

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08606

研究課題名（和文）薬剤性及び放射線肺障害の新規バイオマーカー探索による肺がん個別化治療の確立

研究課題名（英文）Investigation of novel biomarkers of drug-induced and radiation pneumonitis for personalized medicine of lung cancer patients

研究代表者

谷野 功典 (Tanino, Yoshinori)

福島県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10443863

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：薬剤性肺障害において細胞外マトリックス蛋白であるsyndecan-4の解析を行った。薬剤性肺障害発症時に血中syndecan-4はP/F比と正の相関、APACHE II scoreと負の相関を示した。一方、予後の解析では、発症2年後までの解析では血中syndecan-4濃度高値群が予後不良であったが、半年の短期間では差を認めなかった。2年後までの死亡のほとんどは担癌患者のがん進行であったことより、薬剤性肺障害発症時には血中syndecan-4は肺障害の程度を反映するが担癌状態が血中syndecan-4濃度に影響を与えていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺がん治療において抗がん剤の選択など個々の患者にあわせたプレシジョン・メディシンが進められているが、化学療法、放射線療法では治療による肺障害が問題となり個別化治療が難しい状況である。肺障害の発症や重症化に関するバイオマーカーの臨床的な有用性は限られており、今後の肺がん治療の発展には新規バイオマーカーの確立が急務である。我々が行ってきたECMの解析は非常にユニークであり、薬剤性肺障害の臨床的に有用なバイオマーカーの確立は、肺がん個別化治療の確立のために重要な課題であり、肺がん治療法開発の一助となることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In the patients with drug-induced lung disease (DILD), Serum syndecan-4 levels had a positive correlation with P/F ratio and a negative correlation with APACHE II score at diagnosis. On the other hand, the high serum syndecan-4 group had a significantly lower survival rate for 2 years, but not 6 months, than the low serum syndecan-4 group. The cause of death was cancer progression in all patients except one. Serum syndecan-4 levels is possibly associated with severity of drug-induced pneumonia, although pre-existing cancer may affect serum syndecan-4 levels.

研究分野：呼吸器

キーワード：肺がん 薬剤性肺障害 予測因子 プレシジョン・メディシン 細胞外マトリックス syndecan-4

### 1. 研究開始当初の背景

肺がん化学療法では、近年、様々な作用機序の分子標的治療薬が上市されているが合併症としての薬剤性肺障害が大きな問題となっている。Gefitinib などの EGFR チロシンキナーゼ阻害薬では 5-10% 程度、nivolumab などの免疫チェックポイント阻害薬でも同程度発症し致死性になることがある。また、放射線療法では、がん細胞への効果増強を目的に照射線量を増加させると、がん周囲の正常肺に放射線による組織障害が引き起こされる（放射線肺障害）。放射線肺障害は治療後 1-3 カ月後に出現し肺の線維化をきたすが、照射線量が 40Gy 以上で発生率が増加し、60Gy 以上になると重症の放射線肺障害が起きることが知られている。正常肺組織への照射を極力少なくするため三次元原体照射法などが行われているが、放射線治療を受けた 10-20% の患者が中等度～重症の放射線肺障害をきたすとされ、重症の放射線肺障害では致死率が約 50% と非常に不良である。このように、肺がん治療中の薬剤性、放射線肺障害発症は、肺がん個別化治療の大きな障壁となっている。

現在、高齢や間質性肺疾患の合併などが肺障害発症の危険因子として報告されているが、発症メカニズムは不明な点が多い。また、特発性肺線維症では MUC5B と TOLLIP の一塩基多型 (SNP) と疾患発症の関連が報告され、薬剤及び放射線による肺障害と線維化にこれらの遺伝的背景が関連している可能性もあるが疾患感受性遺伝子は明らかではない。個々の患者において、肺障害発症の早期予測と重症化予測による早期治療介入は薬剤性・放射線肺障害を改善させ、安全な肺がん個別化治療の実現が可能である。以上より、薬剤性肺障害、放射線肺障害発症と重症化の早期予測バイオマーカーの開発が急務である。

肺組織では、コラーゲン、プロテオグリカン (PG)、グリコサミノグリカン (GAG) などの細胞外マトリックス (ECM) が主な構成成分であるが、我々はこれまで肺疾患における ECM の検討を行い、間質性肺炎急性増悪において PG である syndecan-4 (Sato S, Tanino Y, et al. PLoS One, 2017)、versican (Sand LMB, Tanino Y, et al. Respir Res, 2018) や decorin (Nikaido T, Tanino Y, et al. J Thorc Dis, 2018) の血中濃度の臨床的有用性を報告してきた。

