

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461153

研究課題名(和文) 吸入GM-CSFは肺胞蛋白症病変をどのように改善するか

研究課題名(英文) How GM-CSF inhalation improves clinical and biological factors in pulmonary alveolar proteinosis?

研究代表者

田澤 立之 (Tazawa, Ryushi)

新潟大学・医歯学総合病院・准教授

研究者番号：70301041

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：自己免疫性肺胞蛋白症の新規治療のGM-CSF吸入治療の効果機序の解明を試みた。GM-CSF吸入治療後経過観察で治療前の%VCが予後予測因子となる可能性が示されたが、CTでは線維化所見はほとんどみられず、サーファクタント物質の貯留量との関連の可能性が考えられた。この点はCTスコアがKL-6等の血清マーカーともよく相関することからも示唆された。画像所見の解析では、陰影の範囲に濃度の評価を加味したスコアが治療効果評価に有用で、濃度の改善の作用が大きいことが示唆された。GM-CSF製剤の検討では、糖鎖が肺胞マクロファージへの取り込みを抑えて、生理活性の延長に關与する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we approached therapeutic mechanisms of GM-CSF inhalation, a novel therapy for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. The studies on CT images of the patients, who underwent GM-CSF inhalation therapy, revealed that including intensity of the opacities to CT grading was useful for evaluating therapeutic response, suggesting improvement of intensity rather than extent of the opacities of more importance. Follow-up observation of the patients demonstrated that baseline %VC might be a prognostic factor for disease recurrence. Reduction of VC might be due to accumulation of surfactant-derived materials in the alveolar space, while fibrotic changes were not remarkable in the CT images of the patients. Notably, the CT grading also had significant correlation with serum markers such as SP-D and KL-6. Comparison of recombinant human GM-CSF derived from cells of three species revealed that sialylated oligosaccharide moieties prolong the bioactivity of rhGM-CSF in vitro.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：肺胞蛋白症 GM-CSF 抗GM-CSF抗体 気管支肺胞洗浄液

1. 研究開始当初の背景

肺胞蛋白症は、界面活性物質が肺胞内に貯留して、呼吸不全を呈する稀少肺疾患である。前世紀の半ばに初めて記載され、気管支肺胞洗浄液 (BALF) の白濁を特徴とする。血液疾患などの基礎疾患があって生じる続発性肺胞蛋白症が 1 割ほど、残りの 9 割は原因不明の特発性とされていた(1,2)。1994 年に GM-CSF のノックアウトマウスが本症類似の肺病変を呈することが報告され(3,4)、本症患者で GM-CSF 遺伝子変異検索が精力的に行われたが、有意の変異はみられなかった。1999 年に、北村・田中・中田らにより、顆粒球マクロファージ刺激因子 (GM-CSF) に対する自己抗体が、本症患者で検出されることが示され(5-7)、さらに本症患者由来の抗 GM-CSF 抗体をカニクイザルに輸注すると BALF の白濁がみられることが坂上・トラップネルらにより 2010 年に報告され(8)、現在では本症は、GM-CSF に対する自己抗体の出現により、肺胞マクロファージの生理機能が抑制され、界面活性物質の除去能が低下することで生じると考えられている。抗 GM-CSF 抗体陽性の自己免疫性肺胞蛋白症の本邦での有病率は人口 100 万人あたり 6.2、罹患率は 0.49 である(9)。

肺胞蛋白症の治療法は疾患の発見から間もなくの 1960 年代に開発された全肺洗浄が標準治療とされる。手術室で全身麻酔管理が必要で、呼吸機能の低下例や感染症合併例では適応できないこともある。

より簡便で低侵襲性の新規治療として、GM-CSF 吸入による肺胞蛋白症の治療が、米国および申請者らにより本邦で始められ(10,11)、そのパイロットスタディの結果をもとに多施設共同臨床試験が本邦で行われ、重篤な副作用なく治療完遂 35 例中 24 例が奏効した(12,13)。

本症の病態に関連する GM-CSF を治療目的で吸入し奏効をみているので、本症の病因である抗 GM-CSF 自己抗体がなぜ生じるか、の問題を考える上で、示唆に富むと考えられ、治療患者の臨床検体をさらに検討したところ、吸入治療中、血清の抗 GM-CSF 抗体は変化せず、BALF 中での同抗体減少は肺内クリアランスの改善によることが分かり、GM-CSF 吸入は、肺局所でマクロファージを賦活化すると考えられた。

2. 研究の目的

自己免疫性肺胞蛋白症患者では GM-CSF に対する自己抗体が内在性の GM-CSF の生理活性本研究では、GM-CSF 吸入の肺内作用機序について、「吸入された GM-CSF は、気道に作用しながら、病変の辺縁 (抗体の少ない部位) から、肺内環境を改善する」との仮説を立て、画像所見、培養細胞での解析によりこの仮説を検証し、抗 GM-CSF 抗体の産生機序とその存在下での GM-CSF 吸入の薬理作用の機序の解明を試みた。

(1) 画像所見：本邦で行われた多施設 相 GM-CSF 吸入治療研究参加者の HRCT 画像を呼吸器画像解析専門の放射線診断医による解析研究を行う。また DICOM データの利用可能な例について、デンシトメトリーを用いた解析を試みる。

