

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08148

研究課題名（和文）気道粘膜防御能の脆弱性改善によるCOPD増悪抑制のための新規治療法開発

研究課題名（英文）Establishment of new treatment strategies to prevent COPD exacerbation by improving airway mucosal defense fragility

研究代表者

玉田 勉（Tamada, Tsutomu）

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：80396473

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,700,000円

研究成果の概要（和文）：COPD予後に大きく影響する増悪抑制は治療戦略において急務である。本研究ではCOPDにおける気道粘膜防御能脆弱性の改善を目的とする新規治療法の開発を目指した。我々は気道新鮮分泌液可視化システムを開発し、CFTRチャンネルの機能不全が分泌液pHの病的酸性化を生じることを明らかにし、欧州生理学雑誌に報告した。現在、これまでの研究成果をさらに推進するために、高解像度・高速度カメラ付蛍光顕微鏡システムを用いた末梢気道の機能解析を実施中である。本研究により気道粘膜防御能脆弱性と粘液線毛輸送能との関連を明らかにし、全てのCOPD増悪予防を目的とした安全で有効な新規治療法の確立と早期臨床応用が可能となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦ではCOPD患者500万人以上のうち治療を受けているのは20万人前後と少なく、年間死亡数も約16,000人前後で推移している。「健康日本21 第二次、三次」でも対策を講じるべき生活習慣病としてがん、循環器疾患、糖尿病と並びCOPDが取り上げられるなど社会的にも注目されており、予後に大きく影響するCOPD増悪抑制は治療戦略において急務である。ヒト同様の構造的および機能的特徴を有するブタ気道を用いた本研究により、気道粘膜防御能脆弱性と粘液線毛輸送能との関連を明らかにすることが可能で、将来全てのCOPD増悪予防を目的とした安全で有効な新規治療法の確立と早期臨床応用が可能となる。

研究成果の概要（英文）：Prevention of exacerbations, which greatly influence the prognosis of COPD, is an urgent need for treatment strategies. In this study, we aimed to develop a new treatment method to improve the vulnerability of airway mucosal defense in COPD. We developed an airway fresh secretion visualization system and revealed that CFTR channel dysfunction causes pathological acidification of secretory pH. We reported these findings in the European Journal of Physiology. In order to further develop our research results, we are conducting functional analysis of peripheral airways using a fluorescence microscope system equipped with a high-resolution, high-speed camera. This research clarifies the relationship between decreased airway mucosal defense and mucociliary transport ability, making it possible to establish and early clinical application of a new safe and effective treatment method aimed at preventing all COPD exacerbations.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：COPD増悪 気道粘膜防御能 脆弱性 粘液線毛輸送 末梢気道

1. 研究開始当初の背景

本邦の慢性閉塞性肺疾患(Chronic obstructive pulmonary disease; COPD)患者は約 500 万人以上と推定されるが、実際に治療を受けているのは 20 万人前後と少なく、年間死亡数も約 16,000 人前後で推移している。2013 年および 2024 年から開始された健康日本 21 第 2 次および 3 次においても対策を講じるべき生活習慣病としてがん、循環器疾患、糖尿病と並び COPD が取り上げられている。予後に大きく影響する COPD 増悪が頻回となると、本人や家族への労働生産性低下や社会全体の医療費増加をもたらす。COPD 増悪抑制は患者予後の改善だけでなく医療資源の有効活用・医療費抑制のためにも急務である。

