhibitors in patients with non-small cell lung cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 S4082 ~ S4084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd.2018.09.103	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 Homma Sakae, Mukae Hiroshi et al.	4. 巻 56
2. 論文標題 Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 268 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2018.03.003	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, Morimoto Yasuo, Yatera Kazuhiro, Ishimoto Hiroshi, Ogoshi Takaaki, Oda Keishi, Yamasaki Kei, Kawanami Toshinori, Shimajiri Shohei, Mukae Hiroshi	4. 巻 17
2. 論文標題 The utility of electron microscopy in detecting asbestos fibers and particles in BALF in diffuse lung diseases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-017-0415-5	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 Yura Hirokazu, Sakamoto Noriho, Satoh Minoru, Ishimoto Hiroshi, Hanaka Tetsuya, Ito Chiyo, Hasegawa Tomoko, Tanaka Shin, Miyamura Takuto, Nakashima Shota, Hara Atsuko, Kakugawa Tomoyuki, Oda Keishi, Kido Takashi, Obase Yasushi, Ishimatsu Yuji, Yatera Kazuhiro, Kawakami Atsushi, Mukae Hiroshi	4. 巻 132
2. 論文標題 Clinical characteristics of patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody positive idiopathic interstitial pneumonia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 189 ~ 194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2017.10.020	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, Ishimoto Hiroshi, Kakugawa Tomoyuki, Satoh Minoru, Hasegawa Tomoko, Tanaka Shin, Hara Atsuko, Nakashima Shota, Yura Hirokazu, Miyamura Takuto, Koyama Hanako, Morita Towako, Nakamichi Seiko, Obase Yasushi, Ishimatsu Yuji, Mukae Hiroshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Elevated α -defensin levels in plasma and bronchoalveolar lavage fluid from patients with myositis-associated interstitial lung disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-018-0609-5	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 Oda Keishi, Yatera Kazuhiro, Fujino Yoshihisa, Kido Takashi, Hanaka Tetsuya, Sennari Konomi, Fushimi Kiyohide, Matsuda Shinya, Mukae Hiroshi	4. 巻 56
2. 論文標題 Respiratory comorbidities and risk of mortality in hospitalized patients with idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 64 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2017.09.006	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38件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 坂本 憲穂、石本 裕士、中島 章太、由良 博一、宮村 拓人、奥野 大輔、原 敦子、北崎 健、角川 智之、石松 祐二、佐藤 実、迎 寛
