

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02818

研究課題名(和文) 免疫チェックポイント分子阻害を利用した細胞内寄生菌感染に対する新規ワクチンの開発

研究課題名(英文) Development of a novel vaccine against intracellular bacterial infection by inhibiting immune checkpoint molecules

研究代表者

須田 隆文 (Suda, Takafumi)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：30291397

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,790,000円

研究成果の概要(和文)：本課題は、免疫のブレーキ役を果たす免疫チェック分子を抗体などで阻害することによって、結核をはじめとした細胞内寄生菌感染症に対する強力な細胞ワクチンの開発に挑む研究である。マウスの骨髄から培養した樹状細胞(BMDC)はPD-L1を強発現しており、このBMDCにリステリア菌の優勢エピトープ LL091-99をパルスした細胞ワクチンをマウスに接種すると、抗PD-1抗体を投与したマウスでは、抗原特異的な細胞傷害性T細胞が効率よく誘導され、抗原特異的IFN γ 産生能も高まった。しかし、リステリア菌感染実験においては、抗PD-1抗体投与による感染防御能の増強効果を確認できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント分子を阻害する治療(ICI)は、生体の免疫を高めて抗腫瘍免疫を増強する新たながんの治療法として、現在、がん治療のパラダイムシフトを起こしている。我々は、全く新たな視点から、このICIを、がんではなく、感染症に対するワクチンの効果を増強する方法として利用することを考えた。そこで、いまだ有効なワクチンのない結核を含む細胞内寄生菌感染症に対して、生体で最も強力な抗原提示細胞である樹状細胞ワクチンを用いて、その効果をICI併用によって高めるICI併用細胞ワクチンの開発に挑んだ。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted to develop a powerful cell vaccine against intracellular bacterial infection such as tuberculosis by inhibiting immune check-point molecules that acts as an immune brake. Dendritic cells (BMDCs) cultured from mouse bone marrow strongly express PD-L1, and when mice are inoculated with a cell vaccine in which this BMDC is pulsed with the dominant epitope LL091-99 of *Listeria*, administration of anti-PD-1 antibody together induced antigen-specific cytotoxic T cells more efficiently, and enhanced the antigen-specific IFN γ -producing ability. However, in the *Listeria monocytogenes*-infection model, enhanced protective immunity against *Listeria* by the administration of anti-PD-1 antibody could not be confirmed.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：免疫チェックポイント ワクチン 樹状細胞 PD1/PD-L1 細胞内寄生菌

1. 研究開始当初の背景

結核に代表される細胞内寄生菌感染症は、21世紀の今日においても尚、我々人類にとって最も重大な感染症である。結核感染症は、現在でさえ、全世界で年間約1,040万人の新規発病がみられ、140万人以上が死亡している(2015年, WHO報告)。また、治療の難しい多剤耐性結核菌(MDR-TB)感染症も、AIDS患者の多発地域を超えて増加してきており、全く抗結核薬が効かない超多剤耐性結核菌(XDR-TB)による健常者への集団感染も報告されるようになった。本症による社会的損失は多大であり、WHOの緊急宣言にもあるように結核感染症に対する新たな予防および治療戦略が求められている。この点において、今日、我々に課された最大の課題は、本症に対する有効なワクチンの開発である。現在、代表的なワクチンとしてはBCG生菌が用いられているが、その予防効果は不十分であり、さらに生菌免疫であるため本症のハイリスク患者であるimmunocompromized hostに接種できないなどの決定的な弱点がある。したがってBCG生菌免疫より優れた効果を持った安全なワクチンの開発が切望されている。

最近、PD-1やPD-L1などの免疫を負に調節する免疫チェックポイント分子を阻害することによって、生体の抗腫瘍免疫を増強する免疫チェックポイント療法の有効性が種々のがん腫で確認され、がん治療のパラダイムシフトが起きつつある。免疫チェックポイント分子の阻害は生体の免疫能を高めることから、当初、重症感染症、あるいは耐性菌による感染症において、本治療が抗菌薬治療との併用などによって、有用となる可能性が大きく期待された。しかし、期待とは正反対に、PD-1ノックアウトマウスなどの研究において、PD-1/PD-L1等の経路の抑制はかえって感染症を著しく重症化させることが結核感染モデル等で明らかとなった(PNAS, 2010; PLoS Pathog, 2016など)。これは、感染が成立した個体において、免疫チェックポイント分子の阻害が過剰な免疫応答を惹起させることが原因であった。したがって、現在、HIV、HCVなどの一部の慢性のウイルス感染を除けば、感染症において免疫チェックポイント療法が有用とする根拠は乏しい。しかし、我々は、免疫チェックポイント分子の阻害を、まったく別の観点から感染症に対して役立たせる戦略を考えている。それは、感染症の治療としてではなく、ワクチンの効果を増強させるアジュバントとして用いる方法である。つまり、感染防御抗原に対する免疫応答を誘導するワクチン接種と同時に、免疫チェックポイント分子阻害を加え、そのワクチン効果の増強を図る方法である。