COPD 増悪に関与する因子のうち、好酸球が 25%、細菌・ウイルス感染が 75%と言われる(図 1、[1])。COPD は本来ステロイド抵抗性の疾患であるが、増悪抑制の観点からは好酸球性増悪に対して吸入ステロイド薬(ICS)が有効であり、喘息病態合併 COPD だけでなく増悪頻回かつ末梢血好酸球高値例に対して長時間作用性気管支拡張薬と ICS の併用が有効であることはよく知られる。一方で、細菌やウイルスが関与する COPD 増悪の予防を目的とした特異治療は未開発である(図 1)。高齢者や呼吸機能低下例では ICS 長期使用後に気道感染・肺炎発症のリスクが上昇することが問題となっている。COPD ではそもそも気道粘膜防御能が脆弱であり、現時点でその脆弱性を改善する根本的治療法が存在しない。COPD における気道粘膜防御能の脆弱性を改善することを標的とする根本的治療法が開発されれば、全ての COPD 増悪の制御が可能で、COPD 治療成績の更なる向上に寄与する。研究代表者は、ヒトと構造的・機能的に類似するブタ気管を研究対象として気道過分泌調節機序の解明と病的状態での分泌障害機序を報告してきた([1, 3, 4, 5, 10])。本研究ではこの質的異常と気道粘膜防御能脆弱性との関連を明らかにし、細菌やウイルスに対する易感染性を改善する治療薬開発への基礎を提供することが可能である。感染に伴う COPD 増悪や ICS 投与中の気道感染を制御することで、全ての COPD 増悪予防を目的とした安全で有効な新規治療法の確立と早期臨床応用を目指す。

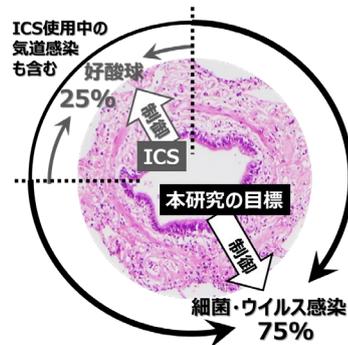


図 1 本研究の治療標的

2. 研究の目的

本研究では、気道感染に伴う COPD 増悪予防に対する包括的治療戦略として、①気道粘膜防御能の脆弱性に影響する質的変化の特定、②新鮮気道分泌液の特性最適化による脆弱性の改善、③全ての COPD 増悪予防を可能とする新規治療法の開発を目指す。

COPD ではそもそも気道粘膜防御能が脆弱であり[2]、現時点でその脆弱性を改善する根本的治療法が存在しないことが治療の限界となっている(図 2)。研究代表者らは、細菌・ウイルス感染が関与する COPD 増悪や ICS 追加治療中に発症する気道感染・肺炎の制御が不十分であることに着目し、これらの課題解決を目的とする。喀痰の多い COPD 症例は呼吸機能の経年低下が大きく、増悪頻度が高く、健康関連 QOL を悪化させることから、COPD における気道過分泌への対策は重要である。申請者は、ヒトと構造的・機能的に類似するブタ気管を研究対象として気道過分泌調節機序の解明と病的状態での分泌障害機序を報告してきた(図 3、[3-7])。

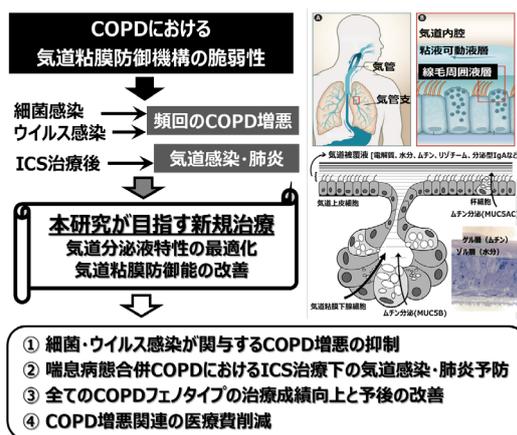


図 2 本研究が目指す新規治療戦略

本研究で対象とする候補分子は複数存在する。気道分泌異常をきたす難治性の慢性気道疾患であり欧米で多い嚢胞性線維症の原因分子である CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)は第一の候補と考えるが、そのほか細菌やウイルスを認識する TLRs、粘膜下腺からの分泌型 IgA(sIgA)などの防御因子、気管支拡張薬やマクロライド薬などの既存薬も含める。特に CFTR は気道粘膜防御に必須であり、種々の刺激によって塩素イオン(Cl⁻)か重炭酸イオン(HCO₃⁻)か一方を選択的に通過させることで粘膜防御に寄与する。近年、喫煙刺激および COPD 気道において CFTR の HCO₃⁻分泌障害が生じ、気道被覆液 pH の病的酸性化から気道粘膜防御能の脆弱化を招くことが報告され注目さ