### 2. 研究の目的

薬剤性肺障害の新規バイオマーカーを発見し、その臨床的意義を確立することを目的とした。

### 3. 研究の方法

ECM において syndecan-4 に着目して次のように検討を行った。当院で加療を行った薬剤性肺障害患者を対象に、血中 syndecan-4 濃度について以下の項目を後方視的に検討した。1) 健常者と薬剤性肺障害患者の血中 syndecan-4 濃度の比較、2) 血中 syndecan-4 濃度と臨床的特徴、血液検査データとの関連、3) 薬剤性肺障害発症後の生存に関する予後予測因子、4) 血中 syndecan-4 濃度と予後との関連。

### 4. 研究成果

44 名の薬剤性肺障害について、ECM 蛋白である syndecan-4 を検討した。薬剤性肺障害の発症時において、血中 syndecan-4 濃度は健常者と比較し差は認めなかったが、発症後は発症前と比較して低値である傾向があった(図 1)。また、血中 syndecan-4 濃度は P/F 比と正の相関、APACHE II score と負の相関を示した(表 1)。

ここで入院時に低酸素の有無で血中 syndecan-4 濃度を比較すると、全体では血中 syndecan-4 濃度に差はみられなかったががん合併の有無で比較した時に入院時に低酸素血症のある非がん患者では血清 syndecan-4 濃度が低値である傾向があった。発症 2 年後の予後と血中 syndecan-4 濃度の関連を検討したところ、生存群は死亡群より薬剤性肺障害発症時の血中 syndecan-4 濃度が高値であり単変量解析では血中 syndecan-4 濃度が高値であることが死亡に関する有意な因子となった(表 2)。

一方、死亡患者は全て担癌患者であり、死亡原因は 1 例を除き全てががんの進行であった。Kaplan-Meier 法で血中 syndecan-4 濃度と予後との関連を解析すると、発症 2 年後までの検討では血中 syndecan-4 濃度高値群が予後不良であった

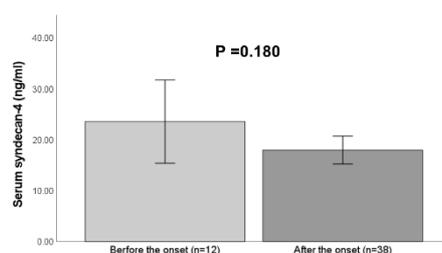


図1 薬剤性肺炎患者の発症前と発症後の血清syndecan-4濃度の変化

表1 薬剤性肺炎患者における血清syndecan-4濃度と臨床パラメーターとの関連

	Correlation coefficient	P value
Age	-0.093	0.560
WBC	0.153	0.268
Hb	0.015	0.930
Plt	0.352	0.011
CK	-0.115	0.516
CRP	0.134	0.641
ESR	0.196	0.362
BNP	-0.748	0.158
LDH	0.160	0.616
KL-6	-0.011	0.948
SP-A	-0.561	0.287
SP-D	0.027	0.875
P/F	0.382	0.027
APACHE II score	-0.325	0.049
LR	0.756	0.355
PAC	-0.308	0.168
%PVC	-0.305	0.081
%DLco	0.229	0.252
%DLcoVc	0.281	0.181
BAL		
TC	0.206	0.384
AM	0.104	0.673
Lf	0.265	0.269
Ne	0.245	0.299
Ro	0.198	0.580
CD48	-0.775	0.111

表2 薬剤性肺炎発症2年後における死亡に関する因子の単変量解析

Variables	HR	95%CI	P value
Age	1.006	0.959-1.055	0.816
Presence of cancer	0.024	0.000-2.065	0.161
Presence of ILD	1.126	0.384-3.299	0.829
P/F	0.998	0.991-1.004	0.467
APACHE II	0.940	0.806-1.098	0.436
Syndecan-4	1.114	1.031-1.204	0.006

が、半年までの短期間での検討では血中 syndecan-4 濃度と予後の関連は認められなかった(図2)。

以上の結果より、薬剤性肺障害発症時には血中 syndecan-4 は肺障害の程度を反映するが担癌状態が血中 syndecan-4 濃度に影響を与えていることが示唆された。