一般に、DCワクチンはその抗原提示能を高めるために、unmethylated CpG motif(CpG)やlipopolysaccharide(LPS)等で刺激して、共刺激分子の発現増強や炎症性サイトカインの産生を惹起させ、DCのmaturationを誘導する。我々は先行研究において、これらの刺激が、maturationと同時に、一方で免疫を抑制するPD-L1の発現を強力に誘導することを見出した。また、DCワクチンによって誘導されるepitope特異的T細胞は早期からPD-1, CTLA-4などを発現することが確認できた。これらは、免疫応答のバランスをとるための負のfeedback機構とも考えられ、抗原特異的免疫を誘導するDCワクチン接種時においても、免疫チェック分子を介した抑制が働いていることを意味する。したがって、このPD-1/PD-L1, CTLA-4/B7を介する抑制シグナルを抗体などで解除することによって、DCワクチンのワクチン効果をさらに高めることができるのではないかと仮説を立てた。

2. 研究の目的

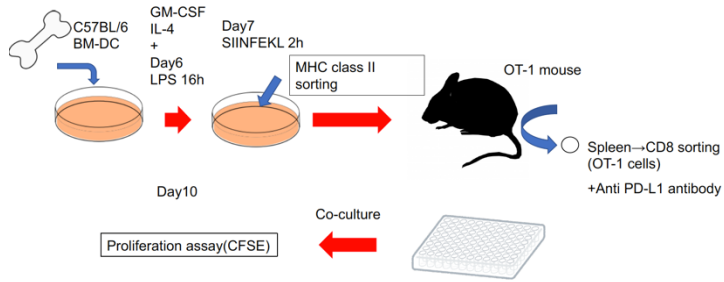
本研究では、いまだ十分に感染防御能を誘導できる有効なワクチンが開発されていない結核菌などの細胞内寄生菌感染症に対して、申請者らが開発してきた感染防御抗原あるいはそのdominant epitopeを導入したDCを用い、さらに、ワクチン接種時にPD-1(programmed cell death protein-1)/PD-L1などの免疫チェックポイント分子阻害を組み合わせることによって、強力な新規細胞ワクチンの開発に挑む。本研究の結果によって、感染症ワクチンへの応用という免疫チェックポイント療法の新たな領域の開拓や、そして免疫チェックポイント療法を併用するという全く新しい観点からの将来有望なワクチン戦略につながる可能性がある。

3. 研究の方法

- ① マウス骨髄由来のDCワクチンの作製と免疫チェック分子発現の検討: BALB/c と C57BL/6 マウスの骨髄細胞をIL-4とGM-CSF添加下で培養し、CD11cのマグネティック

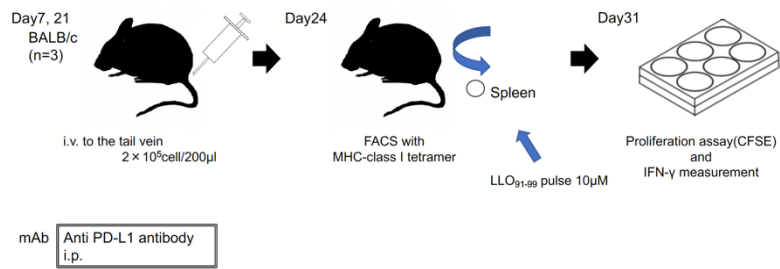
ビーズを用いて骨髓由来の DC (BMDC) を作成した. さらに LPS を添加して maturation を誘導し, PD-L1, PDL-2 などの免疫チェックポイント分子の発現を検討した.