(2) 患者検体の解析：自己免疫性肺胞蛋白症患者および GM-CSF 受容体変異による遺伝性肺胞蛋白症患者の検体の解析を行い、サイトカインプロファイル等の免疫学的な背景について調べる。

(3) 培養細胞での解析：細胞培養下での抗 GM-CSF 抗体とヒトリコンビナント GM-CSF との共存下での生理活性を調べ、抗 GM-CSF 抗体存在下での吸入 GM-CSF の薬理効果の機序の解明を試みる。

3. 研究の方法

(1) 画像所見解析：治療前後の 1-2mm での HRCT 画像 (GM-CSF 吸入治療の多施設 相臨床研究参加患者 2005 年~2008 年に施行、高用量導入治療 250 μg/日吸入 8 日間+休薬 6 日間 6 サイクル 低用量維持治療 125 μg/日吸入 4 日間+休薬 10 日間の 6 サイクル、総 GM-CSF 用量 15mg、全治療期間 24 週) を用いて、ランダムな順序で臨床情報なく画像のみを 2 名の放射線科医が独立に評価した。すりガラス影 (GGO) のパターン、コンソリデーション、crazy paving appearance、胸膜下の sparing 等について Fleischner recommendations にそって評価した(14)。肺実質の評価はこれまでの報告の方法に沿って濃度により 3 段階に分け、陰影の広がりについては 5 段階に分け評価した(15,16)。肺野を 6 領域に分け、それぞれの濃度と広がり積で評価した。また解剖学的な血管気管支周囲、末梢肺野か、ランダムかに分けて評価した。これらの画像上の評価と、動脈血ガス解析所見、肺機能所見、血清マーカー (KL-6、SP-D、CEA 値) などの臨床所見との比較解析を行った。さらに線維化の有無についても評価した。

また胸部高分解能 CT (HRCT) の densitometry を用いて肺胞蛋白症 (PAP) における肺野病変の CT 値を算出し、CT 値と臨床データとの関連性を解析する目的で PAP 症例を対象に撮影された HRCT データを densitometry で評価し retrospective study を行った。肺全体の CT 値を測定し継続的变化や血清マーカー (KL-6、SP-D、CEA 値) との相関を調べた。

(2) 患者検体解析：GM-CSF 吸入治療に関する多施設 相臨床研究に参加の自己免疫性肺胞蛋白症患者および遺伝性肺胞蛋白症患者の血清・BALF 検体について血清マーカー (KL-6、SP-D、CEA 値) を測定し、GM-CSF および GM-CSF 抗体を測定した。GM-CSF 抗体はサンドウィッチ ELISA を用いて、先行研究で記載された方法で行われた(17)。GM-CSF の濃度は、ELISA で測定した (Quantikine, R&D

Systems). IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-17, および M-CSF were analyzed using ELISA kits (CUSABIO) で測定した.

(3)培養細胞解析: GM-CSF 製剤については以下の3種類を用いた

1. CHO 細胞由来ヒト GM-CSF (JCR ファーマ社)

2. 酵母由来ヒト GM-CSF (サルグラモスチム, Genzyme 社)

3. 大腸菌由来ヒト GM-CSF (モルグラモスチム, Amoytop 社)

1. および 2. については PBS に溶解された状態で提供され, 3. については, 凍結乾燥品の製剤を購入した.

質量分析: 測定装置として, ultraflex TOF/TOF (Bruker Daltonics) を, 標的プレートとして MTP384 polished steel plate (Bruker Daltonics, 209520) を用いて測定を行った.

肺胞蛋白症患者由来の抗体を用いた免疫学的解析: ELISA の系で GM-CSF 製剤を各種濃度でプレートに敷き, aPAP 患者血清との反応性を評価した. Avidity の測定に 8M urea 変性法を用いた. さらに, GM-CSF 依存性の TF-1 細胞株への増殖促進作用に対する患者自己抗体の阻害を MTT アッセイで評価した.

脱シアリル化: CHO 細胞由来 GM-CSF (1 mg/ml) を 100 mM 酢酸 Na Buffer (pH 5.0) と 2 mM CaCl₂ の混合液中で Clostridium perfringens 由来 Sialidase (0.05 U/ml, Sigma-Aldrich, MO, USA) 含有アガロースゲルと一緒に 37 °C で 60 分インキュベートした. その後, アガロースゲルを除去し, PBS で透析した.

細胞増殖/生存活性の測定: TF-1 細胞および PBMCs と単球を各種 rhGM-CSF を添加して Macrophage serum free medium (GIBCO BRL) 中で TF-1 は 72 時間, PBMCs は 168 時間, 単球は 168 時間培養した. その後, 培養液 100 μl に対して (5-[2,4-bis(sodiooxysulfonyl)phenyl]-3-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-tetrazole-3-ium]) ; CCK-8, Dujindo) を 10 μl を各ウェルに添加した. 添加後さらに 37 °C, 5% CO₂ の条件下で 4 時間培養を行い, 各ウェルのホルマザン形成を OD450nm として, 吸光度計 (Bio-Rad) を用いて測定した.