れている[8]。研究代表者らは、グラム陰性菌を認識する TLR4、5 がブタ気道粘膜下腺からの CF 分泌を増強すること、またウイルス抗原を認識する TLR7 が逆に抑制することなど、TLRs と気道過分泌のクロストークの存在も世界で初めて報告している(図 3, [3-7])。これらの気道分泌研究を更に発展させ、新規治療の早期臨床応用に向けた準備を進めている。生体内と同様の分泌反応を再現する新鮮分泌液のリアルタイム観察および分泌解析システムの構築に成功した(図 5)。後述のように気道線毛運動の観察も可能とし、分泌活動と粘液線毛輸送能の両面からアプローチする。研究手法の緻密さと複雑さのためブタやヒト気管を用いて分泌液の解析を行う施設は世界的にも少なく、学術的独自性と創造性に関して多くの長所を有する。

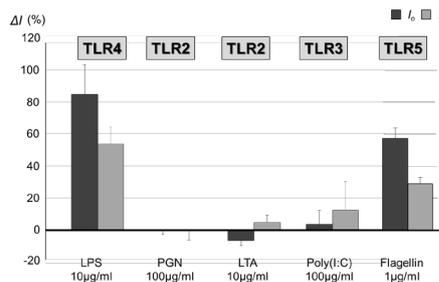
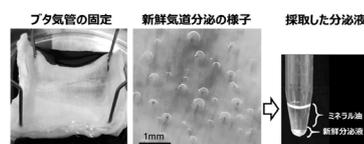


図 3 TLRs リガンドの気道分泌への影響(文献)

3. 研究の方法

(1) 新鮮気道分泌液のリアルタイム観察と量的および質的評価

ヒトと構造的・機能的に類似するブタ気管を適切に処理し図 4 のように固定し、粘膜面を mineral oil で覆い ACh 100nM 刺激で惹起される分泌液がヒロック形成する様子を実体顕微鏡で観察する(図 4)。



(2) 新鮮気道分泌液の質的評価(pH 値測定)

上記実験(1)新鮮分泌液をマイクロピペットで回収し、種々の刺激(基礎分泌として低濃度 ACh 刺激、炎症状態として LPS 追加刺激下)での分泌液を、pH 特異的蛍光指示薬である SNARF-1 と混合し、Flex Station3 マイクロプレートリーダーで自動測定する。

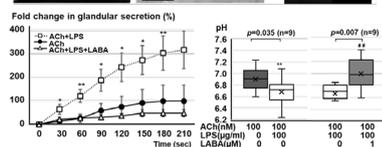


図 4 新鮮気道分泌液の観察

(3) 気道分泌腺由来 Calu-3 細胞を用いた CFTR 機能解析

気道漿液腺細胞由来培養細胞である Calu-3 細胞を適切な状態に培養し、基底膜側と管腔側を分けて還流する。pH 測定用の微小ガラス電極を管腔側細胞膜直上約 25µm に固定し、各種刺激により変化する管腔側被覆液の pH を連続測定する。

(4) CFTR チャネル蛋白の発現

本研究で得られた新鮮気道分泌液 pH 変化への関与を確認するため、蛍光免疫染色法とウェスタンブロッティング法で CFTR チャネル蛋白量を視覚化・定量化して評価する。

4. 研究成果

(1) 気道粘膜防御能の脆弱性に影響する質的変化の特定

気道の生理的分泌を再現するために、10nM、100nM、300nM の ACh で刺激した。刺激後 180 秒時点での様子を図 5 に示す。10nM では気道分泌を惹起せず、300nM では急速に増加し短時間でプラトーに達してそれ以上の反応が得られなくなったのに対し、100nM では適度に緩徐増加傾向を示し、本研究での観察に適する分泌反応が得られたことから、本研究において ACh 100nM が生理的気道分泌を再現する最適な濃度と考えられた。