- ② BMDC の細胞傷害性 T 細胞誘導に抗 PD-1 抗体が添加が及ぼす影響の検討: C57BL/6 マウス由来の BMDC に卵白アルブミン (OVA) 由来の CTL epitope である SINFEKL ペプチドをパルスし, SINFEKL 特異的 T 細胞受容体をもつ



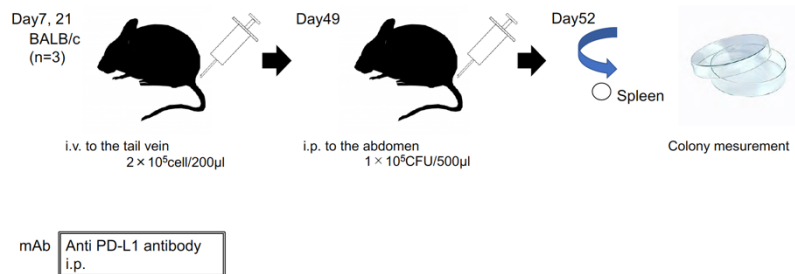
トランスジェニックマウスである OT-1 マウスの脾臓由来の CD8 陽性 T 細胞と共培養して, CFSE を用いて CD8 陽性 T 細胞の増殖を検討した (上図).

- ③ リステリア菌の dominant CTL epitope (LLO91-99) をパルスした BMDC ワクチンを接種したマウスにおける, 誘導される各種免疫パラメーターに抗 PD-1 抗体投与が与える影響の検討: LLO91-99 をパルスした BMDC を BALB/c マウスに経静脈的に接種し, LLO91-99 特異的 CTL の誘導を LLO91-99 特異的 MHC クラス I テトラマーを用いて評価し, さらに免疫したマウスの脾細胞に LLO91-99 ペプチドをパルスし, LLO91-99 特異的 T 細胞増殖能と IFN- γ 産生能を検討した. この両者の実験において, 抗 PD-1 抗体を腹腔内投与したマウスと生食を投与したマウスで比較検討を行った (上図).



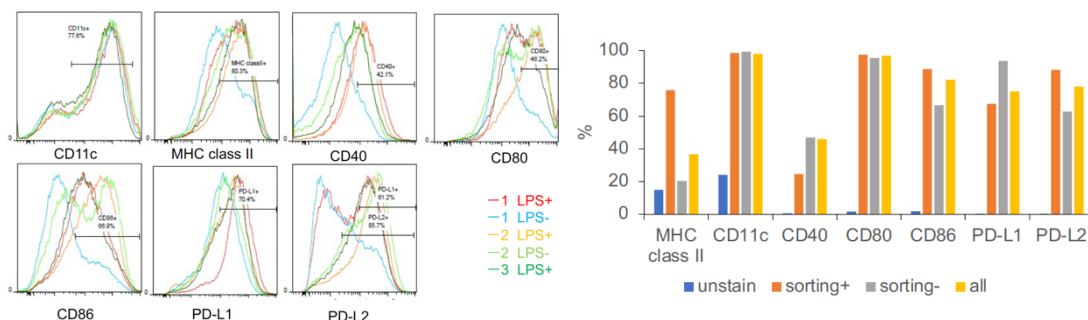
さらに免疫したマウスの脾細胞に LLO91-99 ペプチドをパルスし, LLO91-99 特異的 T 細胞増殖能と IFN- γ 産生能を検討した. この両者の実験において, 抗 PD-1 抗体を腹腔内投与したマウスと生食を投与したマウスで比較検討を行った (上図).

- ④ BMDC ワクチンが誘導するリステリア菌に対する感染防御能に, 抗 PD-1 抗体投与が与える影響の検討: BALB/c マウスに LLO91-99 ペプチドをパルスした BMDC ワクチンを接種 (経静脈, 2 回) し, その 49 日後にリステリア菌を接種 (腹腔) し, 3 日後に脾臓を回収し, リステリア菌量を測定することによって, BMDC によって獲得される感染防御能を評価した (上図).

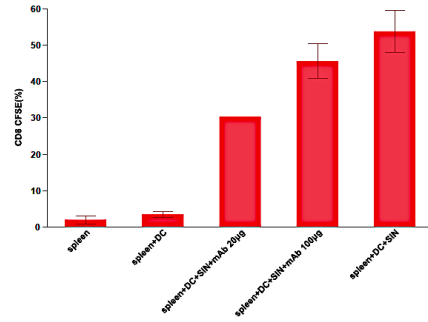


4. 研究成果

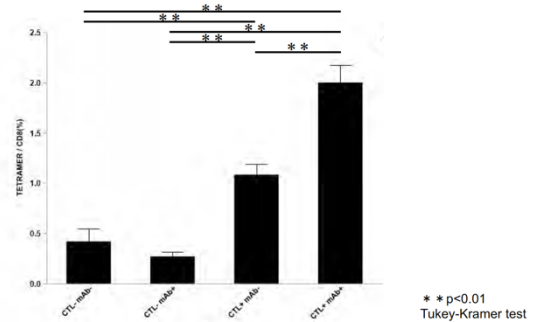
- ① CD11c でソーティングした BMDC の表面抗原の発現解析の結果を下図に示す. LPS で maturation を誘導した BMDC は, MHC class II や CD80, CD86 を高発現しており, また, PD-L1 は 70%前後, PD-L2 は 85%前後の発現を認めた.