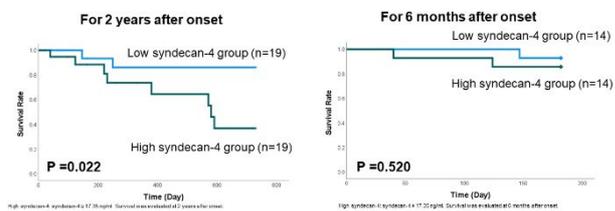


図2 薬剤性肺炎患者全体のsyndecan-4の値による生存率の比較

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Enomoto Noriyuki, Homma Sakae, Inase Naohiko, Kondoh Yasuhiro, Saraya Takeshi, Takizawa Hajime, Inoue Yoshikazu, Ishii Hiroshi, Taguchi Yoshio, Izumi Shinyu, Yamano Yasuhiko, Tanino Yoshinori, et al.	4. 巻 77
2. 論文標題 Prospective nationwide multicentre cohort study of the clinical significance of autoimmune features in idiopathic interstitial pneumonias	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Thorax	6. 最初と最後の頁 143 ~ 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/thoraxjnl-2020-216263	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 Sato Yuki, Tanino Yoshinori, Nikaido Takefumi, Togawa Ryuichi, Kawamata Takaya, Watanabe Natsumi, Sato Riko, Yamada Ryuki, Onuma Takumi, Tomita Hikaru, Saito Mikako, Rikimaru Mami, Morimoto Julia, Suzuki Yasuhito, Minemura Hiroyuki, Saito Junpei, Kanazawa Kenya, Yamada Syoki, Hashimoto Yuko, Shibata Yoko	4. 巻 22
2. 論文標題 Development of dermatomyositis after anti-transcriptional intermediary factor 1- antibody seroconversion during treatment for small cell lung cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-022-01974-4	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 Gono Takahisa, Masui Kenichi, Sato Shinji, Kuwana Masataka, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Mortality Risk Stratification Using Cluster Analysis in Patients With Myositis-Associated Interstitial Lung Disease Receiving Initial Triple-Combination Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 883699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2022.883699	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 Li Kaixin, Liu Pulin, Zhang Wei, Liu Xue, Tanino Yoshinori, Koga Yasuhiko, Yan Xiaoyan	4. 巻 10
2. 論文標題 Bioinformatic identification and analysis of immune-related chromatin regulatory genes as potential biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 896 ~ 896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/atm-22-3700	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 Tsuyoshi Shirai, Yoshinori Tanino, Takefumi Nikaido, Yotaro Takaku, Seishu Hashimoto, Yoshio Taguchi, Tomohisa Baba, Takashi Ogura, Kensuke Kataoka, Masayuki Nakayama, Yoshihito Yamada, Sayomi Matsushima, Satoshi Nakayama, Yasunari Miyazaki	4. 巻 70
2. 論文標題 Screening and diagnosis of acute and chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis by serum IgG and IgA antibodies to bird antigens with ImmnoCAP	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 208-214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.09.003	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 Takahisa Gono, Kenichi Masui, Naoshi Nishina, Yasushi Kawaguchi, Atsushi Kawakami, Kei Ikeda, Yohei Kirino, Yumiko Sugiyama, Yoshinori Tanino, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Risk stratification modeling based on a combination of initial serum biomarkers in myositis-associated interstitial lung disease: JAMI risk score	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis Rheumatol	6. 最初と最後の頁 677-686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41566	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 Shu Hisata, Masashi Bando, Sakae Homma, Kensuke Kataoka, Takashi Ogura, Shinyu Izumi, Susumu Sakamoto, Kizuku Watanabe, Yoshinobu Saito, Yasuo Shimizu, Motoyasu Kato, Yasuhiro Nishioka, Hiromichi Hara, Yuko Waseda, Yoshinori Tanino, et al.	4. 巻 59
2. 論文標題 Safety and tolerability of combination therapy with pirfenidone and nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter retrospective observational study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respir Investig	6. 最初と最後の頁 819-826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2021.04.005	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 Susumu Sakamoto, Kensuke Kataoka, Yasuhiro Kondo, Motoyasu Kato, Tomoaki Hoshino, Hiroshi Mukae, Masashi Bando, Takafumi Suda, Takashi Kido, Yoshinori Tanino, et al.	4. 巻 57
2. 論文標題 Pirfenidone plus inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur Respir J	6. 最初と最後の頁 200348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.00348-2020	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 Sato Y, Tanino Y, Nikaido T, Togawa R, Misa K, Wang X, Fukuhara N, Saito M, Watanabe N, Kawamata T, Rikimaru M, Umeda T, Morimoto J, Koizumi T, Suzuki Y, Hirai K, Uematsu M, Minemura H, Fukuhara A, Sato S, Saito J, Kanazawa K, Shibata Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Clinical Significance of Thyroid Hormone and Antibodies in Patients with Idiopathic Interstitial Pneumonia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Thorac Dis	6. 最初と最後の頁 522-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd.2020.01.02	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 Minegishi Y, Gemma A, Homma S, Kishi K, Azuma A, Ogura T, Hamada N, Taniguchi H, Hattori N, Nishioka Y, Tanizawa K, Johkoh T, Yokoyama T, Mori K, Taguchi Y, Ebina M, Inase N, Hagiwara K, Ohnishi H, Mukae H, Inoue Y, Kuwano K, Chiba H, Ohta K, Tanino Y, Sakai F, Sugiyama Y, for the Diffuse Lung Diseases Research Group	4. 巻 6
2. 論文標題 Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias related to chemotherapy for lung cancer: A nationwide surveillance in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ERJ OPEN RES	6. 最初と最後の頁 00142-202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/23120541.00184-2019	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 Nishina N, Sato S, Masui K, Gono T, Kuwana M, JAMI Investigators	4. 巻 6
2. 論文標題 Seasonal and residential clustering at disease onset of anti-MDA5-associated interstitial lung disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RMD Open	6. 最初と最後の頁 e001202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/rmdopen-2020- 001202	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 Kaieda S, Gono T, Masui K, Sato S, Kuwana M, JAMI Investigators	4. 巻 15
