

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09618

研究課題名(和文) NETsをターゲットとした肺線維化の制御

研究課題名(英文) Regulation of lung fibrosis targeting NETs

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究においては、肺線維化における好中球細胞外トラップ(NETs)の役割を解明するために、特発性肺線維症患者検体のNETsを検出し、その臨床的特徴との関連を解析した。特発性肺線維症患者血漿ではhistoneが増加し、気管支肺胞洗浄液ではcell free DNA, histoneいずれも有意に高値を示した。また、臨床像との関連においては、気管支肺胞洗浄液中cell free DNA, histoneと気管支肺胞洗浄液中の好中球比率と有意な正の相関を認めた。以上の結果からNETsが特発性肺線維症の好中球性炎症のバイオマーカーとして有用である可能性が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原因不明で予後不良な疾患である特発性肺線維症に対しては、その治療開発に加え有用なバイオマーカーの発見も期待されている。本研究では、好中球由来の物質であるNETsに着目し検討を行った。結果、肺局所から得られた気管支肺胞洗浄液中のNETsは、肺の好中球性炎症のバイオマーカーとなりうることを示唆された。肺局所の好中球が特発性肺線維症の病態促進に働く可能性も示されており、特発性肺線維症の病態解明、バイオマーカーとしての可能性、治療薬開発に繋がる基礎研究と考えられる。

研究成果の概要(英文)：NETs in patients with idiopathic pulmonary fibrosis were detected to elucidate the role of NETs in pulmonary fibrosis, and the association with their clinical characteristics was analyzed. The histone increased in the plasma, and cell free DNA and histone were both significantly higher in bronchoalveolar lavage fluid. There was a significant positive correlation between cell free DNA, histone and the ratio of neutrophils in bronchoalveolar lavage fluid. These results suggest that NETs may be useful as a biomarker for neutrophilic inflammation of idiopathic pulmonary fibrosis.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：NETs pulmonary fibrosis

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疾患で、予後不良の疾患である。特発性肺線維症患者の気管支肺胞洗浄液中の好中球増多は予後不良の因子であることが報告され、好中球が特発性肺線維症の病態に関与していると考えられているが、その機序は不明である。研究代表者の坂本、研究分担者の迎は、長年にわたり、抗菌作用をもつデフェンシンと肺病変に関する研究を続けており、各種感染性肺炎疾患に加え、特発性肺線維症や膠原病関連間質性肺炎患者の血漿、気管支肺胞洗浄液で好中球の構成成分の一つであるデフェンシンが増加し、その増加は気管支肺胞洗浄液中の好中球数と正の相関をすること、また肺機能や画像所見といった臨床所見との相関がみられることを報告してきた。さらに、特発性肺線維症患者肺組織では、線維化の強い部分に好中球が集積し、その好中球周辺にデフェンシンが染色されることも見出している(図1、図2)(Mukae H, et al. *Thorax* 2002、Sakamoto N, et al. *Respir Med* 2015、Sakamoto N, et al. *Respir Res* 2015)。また、デフェンシンがヒト気道上皮細胞に作用し、様々なサイトカイン産生を促進すること、さらにヒト肺線維芽細胞に作用し、肺線維化に重要な成長因子やコラーゲン産生を促進していることを報告するなど、デフェンシンが肺線維化促進作用を持つことを明らかにしてきた(Sakamoto N, et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005、Yoshioka S, et al. *Life Sci* 2007、Amenomori M, et al. *Exp Lung Res* 2010)。

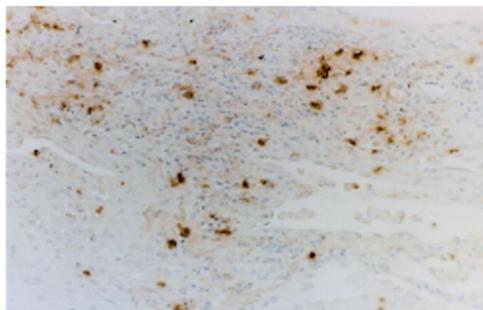


図1. 特発性肺線維症肺組織での α デフェンシン発現。線維化の強い部分で好中球周囲のNETsと思われる部分に染色されている。(Mukae et al. *Thorax* 2002)