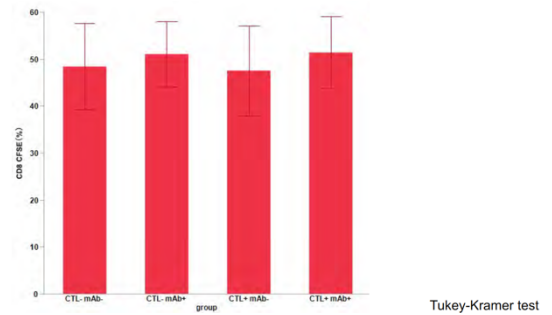
② 抗 PD-1 抗体を添加した方が、CFSE 染色で評価した CD8 陽性 T 細胞の増殖が抑制される傾向を認めた (右図)。



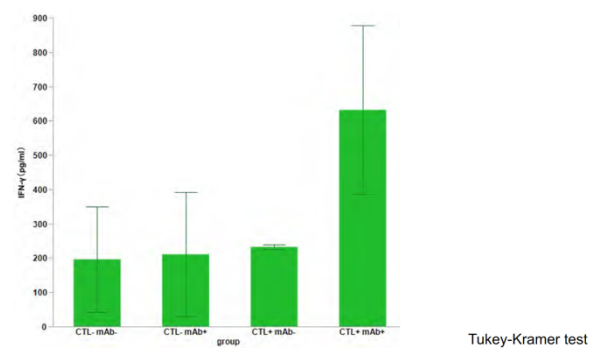
③ LLO91-99 特異的 MHC クラス I テトラマーを用いて評価したところ、抗 PD-1 抗体を投与したマウスの方が、有意に多く LLO91-99 特異的 CTL が誘導された (右図)。



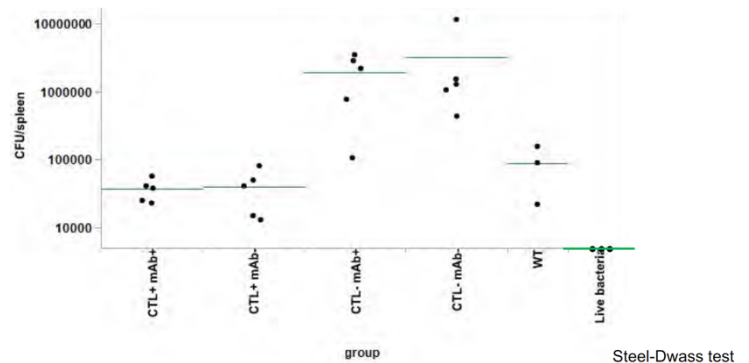
次に、脾細胞の LLO91-99 特異的 CTL の増殖能を検討したところ、抗 PD-1 抗体を投与したマウスと生食を投与したマウスの比較では、CFSE で評価した増殖に有意な差は認めなかった (右図)。



さらに、LLO91-99 特異的な IFN- γ 産生能を比較したところ、抗 PD-L1 抗体を投与したマウスの脾細胞が有意に多く IFN- γ を産生した (右図)。