2. 論文標題 Evaluation of usefulness in surfactant protein D as a predictor of mortality in myositis-associated interstitial lung disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0234523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0234523	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 Fukuhara A, Saito J, Birring SS, Sato S, Uematsu M, Suzuki Y, Watanabe N, Saito M, Rikimaru M, Kawamata T, Umeda T, Togawa R, Sato Y, Koizumi T, Hirai K, Minemura H, Nikaido T, Kanazawa K, Tanino Y, Munakata M, Shibata Y	4. 巻 8
2. 論文標題 Clinical characteristics of cough frequency patterns in patients with and without asthma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol Pract	6. 最初と最後の頁 654-661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2019.08.053	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 Y, Minemura H, Tomita H, Saito M, Watanabe N, Umeda T, Kawamata T, Rikimaru M, Morimoto J, Koizumi T, Togawa R, Sato Y, Hirai K, Uematsu M, Nikaido T, Fukuhara N, Fukuhara A, Sato S, Saito J, Kanazawa K, Tanino Y, Shibata Y	4. 巻 59
2. 論文標題 Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma involving the lung and brain: a rare case study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 2559-2563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4710-20	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 Takahisa Gono, Yoshinori Tanino, Ayumi Nishikawa, Takaya Kawamata, Kenichiro Hirai, Yuka Okazaki, Yoko Shibata, Masataka Kuwana	4. 巻 22
2. 論文標題 Two cases with autoantibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzyme: a potential unique subset of dermatomyositis-associated interstitial lung disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Rheum Dis	6. 最初と最後の頁 1582-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1756-185X.13593	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 14.Suzuki Y, Minemura H, Tomita H, Saito M, Watanabe N, Umeda T, Kawamata T, Rikimaru M, Morimoto J, Koizumi T, Togawa R, Sato Y, Hirai K, Uematsu M, Nikaido T, Fukuhara N, Fukuhara A, Sato S, Saito J, Kanazawa K, Tanino Y, Shibata Y	4. 巻 136
2. 論文標題 A case of primary lung squamous cell carcinoma mimicking malignant mesothelioma producing granulocyte colony stimulating factor with chemotherapy (cisplatin and gemcitabine)-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP); an autopsy case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung cancer	6. 最初と最後の頁 105-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2019.08.018	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 Yoshinori Tanino, Xintao Wang, Takefumi Nikaido, Kenichi Misa, Yuki Sato, Ryuichi Togawa, Takaya Kawamata, Masami Kikuchi, Charles Frevert, Mishie Tanino, Tetsuhito Kojima, Yoko Shibata	4. 巻 20
2. 論文標題 Syndecan-4 inhibits the development of pulmonary fibrosis by attenuating TGF- signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 4989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20204989	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 Yijun He, Yu Xia, Yongbin Hu, Hui Zhou, Hongjun Zhao, Qun Luo, Wanli Ma, Martin Kolb, Amornpun Wongkarnjana, Reoto Takei, Yoshinori Tanino, Jie Meng	4. 巻 5
2. 論文標題 Multidisciplinary team approach on a case of bilateral interstitial pneumonia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Xiangya Med	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jxym.2019.12.01	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 Yuko Kaneko, Takahiro Nunokawa, Yoshinori Taniguchi, Yukie Yamaguchi, Takahisa Gono, Kenichi Masui, Atsushi Kawakami, Yasushi Kawaguchi, Shinji Sato, Masataka Kuwana, JAMI investigators	4. 巻 59
2. 論文標題 Clinical characteristics of cancer-associated myositis complicated by interstitial lung disease: a large-scale multicentre cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 112-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jxym.2019.12.01	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 Matsuzaki Yohei, Wang Xintao, Tanino Yoshinori, Ikeda Kazushige	4. 巻 65
2. 論文標題 Insufficient Syndecan 4 is associated with chronic lung disease development in preterm infants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e15413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15413	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 Shirai Tsuyoshi, Tanino Yoshinori, Nikaido Takefumi, Takaku Yotaro, Hashimoto Seishu, Taguchi Yoshio, Baba Tomohisa, Ogura Takashi, Kataoka Kensuke, Nakayama Masayuki, Yamada Yoshihito, Matsushima Sayomi, Minami Keiichiro, Miyazaki Yasunari	4. 巻 61
2. 論文標題 Utility of budgerigar/pigeon/parrot-specific IgG antibody with ImmunoCAP? in bird-related hypersensitivity pneumonitis caused by other bird species and duvet	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 520 ~ 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2023.05.001	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 Kataoka Kensuke, Oda Keishi, Takizawa Hajime, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Cohort study to evaluate prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis patients introduced to oxygen therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-40508-8	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 Ma Miao, Gao Yajuan, Qiu Xiaohua, Gui Xianhua, Tian Yaqiong, Tian Mi, Albertson Timothy E., Kishaba Tomoo, Tanino Yoshinori, Sakairi Yuichi, Chen Jingyu, Dai Jinghong, Cai Hourong	4. 巻 15
2. 論文標題 ZLN005 improves the protective effect of mitochondrial function on alveolar epithelial cell aging by upregulating PGC-1	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 6160 ~ 6177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd-23-815	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 Okamoto Masaki, Fujimoto Kiminori, Johkoh Takeshi, Kawaguchi Atsushi, Mukae Hiroshi, Sakamoto Noriho, Ogura Takashi, Ikeda Satoshi, Kondoh Yasuhiro, Yamano Yasuhiko, Komiya Kosaku, Umeki Kenji, Nishikiori Hirotaka, Tanino Yoshinori, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 A prospective cohort study of periostin as a serum biomarker in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-49180-4	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35件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 30件）