一方、好中球は、感染などの刺激により細胞死を起こす際に好中球細胞外トラップ(NETs)と呼ばれる網を細胞外に放出し、病原微生物を補足することで殺菌する機構を備えている。しかし、過剰なNETsの放出は、血栓・癌転移・自己免疫疾患等に重要な働きをしていることが最近次々に明らかとなり、肺疾患においては、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症などの肺病変形成と関連があることも報告されるようになってきた。また、NETsがヒト肺線維芽細胞の増殖、分化を促進するといった報告や、皮膚筋炎においてはNETsの制御異常が間質性肺炎病態形成に関与している可能性が報告されるなど、NETsと肺線維化に関して注目が集まっている。我々が注目してきたデフェンシンは、NETs構成成分の一つであり、ほかにDNAやエラスターゼ、カテプシン、MPOなどの分解酵素、ほかにヒストン、LL-37などの抗菌蛋白が含まれている。このうち、デフェンシンに加え、エラスターゼやヒストンも線維化促進作用を持つことが報告されているが、それぞれ個別の抑制だけでは線維化の抑制は不可能である。一方で、これらをすべて含むNETsを制御すれば、肺線維化抑制の新たな治療につながる可能性がある。また、特発性肺線維症や膠原病関連間質性肺炎は、好中球が重要な働きをする急性呼吸促進症候群(ARDS)に類似した急性増悪という予後不良の病態を呈する。我々は、ARDSや間質性肺炎急性増悪時にもデフェンシンが増加し、重要な働きをすることを報告しており(Sakamoto N, et al. *Respir Med* 2015、Ashitani, et al. *Life Sci* 2004)線維化とともに、NETsと急性増悪病態との関連についても興味もたれる。このような背景をもとに、本研究では、好中球から放出されるNETsが特発性肺線維症や膠原病関連間質性肺炎の肺線維化、および急性増悪の病態形成に関与しているという仮説をたて、NETsをターゲットとした治療法の可能性を明らかにすることを目的に研究を計画した。

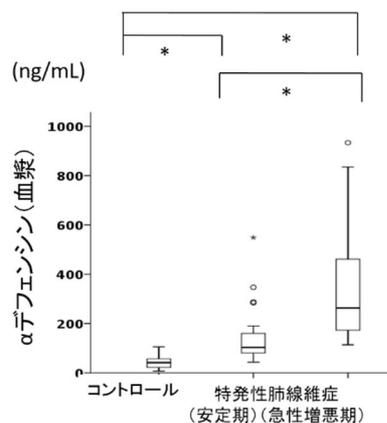


図2: 特発性肺線維症の血漿中 α デフェンシン値。健康者に比べ、安定期、急性増悪期ともに増加している。(Sakamoto et al. *Respir Med* 2015)

2. 研究の目的

(1) 特発性肺線維症患者、膠原病関連間質性肺炎患者におけるNETsの定量と臨床像との関連

我々は、これまでに安定期あるいは急性増悪時の特発性肺線維症をはじめ、膠原病関連間質性肺炎においても血漿、気管支肺胞洗浄液中のデフェンシンが、気管支肺胞洗浄液中の好中球比率

上昇と相関し、呼吸機能検査など臨床病態とも関連していることを報告してきた。本研究においては、好中球が病態に参与していると報告されている特発性肺線維症（安定期、急性増悪期）膠原病関連間質性肺炎（関節リウマチ、強皮症、皮膚筋炎）患者の気管支肺胞洗浄液、肺生検組織のデフェンシンおよびNETs同定、定量を試み、呼吸機能検査、予後など臨床像との関連を追及する。

（2）細胞モデル、動物モデルを用いたNETsと肺線維化の関連
肺線維化に対するNETsの作用を細胞モデル、動物モデルを用いて明らかにする。それぞれのモデルに関しては、合成デフェンシンを用いた実験系も並行して行い、その違いを明らかにする（図3）

3. 研究の方法

（1）特発性肺線維症患者検体中のNETsを検出し、その臨床的特徴との関連を解析する
対象：長崎大学病院呼吸器内科で特発性肺線維症と診断された患者の血漿および気管支肺胞洗浄液。コントロールとして健常人の検体を用いる。