④ 抗 PD-1 抗体を投与したマウスと投与しなかったマウスで、脾臓内のリステリア菌の菌量に有意な差はなかった (右図)。



以上の結果をまとめると、LPS で成熟化させた BMDC は PD-L1, PD-L2 を強発現しており、*in vitro* の実験では、抗 PD-1 抗体添加は SINFEKL 特異的 CTL の誘導を増強しなかったものの、*in vivo* の BMDC ワクチン接種の実験では、抗 PD-1 抗体を投与したマウスにおいて、LLO91-99 特異的 CD8 陽性細胞がより効率よく誘導されていた。また、免疫マウスの脾細胞を用いた実験では、LLO91-99 特異的な CD8 陽性細胞の増殖能に違いはないものの、抗 PD-1 抗体を投与したマウスにおいて有意に多くの IFN- γ 産生が確認できた。しかし、最終的に、リステリア菌を用いた感染実験においては、抗 PD-1 抗体投与による感染防御能の増強効果を確認できなかった。今回の研究期間に実施できた実験は以上であるが、今後、さらに抗 PD-1 抗体投与のタイミングや回数、投与量などを変更して研究を続行する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 33件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Tanaka Kazuki, Enomoto Noriyuki, Uehara Masahiro, Furuhashi Kazuki, Sakurai Shogo, Yasui Hideki, Karayama Masato, Hozumi Hironao, Suzuki Yuzo, Fujisawa Tomoyuki, Inui Naoki, Nakamura Yutaro, Nagata Toshi, Suda Takafumi	4. 巻 64
2. 論文標題 Development of a novel T cell oriented vaccine using CTL/Th hybrid epitope long peptide and biodegradable microparticles, against an intracellular bacterium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 666 ~ 678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12836	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 Sakurai Shogo, Furuhashi Kazuki, Horiguchi Ryo, Nihashi Fumiya, Yasui Hideki, Karayama Masato, Suzuki Yuzo, Hozumi Hironao, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Conventional type 2 lung dendritic cells are potent inducers of follicular helper T cells in the asthmatic lung	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergology International	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) 10.1016/j.alit.2021.01.008	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 Sakaue Saori, Suzuki Masaru, Tomii Keisuke, Handa Tomohiro, Tanizawa Kiminobu, Ishii Haruyuki, Suda Takafumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Genetic determinants of risk in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-021-21011-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 Kamiya Yosuke, Fujisawa Tomoyuki, Katsumata Mineo, Yasui Hideki, Suzuki Yuzo, Karayama Masato, Hozumi Hironao, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Setou Mitsutoshi, Ito Masahiko, Suzuki Tetsuro, Ikegami Koji, Suda Takafumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Influenza A virus enhances ciliary activity and mucociliary clearance via TLR3 in airway epithelium	5. 発行年 2020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/s12931-020-01555-1	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 Matsushima Sayomi, Aoshima Yoichiro, Akamatsu Taisuke, Enomoto Yasunori, Meguro Shiori, Kosugi Isao, Kawasaki Hideya, Fujisawa Tomoyuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Funai Kazuhito, Suda Takafumi, Iwashita Toshihide	4. 巻 20
2. 論文標題 CD248 and integrin alpha-8 are candidate markers for differentiating lung fibroblast subtypes	5. 発行年 2020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/s12890-020-1054-9	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 Nishimoto Koji, Niida Hiroyuki, Uchida Chiharu, Ohhata Tatsuya, Kitagawa Kyoko, Motegi Akira, Suda Takafumi, Kitagawa Masatoshi	4. 巻 18
2. 論文標題 HDAC3 Is Required for XPC Recruitment and Nucleotide Excision Repair of DNA Damage Induced by UV Irradiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1367 ~ 1378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-20-0214	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 Inoue Yusuke, YSuda Takafumi, et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Evaluation of Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Gene Amplification and Response to Nivolumab Monotherapy in Non-small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 e2011818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen.2020.11818	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 Yoshimura Katsuhiko, Suzuki Yuzo, Inoue Yusuke, Tsuchiya Kazuo, Karayama Masato, Iwashita Yuji, Kahyo Tomoaki, Kawase Akikazu, Tanahashi Masayuki, Ogawa Hiroshi, Inui Naoki, Funai Kazuhito, Shinmura Kazuya, Niwa Hiroshi, Sugimura Haruhiko, Suda Takafumi	4. 巻 9
2. 論文標題 CD200 and CD200R1 are differentially expressed and have differential prognostic roles in non-small cell lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 OncoImmunology	6. 最初と最後の頁 1746554 ~ 1746554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/2162402X.2020.1746554	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 Ito Yasuhiro, Miwa Seichi, Shirai Masahiro, Kanai Miho, Fujita Kaoru, Ohba Hisano, Iwaizumi Eriko, Oshima Tomoko, Kojima Suguru, Suda Takafumi, Hayakawa Hiroshi	4. 巻 169
2. 論文標題 Macrolide resistant Mycobacterium avium complex pulmonary disease following clarithromycin and ethambutol combination therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 106025 ~ 106025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2020.106025	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 Yoshimura Katsuhiko, Saku Aiko, Karayama Masato, Inui Naoki, Sugimura Haruhiko, Suda Takafumi	4. 巻 In press