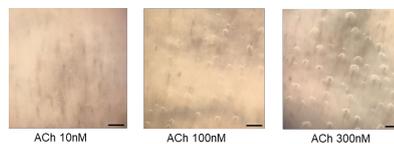


図 5 ブタ気管粘膜下腺の生理的分泌

次いで、新鮮気道分泌液 pH を測定した。ACh 単独刺激時の pH 値に対し、COPD 治療薬である長時間作用性 β2 刺激薬(LABA)添加により有意に中性方向に変化した。すなわち ACh 単独刺激時の pH 6.81±0.08 に対し Indacaterol(IND) 1µM および 10µM 添加で、それぞれ pH 7.03±0.08 (ΔpH=0.22, p=0.045) および pH 7.25±0.06 (ΔpH=0.44, p=0.004) と変化した。別の LABA である Formoterol(FOR)の場合も、ACh 単独刺激時の pH 6.87 ±0.03 に対し 0.05µM および 0.5µM 添加で、それぞれ pH 7.04±0.04 (ΔpH=0.17, p=0.015) および pH 7.23±0.02 (ΔpH=0.36, p=0.0002) と健常者の血液 pH 7.4 に近づく方向に変化した。LABA による pH 調節が慢性炎症状態でも維持されることを検証するために、強力な炎症惹起物質であるリポポリサッカライド(LPS)存在下で同様の pH 変化を確認した。驚いたことに ACh 単独刺激時の pH 6.90±0.07 に対して ACh+LPS 刺激時は pH 6.68 ±0.08 (ΔpH=-0.22, p=0.035) と、新鮮気道分泌液は LPS 存在下で病的酸性化に有意に変化することが確認された(図 9)。以上から、COPD のような慢性炎症状態では新鮮気道分泌液は病的に酸性化して気道粘膜防御能脆弱化を進める可能性が明らかとなった。

(2) 新鮮気道分泌液の特性最適化による脆弱性の改善

慢性炎症状態における新鮮気道分泌液の病的酸性化に対して LABA が改善効果を維持することを検証するために ACh+LPS 刺激下での新鮮分泌液 pH の変化を確認した。臨床的に使用される濃度において、LABA 添加により新鮮気道分泌液の病的酸性化が有意に中性方向に改善することが確認された(図 6)。すなわち ACh+LPS 刺激時の pH 6.66 ± 0.08 に対して、IND 添加により pH 6.99 ± 0.09 ($\Delta pH = 0.33$, $p = 0.007$)と有意に中性方向に変化した。同様に ACh+LPS 刺激時 pH 6.65 ± 0.10 に対して、FOR 添加により pH 6.94 ± 0.11 ($\Delta pH = 0.29$, $p = 0.044$)と有意に中性方向に変化した。このことから、COPD のような慢性炎症状態では新鮮気道分泌液は病的に酸性化して気道粘膜防御能脆弱化を進める可能性があり、LABA はこの病的酸性化を有意に改善する効果が確認された。

新鮮気道分泌液病的酸性化の LABA による改善効果の細胞内機序解明のために、細胞内 cAMP の影響を確認した。図 7 に示すように気道漿液腺細胞由来培養細胞である Calu-3 細胞を用いて、培養細胞の管腔側細胞膜直上 $25 \mu m$ に固定した pH 測定用の微小ガラス電極で pH 変化を連続的に測定した。定常状態 pH 6.44 に対して、細胞内 cAMP 増加薬であるフォロスコリン(Forskolin)刺激により、pH 6.63 ($\Delta pH = 0.19$)と大きく中性方向に変化することが確認された。新鮮気道分泌液 pH は細胞内 cAMP 増加により中性方向に変化させることが示された。

次いで新鮮気道分泌液 pH 調節の筆頭候補分子である CFTR の関与を検証した。2 種類の選択的 CFTR 阻害剤である NPPB および CFTRinh172 存在下では ACh+LPS 刺激時の pH 6.62 ± 0.08 および 6.67 ± 0.10 に対し、IND 添加で pH 6.74 ± 0.07 ($p = 0.316$)および 6.77 ± 0.08 ($p = 0.220$)といずれの場合も有意な pH 変化は認めなかった(図 6)。すなわち、新鮮気道分泌液病的酸性化に対する LABA の改善効果は CFTR の機能に依存していることが示された。ちなみに LPS が存在しなくても LABA の効果は CFTR 阻害剤によりキャンセルすることも確認されている。以上の結果から CFTR を介する HCO_3^- 分泌の増加がその要因となっている可能性が強く示唆された。