1. 発表者名 河俣貴也, 谷野功典, 二階堂雄文, 佐藤佑樹, 東川隆一, 渡邊菜摘, 山田龍輝, 佐藤理子, 富田ひかる, 齋藤美加子, 力丸真美, 梅田隆志, 森本樹里亜, 鈴木康仁, 峯村浩之, 齋藤純平, 金沢賢也, 柴田 陽光
2. 発表標題 間質性肺炎における抗Trichosporon asahii抗体の臨床的意義の検討
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊菜摘, 谷野功典, 二階堂雄文, 佐藤佑樹, 東川隆一, 河俣貴也, 福原奈緒子, 山田龍輝, 佐藤理子, 大沼巧, 梅田隆志, 力丸真美, 森本樹里亜, 鈴木康仁, 峯村浩之, 齋藤純平, 金沢賢也, 柴田 陽光
2. 発表標題 特発性肺線維症に対するnintedanib低用量の効果の検討
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東川隆一, 谷野功典, 二階堂雄文, 佐藤佑樹, 河俣貴也, 渡邊菜摘, 山田龍輝, 佐藤理子, 大沼巧, 梅田隆志, 力丸真美, 森本樹里亜, 鈴木康仁, 峯村浩之, 齋藤純平, 金沢賢也, 柴田陽光
2. 発表標題 睡眠時無呼吸症候群を合併した特発性肺線維症患者の臨床的特徴
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤佑樹, 谷野功典, 二階堂雄文, 東川隆一, 河俣貴也, 渡邊菜摘, 福原奈緒子, 佐藤理子, 山田龍輝, 大沼巧, 梅田隆志, 力丸真美, 森本樹里亜, 鈴木康仁, 峯村浩之, 齋藤純平, 金沢賢也, 柴田陽光
2. 発表標題 特発性間質性肺炎における末梢血単球数の予後予測バイオマーカーとしての検討
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 二階堂雄文、谷野功典、王新涛、佐藤佑樹、東川隆一、河俣貴也、峯村浩之、玉井克人、柴田陽光
2. 発表標題 HMGB1 fragmentsはPoly(I:C)誘導性急性肺炎を抑制する
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Natsumi Watanabe, Yoshinori Tanino, Takefumi Nikaido, Yuki Sato, Ryuichi Togawa, Takaya Kawamaya, Naoko Fukuhara, Tomoyoshi Lee Tomoyoshi, Riko Sato, Takumi Onuma, Mikako Saito, Hikaru Tomita, Mami Rikimaru, Julia Morimoto, Yasuhito Suzuki, Hiroyuki Minemura, Junpei Saito, Kenya Kanazawa, Yoko Shibata
2. 発表標題 Efficacy of Low-Dose Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis, a retrospective single institute analysis
3. 学会等名 The 26h Congress of the APSR（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takefumi Nikaido, Tanino Yoshinori, Xintao Wang, Yuki Sato, Ryuichi Togawa, Takaya Kawamata, Natsumi Watanabe, Katsuto Tamai, Yoko Shibata
2. 発表標題 Synthesized HMGB1 peptide attenuates Poly(I:C)-induced lung inflammation in mice
3. 学会等名 The 26h Congress of the APSR（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryuichi Togawa, Yoshinori Tanino, Takefumi Nikaido, Yuki Sato, Takaya Kawamata, Natsumi Watanabe, Naoko Fukuhara, Tomoyoshi Lee, Riko Sato, Takumi Onuma, Hikaru Tomita, Mikako Saito, Mami Rikimaru, Julia Morimoto, Yasuhito Suzuki, Hiroyuki Minemura, Junpei Saito, Kenya Kanazawa, Yoko Shibata
2. 発表標題 Clinical Significance of Sleep Apnea Syndrome in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis
3. 学会等名 The 26h Congress of the APSR（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Yuki Sato, Yoshinori Tanino, Takefumi Nikaido, Ryuichi Togawa, Takaya Kawamata, Natsumi Watanabe, Naoko Fukuhara, Lee Tomoyoshi, Riko Sato, Takumi Onuma, Hikaru Tomita, Mikako Saito, Mami Rikimaru, Julia Morimoto, Yasuhito Suzuki, Hiroyuki Minemura, Junpei Saito, Kenya Kanazawa, Yoko Shibata
2. 発表標題	Peripheral blood monocyte count as a prognostic biomarker in idiopathic interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis
3. 学会等名	The 26h Congress of the APSR (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Takaya Kawamata, Yoshinori Tanino, Takefumi Nikaido, Yuki Sato, Ryuichi Togawa, Natsumi Watanabe, Naoko Fukuhara, Tomoyoshi Lee, Riko Sato, Takumi Onuma, Hikaru Tomita, Mikako Saito, Mami Rikimaru, Yasuhito Suzuki, Hiroyuki Minemura, Junpei Saito, Kenya Kanazawa, Yoko Shibata
2. 発表標題	Importance of clinical history of antigen exposure and anti-Trichosporon asahii antibody evaluation for diagnosis of summer-type hypersensitivity pneumonitis in patients with chronic interstitial lung diseases
3. 学会等名	The 26h Congress of the APSR (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	二階堂雄文、谷野功典、佐藤佑樹、東川隆一、河俣貴也、福原奈緒子、富田ひかる、齋藤美加子、力丸真美、梅田隆志、森本樹里亜、鈴木康仁、植松学、峯村浩之、斎藤純平、金沢賢也、柴田陽光
2. 発表標題	特発性間質性肺炎急性増悪における血中心臓由来脂肪酸結合蛋白の臨床的有用性の検討
3. 学会等名	第61回日本呼吸器学会学術講演会 (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	東川隆一、谷野功典、二階堂雄文、河俣貴也、佐藤佑樹、河俣貴也、福原奈緒子、大沼巧、富田ひかる、齋藤美加子、梅田隆志、力丸真美、森本樹里亜、鈴木康仁、峯村浩之、斎藤純平、金沢賢也、柴田陽光