2. 発表標題 皮膚筋炎所見を呈さない抗MDA5抗体陽性急速進行性間質性肺炎の3例
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮村 拓人、角川 智之、坂本 憲穂、奥野 大輔、由良 博一、中島 章太、石本 裕士、石松 祐二、迎 寛
2. 発表標題 HSP47シャペロン機能抑制剤によるコラーゲン合成抑制機能の検討
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石本 裕士、坂本 憲穂、宮村 拓人、奥野 大輔、由良 博一、中島 章太、石松 祐二、尾長谷 靖、迎 寛
2. 発表標題 間質性肺炎急性増悪の予後改善とその要因に関する検討
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福満 俊和、石松 祐二、尾長谷 靖、神津 玲、宮村 拓人、由良 博一、中島 章太、石本 裕士、坂本 憲穂、迎 寛
2. 発表標題 蜂巢肺の有無による捻髪音の音響学的解析
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部誠也、竹本真之輔、須山隆之、梅山泰裕、道津洋介、千住博明、山口博之、福田 実、二口 充、迎 寛
2. 発表標題 CBDCA+PEM+Pembrolizumab 投与後に免疫関連大腸炎と薬剤性肺障害を合併した肺肉腫様癌の1例
3. 学会等名 第328回日本内科学会九州地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮下律子、城戸貴志、入来 隼、奥野大輔、宮村拓人、由良博一、財前圭晃、原 敦子、山本和子、石本裕士、坂本憲穂、尾長谷靖、石松祐二、福岡順也、迎 寛
2. 発表標題 器質化像を呈し、ステロイドが有効であった石綿肺の一例
3. 学会等名 第60回日本肺癌学会九州支部学術集会/第43回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 時任高諄, 石本裕士, 由良博一, 宮村拓人, 中島章太, 坂本憲穂, 石松祐二, 尾長谷靖, 迎 寛
2. 発表標題 気管支肺胞洗浄にて判明した抗ARS抗体陽性の肺胞蛋白症の一例
3. 学会等名 第59回日本肺癌学会九州支部学術集会・第42回日本呼吸器内視鏡学会九州支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池谷千草, 原田達彦, 今里祐之, 奥野大輔, 朝野寛視, 吉田將孝, 小河原大樹, 梅村明日香, 福田雄一, 早田 宏, 迎 寛
2. 発表標題 膀胱癌に対するBCG膀胱内注入療法により再増悪したNivolumabによる薬剤性肺炎の一例
3. 学会等名 第82回日本呼吸器学会 日本結核病学会 九州支部 春季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小串真澄, 中島章太, 時任高諄, 宮村拓人, 由良博一, 石本裕士, 坂本憲穂, 尾長谷靖, 石松祐二, 迎 寛
2. 発表標題 急速に画像所見と呼吸状態が悪化した、薬剤性肺障害とニューモシスティス肺炎が合併していた一例
3. 学会等名 第82回日本呼吸器学会 日本結核病学会 九州支部 春季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石本裕士, 時任高諄, 宮村拓人, 由良博一, 中島章太, 坂本憲穂, 石松祐二, 尾長谷靖, 迎 寛
2. 発表標題 低用量ステロイドと免疫抑制剤による治療が奏功した抗ARS抗体陽性間質性肺炎の一例
3. 学会等名 第82回日本呼吸器学会 日本結核病学会 九州支部 春季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮村拓人, 角川智之, 坂本憲穂, 奥野大輔, 由良博一, 中島章太, 石本裕士, 石松祐二, 迎 寛
2. 発表標題 HSP47シヤペロン機能抑制剤によるコラーゲン合成抑制機能の検討
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福満俊和, 石松祐二, 尾長谷靖, 神津 玲, 宮村拓人, 由良博一, 中島章太, 石本裕士, 坂本憲穂, 迎 寛
2. 発表標題 蜂巢肺の有無による捻髪音の音響学的解析
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本憲穂, 石本裕士, 中島章太, 由良博一, 宮村拓人, 奥野大輔, 原 敦子, 北崎 健, 角川智之, 石松祐二, , 佐藤 実, 迎 寛
2. 発表標題 皮膚筋炎所見を呈さない抗MDA5抗体陽性急速進行性間質性肺炎の3例
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福島喜代康, 金子祐子, 江原尚美, 中野令伊司, 松竹豊司, 久保 亨, 吉田伸太郎, 坂本憲穂, 迎 寛, 河野 茂
2. 発表標題 医療用人工知能(胸部CT自動計測ソフト)を用いた間質性肺炎の評価と血清KL-6の検討
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小田桂士, 田原正浩, 矢寺和博, 迎 寛, 和泉弘人, 森本泰夫
2. 発表標題 特発性肺線維症急性増悪期における血清内miRNAの発現と病態への関与