CFTR チャンネル蛋白の発現量についてブタ気管で蛍光免疫染色、Calu-3 細胞でウェスタンブロッティング法を用いて確認した。LPS 刺激により細胞表面の CFTR 発現は低下したものの、IND 追加によりその発現低下は回復しなかった。このことから新鮮気道分泌液の pH 低下は 2 つの機序、すなわち LPS によるチャンネル活性の低下と CFTR 発現の低下によって生じ得るものの、LABA による pH 正常化は CaCC の抑制と細胞膜上に残存する CFTR のフル活性化による HCO_3^- 分泌の増加が関与していると考えられた。

本研究では、定常状態および炎症状態での気道分泌腺からの分泌速度と分泌液 pH 調節を解析し、LPS は生理的新鮮気道分泌に対して量的および質的に悪影響を及ぼすこと、臨床的に使用される LABA はその影響を改善させること、気道分泌腺が Cl^- 分泌から HCO_3^- 分泌にスイッチすることが重要であることを見出した。COPD 気道では、 HCO_3^- 分泌の中心である CFTR チャンネルが機能不全および発現量低下を生じ、分泌液 pH の病的酸性化を生じることから、新規治療標的となり得ることを示すことができた。この成果は、欧州生理学雑誌に報告した[9]。研究代表者は、本研究をさらに発展させるべく、微小蛍光ビーズを用いて粘液線毛輸送(mucociliary transport: MCT)を直接観察するシステムを構築し予備実験を進めている(図 8)。中枢気道と末梢気道では異なる調節機序が存在する可能性が示唆されている。研究代表者は、新鮮気道分泌液の調節と MCT 両面からのアプローチにより全ての COPD 増悪予防を可能とする新規治療法開発への基礎を提供する。

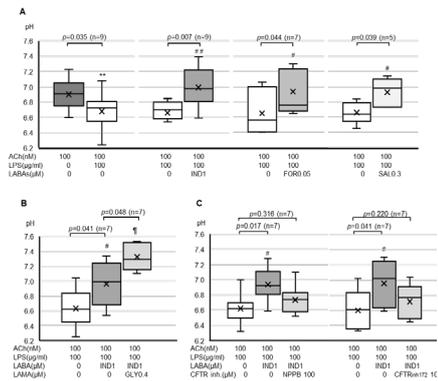


図 6 LABA および CFTR の関与

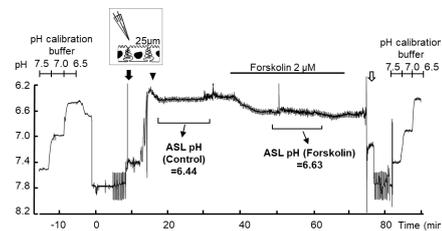


図 7 分泌腺細胞内 cAMP の関与

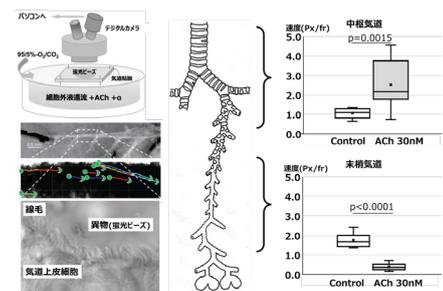


図 8 中枢と末梢気道 MCT 調節(未発表)