2. 発表標題	IPF以外の特発性間質性肺炎における進行性フェノタイプ (PF-ILD) の臨床的特徴
3. 学会等名	第61回日本呼吸器学会学術講演会 (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名 谷野功典
2. 発表標題 過敏性肺炎診断における血中鳥特異的IgGの臨床的な役割について
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takefumi Nikaido, Yoshinori Tanino, Yuki Sato, Ryuichi Togawa, Takaya Kawamata, Naoko Fukuhara, Ryuki Yamada, Riko Fujii, Takumi Onuma, Hikaru Tomita, Mikako Saito, Natsumi Watanabe, Mami Rikimaru, Takashi Umeda, Julia Morimoto, Yasuhito Suzuki, Hiroyuki Minemura, Junpei Saito, Kenya Kanazawa, Yoko Shibata
2. 発表標題 Clinical significance of serum heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) in acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias
3. 学会等名 The 25th Congress of the APSR (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 二階堂雄文、谷野功典、佐藤佑樹、東川隆一、河俣貴也、富田ひかる、渡邊菜摘、力丸真美、梅田隆志、小泉達彦、鈴木康仁、植松学、峯村浩之、福原敦朗、斎藤純平、金沢賢也、柴田陽光
2. 発表標題 特発性間質性肺炎において血中ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白濃度は疾患活動性や重症度と関連する
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河俣貴也、谷野功典、二階堂雄文、佐藤佑樹、東川隆一、富田ひかる、渡邊菜摘、力丸真美、梅田隆志、小泉達彦、鈴木康仁、平井健一郎、植松学、峯村浩之、福原敦朗、斎藤純平、金沢賢也、柴田陽光
2. 発表標題 抗ARS抗体陽性特発性間質性肺炎の臨床的特徴の検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤佑樹, 谷野功典, 二階堂雄文, 東川隆一, 河俣貴也, 富田ひかる, 渡邊菜摘, 力丸真美, 梅田隆志, 小泉達彦, 鈴木康仁, 平井健一郎, 植松学, 峯村浩之, 福原敦朗, 斎藤純平, 金沢賢也, 柴田陽光
2. 発表標題 特発性間質性肺炎におけるSP-Aの臨床的意義の検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東川 隆一、谷野 功典、二階堂 雄文、佐藤 佑樹、河俣 貴也、富田 ひかる、渡邊 菜摘、梅田 隆志、力丸 真美、鈴木 康仁、植松 学、峯村 浩之、福原 敦朗、斎藤 純平、金沢 賢也、柴田 陽光
2. 発表標題 特発性肺線維症における上皮細胞障害マーカーの役割の検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅田隆志、峯村浩之、谷野功典、平井健一郎、金沢賢也、柴田陽光
2. 発表標題 肺癌化学療法における増悪リスク因子としての軽度間質性陰影に関する研究
3. 学会等名 第61回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takefumi Nikaido, Yoshinori Tanino, Yuki Sato, Ryuichi Togawa, Takaya Kawamata, Mikako Saito, Natsumi Watanabe, Takashi Umeda, Mami Rikimaru, Yasuhito Suzuki, Manabu Uematsu, Hiroyuki Minemura, Atsuro Fukuhara, Suguru Sato, Junpei Saito, Kenya Kanazawa, and Yoko Shibata
2. 発表標題 Baseline Serum Lactate Dehydrogenase and %VC may Predict the Short Time Decline of FVC in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 R Togawa, Y Tanino, T Nikaido, Y Sato, T kawamata, M Saito, N Watanabe, T Umeda, M Rikimaru, Y Suzuki, M Uematsu, H Minemura, A Fukuhara, S Sato, J Saito, K Kanazawa, Y Shibata
2 . 発表標題 Are The Autoantibodies Associated with The Distinctive Clinical Characteristics in Interstitial Pneumonia Patients with Systemic Sclerosis?
3 . 学会等名 American Thoracic Society International Conference ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yuki Sato, Yoshinori Tanino, Takefumi Nikaido, Ryuichi Togawa, Takaya Kawamata, Mikako Saito, Natsumi Watanabe, Takashi Umeda, Mami Rikimaru, Yasuhito Suzuki, Manabu Uematsu, Hiroyuki Minemura, Atsuro Fukuhara, Suguru Sato, Junpei Saito, Kenya Kanazawa, and Yoko Shibata
2 . 発表標題 Clinical Significance of Desaturation during a 6-minute Walk Test in Patients with Idiopathic Interstitial Pneumonia without Hypoxemia at Rest
3 . 学会等名 American Thoracic Society International Conference ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Noriyuki Enomoto, Sakae Homma, Naohiko Inase, Hajime Takizawa, Yoshikazu Inoue, Hiroshi Ishii, Yoshio Taguchi, Shinyu Izumi, Yasuhiko Yamano, Yoshinori Tanino, Yasuhiko Nishioka, Mikio Toyoshima, Koshi Yokomura, Shiro Imokawa, Naoki Koshimizu, Takafumi Suda
2 . 発表標題 Prognostic analysis of idiopathic interstitial pneumonias with rheumatologic features: A prospective multicenter cohort study (PAIR cohort study)
3 . 学会等名 American Thoracic Society International Conference ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 T. Suzuki, X. Wang, T. Nikaido, Y. Tanino, M. Saitou, M. Munakata, Y. Shibata, K. Niitsuma