2. 論文標題 Leucine-Rich 2-Glycoprotein as a Potential Biomarker for Immune-related Colitis After Anti?PD-L1 Therapy: A Report of a Case Series	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clfc.2020.04.005	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 Matsuda Takeshi, Suzuki Yuzo, Fujisawa Tomoyuki, Suga Yasunori, Saito Nobuyuki, Suda Takafumi, Yao Ikuko	4. 巻 In press
2. 論文標題 Imaging mass spectrometry to visualise increased acetylcholine in lungs of asthma model mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Analytical and Bioanalytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00216-020-02670-0	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 Yuzo, Suda T	4. 巻 In press
2. 論文標題 Assessment of Immune-Related Interstitial Lung Disease in Patients With NSCLC Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Multicenter Prospective Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2020.04.002	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 Karayama Masato, Yoshizawa Nobuko, Sugiyama Masataka, Mori Kazutaka, Yasui Hideki, Hozumi Hironao, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Goshima Satoshi, Suda Takafumi, Takehara Yasuo	4. 巻 143
2. 論文標題 Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging for predicting the long-term efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 47 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2020.03.013	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 Tateishi Tomoya, Johkoh Takeshi, Sakai Fumikazu, Miyazaki Yasunari, Ogura Takashi, Ichikado Kazuya, Suda Takafumi, Taguchi Yoshio, Inoue Yoshikazu, Takemura Tamiko, Colby Thomas V., Sumikawa Hiromitsu, Fujimoto Kiminori, Arakawa Hiroaki, Raof Suhail, Inase Naohiko	4. 巻 38
2. 論文標題 High-resolution CT features distinguishing usual interstitial pneumonia pattern in chronic hypersensitivity pneumonitis from those with idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 524 ~ 532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-020-00932-6	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 Yoshimura Katsuhiko, Inoue Yusuke, Tsuchiya Kazuo, Karayama Masato, Yamada Hidetaka, Iwashita Yuji, Kawase Akikazu, Tanahashi Masayuki, Ogawa Hiroshi, Inui Naoki, Funai Kazuhito, Shinmura Kazuya, Niwa Hiroshi, Suda Takafumi, Sugimura Haruhiko	4. 巻 141
2. 論文標題 Elucidation of the relationships of MET protein expression and gene copy number status with PD-L1 expression and the immune microenvironment in non-small cell lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 21 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2020.01.005	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 Kondoh Y, Suda T, et al	4. 巻 201
2. 論文標題 Thrombomodulin Alfa for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Randomized, Double-Blind Placebo-controlled Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 1110 ~ 1119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.201909-18180C	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 Awano Nobuyasu, Inomata Minoru, Kuse Naoyuki, Tone Mari, Yoshimura Hanako, Jo Tatsunori, Takada Kohei, Sugimoto Chikatoshi, Tanaka Tomonori, Sumikawa Hiromitsu, Suzuki Yuzo, Fujisawa Tomoyuki, Suda Takafumi, Izumo Takehiro	4. 巻 58
2. 論文標題 Quantitative computed tomography measures of skeletal muscle mass in patients with idiopathic pulmonary fibrosis according to a multidisciplinary discussion diagnosis: A retrospective nationwide study in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 91 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2019.11.002	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 Tsuchiya Kazuo, Suzuki Yuzo, Yoshimura Katsuhiko, Yasui Hideki, Karayama Masato, Hozumi Hironao, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Yokomura Koushi, Suda Takafumi	4. 巻 9
2. 論文標題 Macrophage Mannose Receptor CD206 Predicts Prognosis in Community-acquired Pneumonia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 55289-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-55289-2	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 Kamiya Yosuke, Fujisawa Tomoyuki, Kono Masato, Nakamura Hidenori, Yokomura Koshi, Koshimizu Naoki, Toyoshima Mikio, Imokawa Shiro, Sumikawa Hiromitsu, Johkoh Takeshi, Yasui Hideki, Hozumi Hironao, Suzuki Yuzo, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 159
2. 論文標題 Prognostic factors for primary Sjogren's syndrome-associated interstitial lung diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 105811 ~ 105811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2019.105811	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 Yuzo, Yamada Takashi, Yokomura Koushi, Asada Kazuhiro, Kusagaya Hideki, Kaida Yusuke, Matsuda Hiroyuki, Koshimizu Naoki, Toyoshima Mikio, Masuda Masafumi, Hayakawa Hiroshi, Hozumi Hironao, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Suda Takafumi	4. 巻 Volume 14