〈参考文献〉

1. Bafadhel M, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 184:662-71,2011.
2. Hiemstra PS, et al. The innate immune function of airway epithelial cells in inflammatory lung disease. *Eur Respir J*. 45:1150-1162,2015.
3. Tamada T, et al. A Novel Function of Thyrotropin as a potentiator of electrolyte secretion from tracheal gland. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22:566-573,2000.
4. Tamada T, et al. A potentiating effect of endogenous NO in the physiological secretion from airway glands. *Am J Respir Cell Mol Biol* 37:357-365,2007.
5. Murakami K, Tamada T, et al. TLR4 potentiates Ca²⁺ dependent electrolyte secretion from swine tracheal gland *Am J Respir Cell Mol Biol* 45:1101-1110,2011.
6. Muramatsu S, Tamada T, Murakami K, et al. Flagellin/TLR5 signaling potentiates airway serous secretion from swine tracheal submucosal glands. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 305:L819-L830,2013.
7. Gamo S, Tamada T, Murakami K, et al. TLR7 agonist attenuates acetylcholine-induced, Ca²⁺-dependent ionic currents in swine tracheal submucosal gland cells. *Exp Physiol* 103:1543-1559,2018.
8. Shah VS, et al. Airway acidification initiates host defense abnormalities in cystic fibrosis mice. *Science*. 351:503-507,2016.
9. Aritake H, Tamada T, Murakami K, Gamo S, Nara M, Kazama I, Ichinose M and Sugiura H. Effects of indacaterol on the LPS-evoked changes in fluid secretion rate and pH in swine tracheal membrane. *Pflügers Arch*. 473:883-896,2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Tamada Tsutomu, Sugiura Hisatoshi	4. 巻 61
2. 論文標題 Addressing therapeutic inertia for asthma biologics: Lessons from the KOFU study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 815 ~ 823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2023.09.001	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 Ohe Takashi, Yamada Mitsuhiro, Hozawa Atsushi, Nakaya Naoki, Nakamura Tomohiro, Tsuchiya Naho, Narita Akira, Kogure Mana, Fuse Nobuo, Kuriyama Shinichi, Tamada Tsutomu, Yamamoto Masayuki, Ichinose Masakazu, Sugiura Hisatoshi	4. 巻 61
2. 論文標題 Associations between birth weight and lung function in a Japanese adult population: The tohoku medical megabank community-based cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 588 ~ 600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2023.06.004	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 Matsunaga Tetsuro, Sano Hirohito, Takita Katsuya, Tamada Tsutomu, Toyama Atsuhiko, Nakabayashi Takakazu, Kageyama Lisa, Kyuwa Shigeru, Inaba Kenji, Watanabe Satoshi, Nagy Peter, Sawa Tomohiro, Oshiumi Hiroyuki, Ichinose Masakazu, Yamada Mitsuhiro, Sugiura Hisatoshi, Motohashi Hozumi, Akaike Takaaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Supersulphides provide airway protection in viral and chronic lung diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-40182-4	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 Murakami Koji, Sano Hirohito, Tode Naoki, Tsukita Yoko, Sato Kei, Narita Daisuke, Kimura Nozomu, Matsumoto Shuichiro, Ono Yoshinao, Iwasaki Chikashi, Sugiyama Hatsumi, Suzuki Manami, Kakuto Sho, Konno Shuichi, Kanamori Hajime, Baba Hiroaki, Oshima Kengo, Takei Kentarou, Tokuda Koichi, Tamada Tsutomu, Sugiura Hisatoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinical features of COVID-19 patients with rebound phenomenon after corticosteroid therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 e001332 ~ e001332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmj resp-2022-001332	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 KAZAMA Itsuro, KUWANA Ryo, MUTO Mizuki, NAGANO Amu, FUJIMURA Ririka, ASADA Ayano, TAMADA Tsutomu, SHIMOYAMA Makoto	4. 巻 84
2. 論文標題 Subepicardial burn injuries in bullfrog heart induce electrocardiogram changes mimicking inferior wall myocardial infarction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 1205 ~ 1210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.22-0243	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 Kazama I, Sato Y, Tamada T	4. 巻 56