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱田直樹, 緒方彩子, 鈴木邦裕, 一木克之, 津田 徹, 高田昇平, 北里裕彦, 島袋活子, 矢寺和博, 迎 寛, 永田忍彦, 吉井千春, 岡元昌樹, 星野友昭, 石井 寛, 藤田昌樹, 渡辺憲太郎, 徳永章二, 中西洋一
2. 発表標題 福岡県における喫煙関連呼吸器難病(間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患)に対する前向きコホート研究:福岡肺の生活習慣病研究
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石本裕士, 坂本憲穂, 宮村拓人, 奥野大輔, 由良博一, 中島章太, 石松祐二, 尾長谷靖, 迎 寛
2. 発表標題 間質性肺炎急性増悪の予後改善とその要因に関する検討
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Miyamura, N. Sakamoto, T. Kakugawa, D. Okuno, H. Yura, S. Nakashima, H. Ishimoto, D. Taniguchi, T. Miyazaki, T. Tsuchiya, H. Yamaguchi, Y. Obase, Y. Ishimatsu, T. Nagayasu, H. Mukae
2. 発表標題 Postoperative Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia in Pulmonary<and>for>Non-Pulmonary Surgery: A Retrospective Study
3. 学会等名 ATS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Oda, H. Izumi, M. Tahara, Y. Morimoto, H. Mukae, K. Yatera
2. 発表標題 Expression Analysis of Serum microRNAs in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis
3. 学会等名 ATS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 N. Sakamoto, S. Hara, H. Ishimoto, S. Nakashima, H. Yura, T. Miyamura, D. Okuno, A. Hara, T. Kakugawa, H. Kushima, H. Ishii, S. Noguchi, T. Kido, Y. Ishimatsu, K. Yatera, J. Kadota, H. Mukae
2. 発表標題 Serum Soluble Interleukin-2 Receptor Is a Candidate Marker Differentiating Pneumocystis Jirovecii Pneumonia and Methotrexate-Induced Pneumonia in Patients with Rheumatoid Arthritis Under Methotrexate Therapy
3. 学会等名 ATS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石本裕士, 宮村拓人, 高園貴弘, 今村圭文, 山本和子, 宮崎泰可, 石松祐二, 迎 寛
2. 発表標題 間質性肺炎の治療経過中に生じた肺非結核性抗酸菌症に対する治療の課題
3. 学会等名 第94回日本結核病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石松祐二, 原 敦子, 奥野大輔, 宮村拓人, 由良博一, 城戸貴志, 石本裕士, 坂本憲穂, 迎 寛
2. 発表標題 夏型過敏性肺炎におけるアポリポ蛋白 E の役割に関する検討
3. 学会等名 第83回日本呼吸器学会・日本結核病学会・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 2019年

1. 発表者名 宮下律子, 石本裕士, 奥野大輔, 宮村拓人, 由良博一, 城戸貴志, 坂本憲穂, 財前圭晃, 石松祐二, 迎 寛
2. 発表標題 若年発症で高度呼吸不全を伴う二次性 PPFE の一例
3. 学会等名 第83回日本呼吸器学会・日本結核病学会・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 2019年

1. 発表者名 林 史子, 坂本憲穂, 城戸貴志, 財前圭晃, 奥野大輔, 宮村拓人, 由良博一, 石本裕士, 尾長谷靖, 石松祐二, 迎 寛
2. 発表標題 急速に進行したじん肺の1例
3. 学会等名 第83回日本呼吸器学会・日本結核病学会・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 2019年

1. 発表者名 花田匡利, 及川真人, 名倉弘樹, 竹内里奈, 石松祐二, 城戸貴志, 石本裕士, 坂本憲穂, 迎 寛, 神津 玲
2. 発表標題 間質性肺疾患に対する呼吸リハビリテーション: Con の立場から
3. 学会等名 第29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 2019年