2. 論文標題 Effect of PD-1 inhibitor on exhaled nitric oxide and pulmonary function in non-small cell lung cancer patients with and without COPD	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	6. 最初と最後の頁 1867 ~ 1877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/COPD.S214610	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 Akiyama Norimichi, Inui Naoki, Mori Kazutaka, Nakamura Yutaro, Hayakawa Hiroshi, Tanaka Shimako, Uchida Shinya, Namiki Noriyuki, Watanabe Hiroshi, Suda Takafumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Effect of rifampicin and clarithromycin on the CYP3A activity in patients with Mycobacterium avium complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 3814 ~ 3821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd.2019.09.06	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 Akiyama Norimichi, Hozumi Hironao, Isayama Takuya, Okada Jun, Sugiura Katsunori, Yasui Hideki, Suzuki Yuzo, Kono Masato, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Inui Naoki, Nakamura Yutaro, Suda Takafumi	4. 巻 In press
2. 論文標題 Clinical significance of serum S100 calcium binding protein A4 in idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respirology	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/resp.13707	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 Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Hashimoto Dai, Kamiya Yousuke, Yasui Hideki, Karayama Masato, Suzuki Yuzo, Hozumi Hironao, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 Volume 12
2. 論文標題 Once-daily fluticasone furoate/vilanterol combination versus twice-daily budesonide/formoterol combination in the treatment of controlled stable asthma: a randomized crossover trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Asthma and Allergy	6. 最初と最後の頁 253 ~ 261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JAA.S223093	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 Kono Masato, Nakamura Yutaro, Enomoto Noriyuki, Saito Go, Koyanagi Yu, Miyashita Koichi, Tsutsumi Akari, Kobayashi Takeshi, Yasui Hideki, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Miki Yoshihiro, Hashimoto Dai, Fujisawa Tomoyuki, Inui Naoki, Suda Takafumi, Nakamura Hidenori	4. 巻 57
2. 論文標題 Prognostic impact of an early marginal decline in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis patients treated with pirfenidone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 552 ~ 560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2019.07.003	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 Akahori Daisuke, Suzuki Yuzo, Yokomura Koushi, Shirai Masahiro, Yasui Hideki, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Hayakawa Hiroshi, Suda Takafumi	4. 巻 79
2. 論文標題 Body composition changes successfully classify prognosis in patients with mycobacterium avium complex lung disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Infection	6. 最初と最後の頁 341 ~ 348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jinf.2019.07.014	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, Oyama Yoshiyuki, Yasui Hideki, Karayama Masato, Hozumi Hironao, Suzuki Yuzo, Kono Masato, Furuhashi Kazuki, Fujisawa Tomoyuki, Inui Naoki, Nakamura Yutaro, Suda Takafumi	4. 巻 9
2. 論文標題 Analysis of serum adiponectin and leptin in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46990-3	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 Yoshimura Katsuhiko, Inoue Yusuke, Karayama Masato, Tsuchiya Kazuo, Mori Kazutaka, Suzuki Yuzo, Iwashita Yuji, Kahyo Tomoaki, Kawase Akikazu, Tanahashi Masayuki, Ogawa Hiroshi, Yokomura Koushi, Inui Naoki, Funai Kazuhito, Shinmura Kazuya, Niwa Hiroshi, Suda Takafumi, Sugimura Haruhiko	4. 巻 134
2. 論文標題 Heterogeneity analysis of PD-L1 expression and copy number status in EBUS-TBNA biopsy specimens of non-small cell lung cancer: Comparative assessment of primary and metastatic sites	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 202 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2019.06.002	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 Karayama Masato, Inui Naoki, Yasui Hideki, Kono Masato, Hozumi Hironao, Suzuki Yuzo, Furuhashi Kazuki, Hashimoto Dai, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Watanabe Hiroshi, Suda Takafumi	4. 巻 Volume 14
2. 論文標題 Clinical features of three-dimensional computed tomography-based radiologic phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	6. 最初と最後の頁 1333 ~ 1342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/COPD.S207267	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 Fujisawa Tomoyuki, Suda Takafumi	4. 巻 53
2. 論文標題 Nationwide cloud-based integrated database of idiopathic interstitial pneumonias for multidisciplinary discussion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 1802243 ~ 1802243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.02243-2018	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, Yoshimura Katsuhiko, Enomoto Yasunori, Yasui Hideki, Hozumi Hironao, Karayama Masato, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Suda Takafumi	4. 巻 8
2. 論文標題 Distinct profile and prognostic impact of body composition changes in idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-32478-z	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 Yasunori, Matsushima Sayomi, Shibata Kiyoshi, Aoshima Yoichiro, Yagi Haruna, Meguro Shiori, Kawasaki Hideya, Kosugi Isao, Fujisawa Tomoyuki, Enomoto Noriyuki, Inui Naoki, Nakamura Yutaro, Suda Takafumi, Iwashita Toshihide	4. 巻 132