NETsの検出：NETs定量はMPO-DNA complex, cell free DNA, histoneの定量により行う。

臨床像との関連：NETs定量値と、特発性線維症患者の各種臨床所見（呼吸機能検査、動脈血液ガス、気管支肺胞洗浄細胞分画、間質性肺炎マーカー、画像所見、予後など）との関連を調べる。

（2）細胞モデル、動物モデルを用いたNETsと肺線維化の関連

肺線維化に対するNETsの作用を細胞モデル、動物モデルを用いて明らかにする。それぞれのモデルに関しては、合成デフェンシンを用いた実験系も並行して行い、その違いを明らかにする。

NETsの抽出：ヒト末梢血から好中球を単離し、phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)で刺激することにより、NETsを抽出する。抽出されたNETsを細胞モデル、動物モデルに投与する。

細胞モデル：肺の線維化で重要な働きをするヒト肺胞上皮細胞、ヒト肺線維芽細胞を用いる。

ヒト肺胞上皮細胞：ヒト肺胞上皮細胞のモデルであるA549細胞を抽出したNETsで刺激し、肺線維化で重要な働きをするTGF、PDGFなどの成長因子発現変化をreal time PCR、Western blottingを用いて定量化する。また、肺線維化に関与するとされている上皮間葉転換（EMT）を細胞形態観察および、上皮細胞のマーカーであるE-cadherin、間葉系細胞のマーカーであるvimentin、fibronectinの発現変化をWestern blottingで調べることにより明らかにする。

ヒト肺線維芽細胞：ヒト由来の初代培養細胞である肺線維芽細胞をNETsで刺激することによる、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、筋線維芽細胞への形質転換を確認するためにα-SMA発現の程度をWestern blottingで明らかにする。

動物モデル：肺線維症モデルとして用いられるブレオマイシン肺線維症モデルを作製する。ブレオマイシン肺線維症モデルにおいて、経時的に肺組織、肺胞洗浄液を採取する。肺組織中のNETsの構成成分であるDNA、ヒストン、好中球エラスターゼに対する蛍光染色を行い、蛍光顕微鏡で観察する。肺胞洗浄液では、細胞成分について同様の蛍光染色で、上清中ではDNA定量（Quant-iT PicoGreen DNA定量法）、好中球エラスターゼ定量（ELISA法）、シトルリン化ヒストンH3と結合しているMPO定量（ELISA）を行い、線維化動物モデルにおけるNETsの動態を明らかにする。また、マウスへのデフェンシン気管内投与がARDS様の病態を形成する報告から、急性増悪モデルも考慮したNETs気管内投与マウスでは、HE染色、Elastica Van Gieson染色、hydroxyproline定量により肺線維化を確認する。

治療モデル：上記の細胞および動物モデルで明らかにしたNETsと線維化の関連について、NETsを阻害することによる治療効果を証明する。

細胞モデル：ヒト肺胞上皮細胞、ヒト肺線維芽細胞モデルを用いた線維化モデルに対して、ヒトリコンビナントDNase、Cl-amidine（PAD4阻害薬）の投与が及ぼす効果を明らかにする。

動物モデル：上記のブレオマイシン肺線維症モデルにおいてNETsの動態を確認したのち、腹腔内ヒトリコンビナントDNase、Cl-amidine（PAD4阻害薬）投与による肺線維化の変化を、肺組織のHE染色で明らかにする。