2 . 発表標題 PAR-2 antagonist inhibits BLM-induced lung fibrosis
3 . 学会等名 European Respiratory Society International Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名	Takaya Kawamata, Yoshinori Tanino, Takefumi Nikaido, Yuki Sato, Ryuichi Togawa, Hikaru Tomita, Natsumi Watanabe, Takashi Umeda, Mami Rikimaru, Yasuhito Suzuki, Manabu Uematsu, Hiroyuki Minemura, Atsuro Fukuhara, Jumpei Saito, Kenya Kanazawa, Yoko Shibata
2. 発表標題	Clinical Characteristics of Idiopathic Interstitial Pneumonia with Anti-ARS Antibody
3. 学会等名	WASOG/JSSOG 2019 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Takefumi Nikaido, Yoshinori Tanino, Xintao Wang, Yuki Sato, Ryuichi Togawa, Takaya Kawamata, Masami Kikuchi, Charles W. Frevert, Mishie Tanino, Tetsuhito Kojima, Yoko Shibata
2. 発表標題	Syndecan-4 inhibits the development of pulmonary fibrosis by attenuating TGF- signaling
3. 学会等名	11th International Conference on Proteoglycan (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Takahisa Gono, Kenichi Masui, Naoshi Nishina, Shinji Sato, Masataka Kuwana and JAMI investigators
2. 発表標題	Predictive factors for mortality in anti-melanoma-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease
3. 学会等名	ACR/ARP annual meeting (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	谷野功典、二階堂雄文、佐藤佑樹、東川隆一、河俣貴也、渡邊菜摘、福原奈緒子、中田光、柴田陽光
2. 発表標題	東日本大震災後の自己免疫性肺胞蛋白症患者の臨床経過
3. 学会等名	第63回日本呼吸器学会学術講演会 (国際学会)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名 二階堂雄文、谷野功典、佐藤佑樹、東川隆一、河俣貴也、渡邊菜摘、福原奈緒子、李智祥、佐藤 理子、大沼巧、齋藤美加子、富田ひかる、力丸真美、森本樹里亜、鈴木康仁、峯村浩之、齋藤純平、金沢賢也、柴田陽光
2. 発表標題 間質性肺炎患者における胸部X線動態撮影による臥位安静時の横隔膜運動の評価
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤佑樹、谷野功典、二階堂雄文、東川隆一、河俣貴也、渡邊菜摘、福原奈緒子、李智祥、佐藤理子、大沼巧、富田ひかる、齋藤美加子、力丸真美、森本樹里亜、鈴木康仁、峯村浩之、齋藤純平、金沢賢也、柴田陽光
2. 発表標題 肺結核において血清Syndecan-4は予後予測因子である可能性がある
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 東川隆一、谷野功典、二階堂雄文、佐藤佑樹、河俣貴也、渡邊菜摘、福原奈緒子、李智祥、佐藤理子、大沼巧、富田ひかる、齋藤美加子、力丸真美、森本樹里亜、鈴木康仁、峯村浩之、齋藤純平、金沢賢也、柴田陽光
2. 発表標題 間質性肺炎急性増悪における血清Decoy Receptor 3の予後予測因子としての役割
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshinori Tanino
2. 発表標題 Anti-transcriptional intermediary factor 1- antibody in cancer-associated myositis
3. 学会等名 8th World Congress on CANCER RESEARCH AND THERAPY（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1 . 発表者名 Ryuichi Togawa, Yoshinori Tanino, Takefumi Nikaido, Yuki Sato, Takaya Kawamata, Natsumi Watanabe, Xintao Wang, Koshi Saito, Kentaro Kazama, Rina Harigane, Ryuki Yamada, Hikaru Tomita, Mami Rikimaru, Julia Morimoto, Hiroyuki Minemura, Junpei Saito, Kenya Kanazawa, Yoko Shibata
2 . 発表標題 Role of Serum Decoy Receptor 3 as a Predictor of Prognosis in Patients with Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia
3 . 学会等名 The 27th Congress of the APSR ( 国際学会 )
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Yuki Sato, Yoshinori Tanino, Takefumi Nikaido, Ryuichi Togawa, Takaya Kawamata, Natsumi Watanabe, Xintao Wang, Koshi Saito, Kentaro Kazama, Rina Harigane, Ryuki Yamada, Hikaru Tomita, Mami Rikimaru, Julia Morimoto, Hiroyuki Minemura, Junpei Saito, Kenya Kanazawa, Yoko Shibata
2 . 発表標題 Serum syndecan-4 is a possible prognostic biomarker in pulmonary tuberculosis
3 . 学会等名 The 27th Congress of the APSR ( 国際学会 )
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Takefumi Nikaido, Yoshinori Tanino , Yuki Sato, Ryuichi Togawa, Takaya Kawamata, Natsumi Watanabe, Hiroyuki Minemura, Xintao Wang, Hikaru Tomita, Mami Rikimaru, Yasuhito Suzuki, Junpei Saitou, Kenya Kanazawa, Yoko Shibata
2 . 発表標題 Evaluation of diaphragmatic motions in patients with interstitial pneumonia in a supine position on resting by dynamic digital radiography with flat panel detector system
3 . 学会等名 The 27th Congress of the APSR ( 国際学会 )
4 . 発表年 2023年