2. 論文標題 LTBP2 is secreted from lung myofibroblasts and is a potential biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Science	6. 最初と最後の頁 1565 ~ 1580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/CS20180435	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, Shirai Masahiro, Asada Kazuhiro, Yasui Hideki, Karayama Masato, Hozumi Hironao, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Fujisawa Tomoyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Shirai Toshihiro, Hayakawa Hiroshi, Suda Takafumi	4. 巻 8
2. 論文標題 Macrophage mannose receptor, CD206, predict prognosis in patients with pulmonary tuberculosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-31565-5	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 Niwa Mitsuru, Fujisawa Tomoyuki, Mori Kazutaka, Yamanaka Katsumasa, Yasui Hideki, Suzuki Yuzo, Karayama Masato, Hozumi Hironao, Furuhashi Kazuki, Enomoto Noriyuki, Nakamura Yutaro, Inui Naoki, Suzuki Tetsuro, Maekawa Masato, Suda Takafumi	4. 巻 201
2. 論文標題 IL-17A Attenuates IFN- Expression by Inducing Suppressor of Cytokine Signaling Expression in Airway Epithelium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 2392 ~ 2402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1800147	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12件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Sakurai S, Furuhashi K, Horiguchi R, Hozumi H, Suzuki Y, Karayama M, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Suda T
2. 発表標題 Conventional Type 2 Lung Dendritic Cells in Asthma Mouse Model Significantly Induce Follicular Helper T Cells Than Conventional Type 1
3. 学会等名 American Thoracic Society 2020 International Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanaka K, Enomoto N, Yasui H, Karayama M, Suzuki Y, Hozumi H, Furuhashi K, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Nagata T, Suda T
2. 発表標題 Development of a Novel T-Cell-Oriented Vaccine, Which Is Composed of Biodegradable Microparticles and T-Cell-Hybrid Epitope Long Peptide, Against Intracellular Bacteria
3. 学会等名 American Thoracic Society 2020 International Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fujisawa T, Suda T, et al
2. 発表標題 Diagnostic Utility of Web-Based Multidisciplinary Discussions Using Nationwide Cloud-Based Integrated Database of Idiopathic Interstitial Pneumonias
3. 学会等名 American Thoracic Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Suda T
2 . 発表標題 Overview of ILDs - etiologies/classifications
3 . 学会等名 Asian Pacific Society of Respirology (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Suzuki Y, Suda T, et al.
2 . 発表標題 Prognostic Significance of Macrophage-Mannose Receptor, CD206, in Anti-MDA5 Antibody-Positive Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease
3 . 学会等名 American Thoracic Society (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Nishimoto K, Suda T, et al.
2 . 発表標題 Prognostic Significance of Pneumothorax in Patients with Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Diseases
3 . 学会等名 American Thoracic Society (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hozumi H, Suda T, et al.
2 . 発表標題 Analysis of Clinical Features by Both Diagnosis and Types of Antibodies in Patients with Myositis Related Interstitial Lung Disease: A Retrospective Multicenter Study
3 . 学会等名 American Thoracic Society (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Enomoto N, Egashira R, Tabata K, Hashisako M, Waseda Y, Ishizuka T, Watanabe S, Kasahara K, Izumi S, Shiraki A, Miyamoto A, Kishi K, Kishaba T, Sugimoto C, Inoue Y, Kataoka K, Kondoh Y, Tsuchiya Y, Baba T, Kitani M, Sugiura H, Tanaka T, Sumikawa H, Suda T
2 . 発表標題 Multidisciplinary Analysis of Thoracic Lesions in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Multicenter Study
3 . 学会等名 American Thoracic Society (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Fujisawa T, Hozumi H, Yasui H, Suzuki Y, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Suda T
2 . 発表標題 Clinical Features and Prognostic Factors for Dermatomyositis-Associated Intertitial Lung Diseases with Anti-MDA5 Anibody
3 . 学会等名 American Thoracic Society (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Fukada A, Toyoshima M, Akahori D, Suda T
2 . 発表標題 Comparison of Clinical Features between Th2-high and Th2-low Asthma
3 . 学会等名 American Thoracic Society (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Furuhashi K, Sakurai S, Kamiya Y, Yasui H, Karayama M, Suzuki Y, Hozumi H, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Suda T
2 . 発表標題 Prognostic Factors in Patients with Chronic Pulmonary Aspergillosis
3 . 学会等名 American Thoracic Society (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Hozumi H, Yasui H, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Suda T
2. 発表標題 Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody in Patients with Idiopathic Interstitial Pneumonias
3. 学会等名 American Thoracic Society (国際学会)
4. 発表年 2018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	藤澤 朋幸 (Fujisawa Tomoyuki) (20402357)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	
研究分担者	榎本 紀之 (Noriyuki Enomoto) (50436961)	浜松医科大学・医学部附属病院・講師 (13802)	
研究分担者	中村 祐太郎 (Yutaro Nakamura) (60436962)	浜松医科大学・医学部附属病院・講師 (13802)	
研究分担者	永田 年 (Toshi Nagata) (90275024)	浜松医科大学・医学部・教授 (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
---------	---------