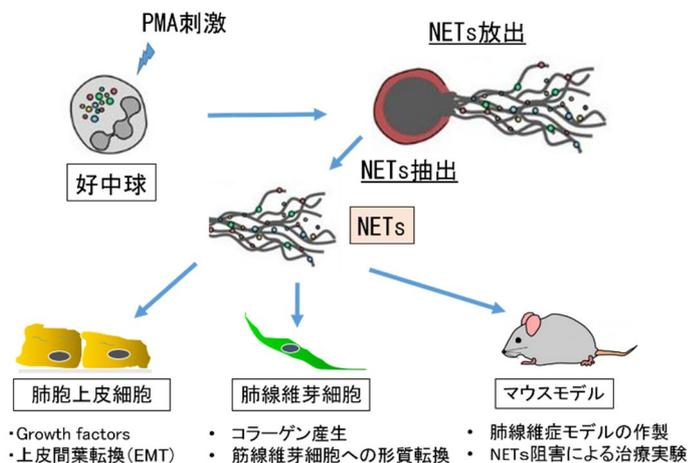


図3: NETsが関与する線維化機序の解明計画

4. 研究成果

特発性肺線維症患者血漿検体では、cell free DNA量に健常人との差はなかったが、histoneは

増加していた。気管支肺胞洗浄液では健常人と比較して cell free DNA, histone いずれも有意に高値を示した(図4)。MPO-DNA complex の検出は困難であった。また、臨床像との関連においては、気管支肺胞洗浄液中 cell free DNA, histone と気管支肺胞洗浄液中の好中球比率と有意な正の相関を認めた(図5)。以上の結果から NETs が特発性肺線維症の好中球性炎症のバイオマーカーとして有用である可能性が明らかとなった。一方で、特発性肺線維症患者の予後との関連などは認めなかった。また、細胞や動物を用いた検討の結果が得られず、NETs と肺線維化の機序に関する検討が今後の課題である。