1. 発表者名 Fumiko Hayashi, Hirokazu Taniguchi, Suyama Takayuki, Yasuhiro Umeyama, Yosuke Dotsu, Hiroshi Gyotoku, Hiroaki Senju, Shinnosuke Takemoto, Hiroyuki Yamaguchi, Sawana Ono, Hiromi Tomono, Midori Shimada, Hiroshi Soda, Minoru Fukuda, Mukae Hiroshi
2. 発表標題 A retrospective analysis of patients with non-small cell lung cancer who developed drug-induced lung disorder by immune checkpoint inhibitors
3. 学会等名 ESMO Asia 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 史子, 谷口寛和, 須山隆之, 梅山泰裕, 千住博明, 竹本真之輔, 山口博之, 福田 実, 迎 寛
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬投与後に生じた薬剤性肺障害の後方視的検討
3. 学会等名 第60回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島章太 , 石松祐二, 宮村拓人, 由良博一 , 荒木智絵 , 角川智之, 石本裕士, 坂本憲穂, 尾長谷 靖 , 迎 寛
2. 発表標題 UIPパターンを呈したMPO-ANCA関連間質性肺炎の臨床的特徴の検討
3. 学会等名 第115回日本内科学会講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水 俊匡, 古賀 智裕, 坂本 憲穂, 中村 英樹, 迎 寛, 桑名 正隆, 川上 純
2. 発表標題 多発性筋炎/皮膚筋炎関連間質性肺炎におけるサイトカインネットワークと重症度に関する検討
3. 学会等名 第115回日本内科学会講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷口 寛和, 行徳 宏, 石本 裕士, 山口 博之, 池田 喬哉, 角川 智之, 中富 克己, 坂本 憲穂, 福田 実, 迎 寛
2. 発表標題 HRCT fibrosis scoreを用いた間質性肺炎合併肺癌の検討
3. 学会等名 第115回日本内科学会講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮村 拓人, 角川 智之, 由良 博一, 中島 章太, 石本 裕士, 高木 理博, 田中 健之, 坂本 憲穂, 永安 武, 迎 寛
2. 発表標題 肺切除術以外の手術を契機とした間質性肺炎の術後急性増悪頻度およびリスク因子の検討
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 城戸 貴志, 川波 敏則, 石井 寛, 原 可奈子, 鈴木 雄, 吉川 裕喜, 松元 信弘, 石本 裕士, 原 敦子, 坂本 憲穂, 吉井 千春, 藤田 昌樹, 中里 雅光, 門田 淳一, 迎 寛, 矢寺 和博
2. 発表標題 気管支肺胞洗浄液を用いた肺リンパ腫の分子生物学的診断手法の有効性
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 福島 喜代康, 金子 祐子, 江原 尚美, 中野 玲司, 松竹 豊司, 久保 亨, 吉田 伸太郎, 坂本 憲穂, 尾長谷 靖, 迎 寛
2. 発表標題 COPD、気腫合併肺線維症、間質性肺炎のCT画像自動計測ソフトを用いた客観的評価の有用性の検討
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 川端宏樹, 佐藤 実, 長谷川智子, 丈達陽順, 小田桂史, 城戸貴志, 坂本憲穂, 迎 寛, 矢寺和博
2. 発表標題 慢性好酸球性肺炎における抗DFS70抗体についての検討
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石本裕士, 由良博一, 花香哲也, 伊藤千与, 小田桂士, 原 敦子, 角川智之, 城戸貴志, 坂本憲穂, 石松祐二, 矢寺和博, 佐藤 実, 迎 寛
2. 発表標題 特発性間質性肺炎における抗Ro-52抗体陽性症例の検討
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 由良博一, 中島章太, 原 敦子, 角川智之, 石本裕士, 坂本憲穂, 小田桂士, 城戸貴志, 矢寺和博, 佐藤 実, 迎 寛
2. 発表標題 特発性間質性肺炎症例における抗ARS抗体の臨床的意義の検討
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 石本裕士, 坂本憲穂, 由良博一, 中島章太, 原 敦子, 角川智之, 尾長谷 靖, 石松祐二, 迎 寛
2. 発表標題 抗ARS抗体陽性間質性肺炎症例における気管支肺胞洗浄の特徴
3. 学会等名 第40回日本呼吸器内視鏡学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔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	佐藤 実 (SATOH Minoru) (90162487)	産業医科大学・産業保健学部・教授 (37116)	