2. 論文標題 Pyridoxine Synergistically Potentiates Mast Cell-Stabilizing Property of Ascorbic Acid	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cellular Physiology and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 282 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33594/000000534	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 Numakura Tadahisa, Murakami Koji, Tamada Tsutomu, Yamaguchi Chiaki, Inoue Chihiro, Ohkouchi Shinya, Tode Naoki, Sano Hirohito, Aizawa Hiroyuki, Sato Kei, Mitsune Ayumi, Kurosawa Hajime, Nakazawa Toru, Sugiura Hisatoshi	4. 巻 61
2. 論文標題 A Novel Development of Sarcoidosis Following COVID-19 Vaccination and a Literature Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3101 ~ 3106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0104-22	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 Murakami Koji, Tamada Tsutomu, Saigusa Daisuke, Miyauchi Eisaku, Nara Masayuki, Ichinose Masakazu, Kurano Makoto, Yatomi Yutaka, Sugiura Hisatoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Urine autotaxin levels reflect the disease activity of sarcoidosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-08388-6	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 Liu Libin, Yamamoto Akiko, Yamaguchi Makoto, Taniguchi Itsuka, Nomura Nao, Nakakuki Miyuki, Kozawa Yuka, Fukuyasu Tomoya, Higuchi Mayuko, Niwa Erina, Tamada Tsutomu, Ishiguro Hiroshi	4. 巻 72
2. 論文標題 Bicarbonate transport of airway surface epithelia in lumenally perfused mice bronchioles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-022-00828-2	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 Mitsune Ayumi, Yamada Mitsuhiro, Fujino Naoya, Numakura Tadahisa, Ichikawa Tomohiro, Suzuki Ayumi, Matsumoto Shuichiro, Mitsuhashi Yoshiya, Itakura Koji, Makiguchi Tomonori, Koarai Akira, Tamada Tsutomu, Endo Shota, Takai Toshiyuki, Okada Yoshinori, Suzuki Satoshi, Ichinose Masakazu, Sugiura Hisatoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Upregulation of leukocyte immunoglobulin-like receptor B4 on interstitial macrophages in COPD; their possible protective role against emphysema formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-021-01828-3	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 Aritake Hidemi, Tamada Tsutomu, Murakami Koji, Gamo Shunichi, Nara Masayuki, Kazama Itsuro, Ichinose Masakazu, Sugiura Hisatoshi	4. 巻 473
2. 論文標題 Effects of indacaterol on the LPS-evoked changes in fluid secretion rate and pH in swine tracheal membrane	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv - European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 883-896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-021-02560-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 Mukae H, Kaneko T, Obase Y, Shinkai M, Katsunuma T, Takeyama K, Terada J, Niimi A, Matsuse H, Yatera K, Yamamoto Y, Azuma A, Arakawa H, Iwanaga T, Ogawa H, Kurahashi K, Gon Y, Sakamoto H, Shibata Y, Tamada T, Nishioka Y, Haranaga S, Fujieda S, Miyashita N, Mochizuki H, Yokoyama A, Yoshihara S, Tamaoki J	4. 巻 59
2. 論文標題 The Japanese respiratory society guidelines for the management of cough and sputum (digest edition)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 270 ~ 290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2021.01.007	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 Tanaka Rie, Koarai Akira, Yamada Mitsuhiro, Fujino Naoya, Ichikawa Tomohiro, Numakura Tadahisa, Onodera Katsuhiko, Kyogoku Yoriyoko, Tamada Tsutomu, Miura Motohiko, Minakata Yoshiaki, Ichinose Masakazu, Sugiura Hisatoshi	4. 巻 Volume 16