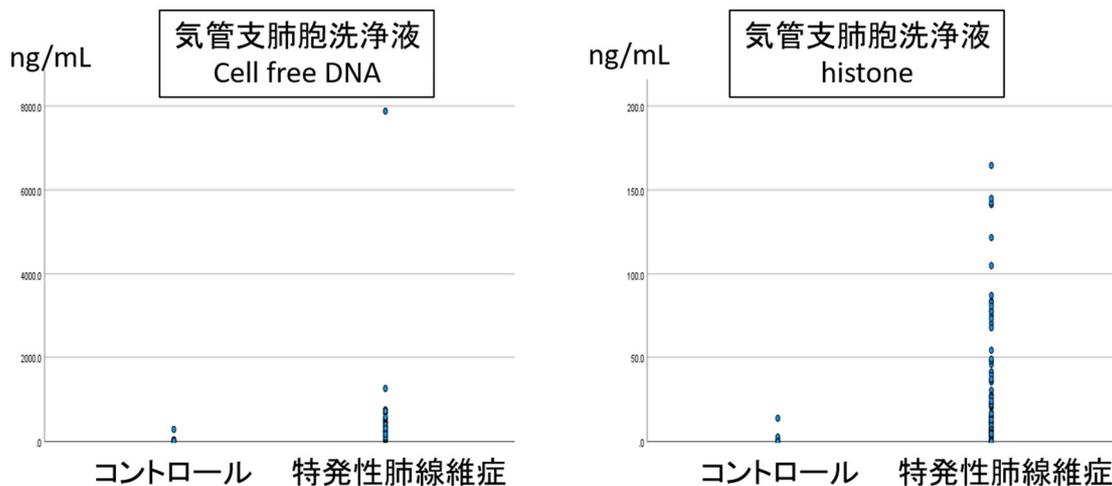


図4: 気管支肺胞洗浄液中のNETs値

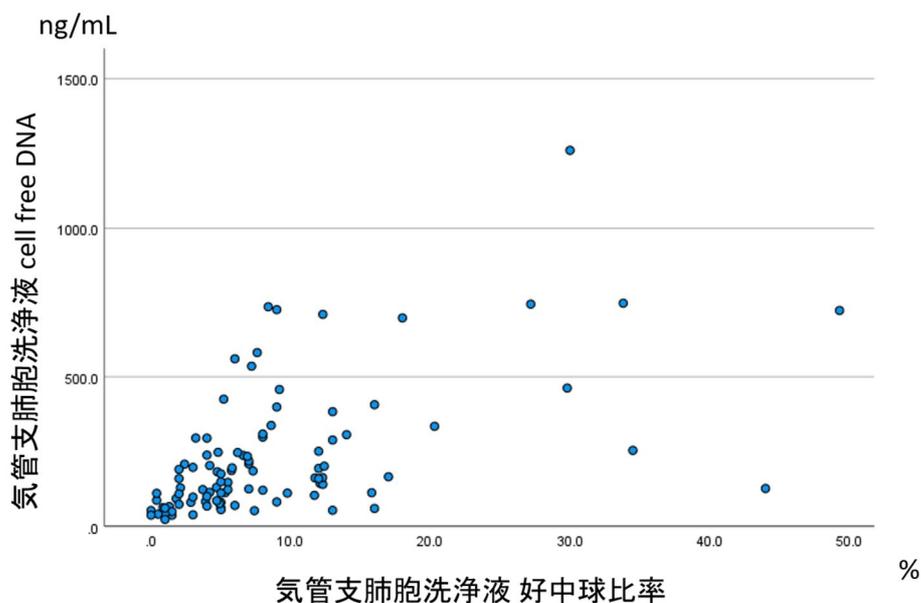


図5: 気管支肺胞洗浄液中のcell free DNAと好中球比率の相関

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

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, 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 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 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, Koza 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 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 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 Li Liang, Foo Benjamin Jie Wei, Kwok Ka Wai, Sakamoto Noriho, Mukae Hiroshi, Izumikawa Koichi, Mandard Stephane, Quenot Jean-Pierre, Lagrost Laurent, Teh Woon 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 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 3
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 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, 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 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 Ohta S, Okamoto M, Fujimoto K, Sakamoto N, Takahashi K, Yamamoto H, Kushima H, Ishii H, Akasaka K, Ono J, Kamei A, Azuma Y, Matsumoto H, Yamaguchi Y, Aihara M, Johkoh T, Kawaguchi A, Ichiki M, Sagara H, Kadota JI, Hanaoka M, Hayashi SI, Kohno S, Hoshino T, Izuhara K.	4. 巻 12
2. 論文標題 The usefulness of monomeric periostin as a biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0174547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0174547	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 Taniguchi D, Yamasaki N, Miyazaki T, Tsuchiya T, Matsumoto K, Hatachi G, Kakugawa T, Sakamoto N, Mukae H, Nagayasu T.	4. 巻 47
2. 論文標題 The surgical outcomes of lung cancer combined with interstitial pneumonia: a single-institution report	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 1397 ~ 1404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-017-1551-5	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 Yura H, Sakamoto N, Satoh M, Ishimoto H, Hanaka T, Ito C, Hasegawa T, Tanaka S, Miyamura T, Nakashima S, Hara A, Kakugawa T, Oda K, Kido T, Obase Y, Ishimatsu Y, Yatera K, Kawakami A, Mukae H.	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 Kakugawa T, Sakamoto N, Ishimoto H, Shimizu T, Nakamura H, Nawata A, Ito C, Sato S, Hanaka T, Oda K, Kido T, Miyamura T, Nakashima S, Aoki T, Nakamichi S, Obase Y, Saito K, Yatera K, Ishimatsu Y, Nakayama T, Korogi Y, Kawakami A, Tanaka Y, Mukae H.	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 Sakamoto N, Ishimoto H, Kakugawa T, Satoh M, Hasegawa T, Tanaka S, Hara A, Nakashima S, Yura H, Miyamura T, Koyama H, Morita T, Nakamichi S, Obase Y, Ishimatsu Y, Mukae H.	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 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, 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, 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計28件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

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 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 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 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 中村 雅之, 岡元 昌樹, 藤本 公則, 山本 洋, 高橋 浩一郎, 一木 昌郎, 福島 康次, 坂本 憲穂, 梅木 健二, 出原 賢治, 星野 友昭
2. 発表標題 関節リウマチ合併間質性肺障害のバイオマーカーとしてのペリオスチンの解析
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本憲穂
2. 発表標題 進行性線維化を伴う間質性肺疾患の概念と現状の問題点
3. 学会等名 第83回日本呼吸器学会 九州支部 秋季学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本憲穂，濱田 直樹，飛野和則，岡元 昌樹，石井 寛，一安秀範，一門 和哉，迎 寛
2. 発表標題 早期特発性肺線維症患者に対するニンテダニブ投与の安全性と忍容性に関する解析
3. 学会等名 第84回日本呼吸器学会・日本結核 非結核性抗酸菌症学会九州支部 春季学術講演会
4. 発表年 2020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 坂本憲穂、宮村拓人、由良博一、中島章太、石本裕土、松島加代子、黒田揮志夫、石松祐二、福岡順也、迎 寛
2. 発表標題 サルコイドーシスとクローン病の合併と考えられた1例
3. 学会等名 第38回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石本裕土、由良博一、花香哲也、伊藤千与、小田桂土、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、石本裕土、坂本憲穂、小田桂土、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 石本裕土、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	迎 寛 (MUKAE Hiroshi) (80253821)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授 (17301)	

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