〔図書〕 計6件

1 . 著者名 Yuki Sato, Yoshinori Tanino, Takefumi Nikaido, Ryuichi Togawa, Takaya Kawamata, Natsumi Watanabe, Xintao Wang, Yoko Shibata	4 . 発行年 2022年
2 . 出版社 Nova Science Publishers, Inc	5 . 総ページ数 12
3 . 書名 Interstitial Lung Disease: From Diagnosis to Treatment	

1. 著者名 谷野功典	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 15
3. 書名 別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.19 呼吸器症候群(第3版) III -その他の呼吸器疾患を含めて-	

1. 著者名 Takefumi Nikaido, Yoshinori Tanino, Yuki Sato, Ryuichi Togawa, Xintao Wang, Yoko Shibata	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Nova Science Publishers, Inc, NY	5. 総ページ数 23
3. 書名 Advances in Medicine and Biology	

1. 著者名 谷野功典	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 4
3. 書名 呼吸器疾患最新の治療2019-2020	

1. 著者名 谷野功典	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 2
3. 書名 今日の処方 改訂第6版	

1. 著者名 Takefumi Nikaido, Yoshinori Tanino, Yuki Sato, Ryuichi Togawa, Takaya Kawamata, Natsumi Watanabe and Yoko Shibata	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Nova Science Publishers, Inc.	5. 総ページ数 15
3. 書名 Advances in Biology, volume 3	

〔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	海老名 雅仁 (Ebina Masahito) (10280885)	東北医科薬科大学・医学部・教授  (31305)	
研究分担者	二階堂 雄文 (Nikaido Takefumi) (20583347)	福島県立医科大学・医学部・助教  (21601)	
研究分担者	柴田 陽光 (Shibata Yoko) (60333978)	福島県立医科大学・医学部・教授  (21601)	

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