2. 論文標題 Longitudinal Relationship Between Growth Differentiation Factor 11 and Physical Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	6. 最初と最後の頁 999 ~ 1006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/COPD.S301690	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 Saito Tsutomu, Ichikawa Tomohiro, Numakura Tadahisa, Yamada Mitsuhiro, Koarai Akira, Fujino Naoya, Murakami Koji, Yamanaka Shun, Sasaki Yusaku, Kyogoku Yoriyoko, Itakura Koji, Sano Hirohito, Takita Katsuya, Tanaka Rie, Tamada Tsutomu, Ichinose Masakazu, Sugiura Hisatoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 PGC-1 regulates airway epithelial barrier dysfunction induced by house dust mite	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Research	6. 最初と最後の頁 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-021-01663-6	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 Tamada Tsutomu, Nara Masayuki, Murakami Koji, Gamo Shunichi, Aritake Hidemi, Shimizu Megumi, Kazama Itsuro, Ichinose Masakazu, Sugiura Hisatoshi	4. 巻 60
2. 論文標題 The Clinical Features of Patients with Sarcoidosis and Malignant Diseases in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal 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) 10.2169/internalmedicine.5441-20	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 玉田 勉
2. 発表標題 トリプル製剤の使い方
3. 学会等名 第4回 日本喘息学会総会学術大会シンポジウム1 『吸入療法up to date』
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 玉田 勉
2. 発表標題 ACO治療 up to date
3. 学会等名 第72回 日本アレルギー学会学術大会シンポジウム12 Asthma COPD Overlapを再考する
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松本周一郎、沼倉忠久、山田充啓、藤野直也、市川朋宏、小荒井晃、玉田 勉、杉浦久敏
2. 発表標題 慢性閉塞性肺疾患における末梢血GZMK陽性免疫細胞の役割の解明
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会COPD基礎 ミニシンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村上康司、佐野寛仁、東出直樹、杉山初美、徳田浩一、金森 肇、玉田 勉、杉浦久敏
2. 発表標題 COVID-19重症例に対するステロイド治療後の再燃リスク因子の検討
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会COVID-19治療 ミニシンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 京極自彦、藤野直也、松本周一郎、小野祥直、佐野寛仁、遠藤卓人、今野周一、鈴木真奈美、齋藤拓矢、相澤洋之、市川朋宏、山田充啓、玉田 勉、杉浦久敏
2. 発表標題 喘息におけるCD161+制御性T細胞のトランスクリプトーム解析
3. 学会等名 第72回日本アレルギー学会学術大会 ミニシンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松本周一郎、上出庸介、藤野直也、山田充啓、小野祥直、小林誠一、佐藤輝幸、関谷潔史、遠藤卓人、玉田 勉、市川朋宏、小荒井晃、相澤洋之、佐野寛仁、京極自彦、齋藤拓矢、今野周一、鈴木真奈美、杉浦久敏
2. 発表標題 生物学的製剤による重症喘息のremissionに関するreal-world evidence
3. 学会等名 第72回日本アレルギー学会学術大会 ミニシンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tamada T
2. 発表標題 Optimal airway management in patients with severe asthma ~Type 2 inflammation, pulmonary function and airway secretion~
3. 学会等名 The 32st Congress of Interasma Japan/North Asia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tamada T
2. 発表標題 Useful biomarkers for the diagnosis and treatment for asthma " Type 2 biomarkers for the diagnosis of asthma
3. 学会等名 The 31st Congress of Interasma Japan/North Asia. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 玉田 勉
2. 発表標題 好酸球性重症喘息の病態と治療の実際 実臨床が結ぶ重症喘息治療の過去と未来
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 玉田 勉
2. 発表標題 第18回『千葉保之・本間日臣記念賞』受賞講演 多様な臓器病変とサルコイドーシスの病態に関する臨床的検討
3. 学会等名 第42回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 玉田 勉
2. 発表標題 Central & Direct から考えるIL-4/13 抑制の意義 ~Dupilumab が最適な患者像を考える~
3. 学会等名 第62回臨床呼吸機能講習会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 玉田 勉
2. 発表標題 管理目標達成に向けて生物学的製剤に求められる役割とは？
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Murakami K, Tamada T, Saigusa D, Nara M, Miyauchi E, Kurano M, Yatomi Y, Sugiura H.
2. 発表標題 Usefulness of plasma and urine lysophospholipids-producing enzymes as a prognostic marker for sarcoidosis.
3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (APSR 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉田 勉
2. 発表標題 重症喘息における管理目標達成に向けての治療選択
3. 学会等名 第246回日本呼吸器学会関東地方会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉田 勉
2. 発表標題 Type2炎症のバイオマーカー
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）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉田 勉, 福井謙哉, 横田直之, 菅谷聡子, 中島亮輔, 有田嘉文, 田代尚樹
2. 発表標題 重症喘息患者を対象としたバイオ製剤のベネフィットに関するインターネット調査 KOFU Study
3. 学会等名 第70回 日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021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	村上 康司 (Murakami Koji) (70633725)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	

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