4. 研究成果

(1) 予後調査との関係

本邦の医師主導の多施設第 相試験(14)の 6 カ月の GM-CSF 吸入治療を完遂した自己免疫性肺胞蛋白症 (aPAP) 患者の治療後の経過観察の結果が出て臨床所見の解析を行ったところ, 吸入治療前のベースラインの肺機能検査での肺活量が, GM-CSF 吸入治療後 30 カ月以内に追加治療の必要だった例で有意に高いことが分かった. 吸入治療を完遂した 35 例を%肺活量の中央値 80.5%で 2 群に分ける

と, 追加治療までの期間についての Kaplan-Meier 解析で有意差 (p<0.0005) がみられ, 治療後の予後と関連することが示された (図 1). これまであまり注目されなかった aPAP 患者での治療前の肺機能検査の肺活量と治療終了後の予後との関連性を示す結果となった.

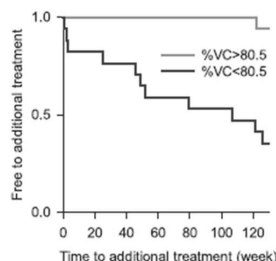


図 1. 治療前%VCと予後

(2) CT 画像との関連

上記多施設 相試験の CT 所見の再評価では, CT 所見の数値化に, 陰影の広がりを示す CT 陰影範囲スコアに加えて, 陰影範囲スコアに 3 段階の濃度評価を乗する CT グレードスコアでも評価したが, 奏効例と非奏効例では変化がなかった. CT グレードスコアは %DLco, PaO₂, AaDO₂, %VC, KL-6, and SP-D と関連し, CT extent score も同様だった. CT grade score の治療前後の変化量 (CT grade) は KL-6, SP-D, %VC, %DLco, PaO₂, AaDO₂ の治療前後の変化量と良く関連し, CT 陰影範囲スコアよりよく関連した. AaDO₂ の改善と CT grade に乖離のあった例が 2 例あった. これらの 2 例では, AaDO₂ は 10mmHg の改善をしめさなかったが, CT 上の GG0 は大きく改善した. 以上の結果から, 陰影の濃度と範囲を加味した CT グレードスコアの方が, 陰影範囲スコアより有用であることがわかった. 奏効例で, 陰影の範囲は変わらないが, 陰影の濃度が改善する例がしばしばみられた. AaDO₂ の改善と CT の GG0 に解離のある例があった. 肺胞蛋白症での AaDO₂ の低下は, 肺胞-毛細血管間の拡散障害のほか, 換気血流不均等の関与が考えられ, 治療初期で AaDO₂ の改善がみられにくくなる可能性が考えられた.

上記のように治療終了後の予後に肺活量が関連する可能性が示唆され, 肺活量の低下としての原因として肺線維化との関連を考え, 当該患者での胸部 CT 画像の線維化を複数の放射線科専門医で評価したが, 全般的に線維化の所見は少なく, 牽引性気管支拡張, 気管支拡張症, 多発性嚢胞を各 1 例みるのみで線維化との明らかな関連は示されなかった. 肺胞内へのサーファクタント物質の蓄積の多寡による可能性が残った.

CT 画像の画像データを数値化して沈着物等の評価する可能性を検索するため, デンシトメトリーで, PAP 例 5 例で予備的な数値的評価をおこなった. CT 値 -900HU ~ -750HU 領域が PAP 病状に強く関連し, 特に -850HU ~

-750HU 領域での lung volume と血清マーカー (KL-6, CEA 値) とは正の相関を示し、すりガラス影に相当する CT 値 -900HU ~ -750HU の領域の広さと肺活量や血清マーカーとの相関が示唆された。

以上の結果より、GM-CSF 吸入 aPAP 例では陰影の範囲の改善より陰影の濃度の改善のほうが先に生じる可能性があり、肺活量低下は肺内沈着物質量を反映する可能性があり、その多寡が本症の重症度や GM-CSF 吸入治療の治療効果と関連する可能性が考えられた。

(3) aPAP での臨床マーカー

上記 CT 画像所見との検討で相関性が示された KL-6 は、AaD02 の改善とよく相関することが確認された。KL-6 は肺胞上皮細胞障害のマーカーでもあり、本症の病勢のマーカーとなりうる。

aPAP 患者での免疫学的背景特徴を探るため、全肺洗浄後に著明な改善をみた遺伝性肺胞蛋白症 (hPAP) 患者 1 例の血清サイトカイン濃度 (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-17, M-CSF) での予備的な解析を行った。ベースラインでは IL3 と MCSF が hPAP 患者で高値だった以外に大きな差はなく、これらが GM-CSF 信号伝達を補正していた可能性が考えられた。全肺洗浄後、IL-2, IL-5, IL-17 が酸素化の改善とともに低下したが、IL-3, MCSF が全肺洗浄後に酸素化が改善しても依然として必要であった可能性が考えられ、こうした要因が aPAP 患者でも発症に関与している可能性がある。

(4) GM-CSF 側の要因

吸入治療で用いられる GM-CSF の糖鎖構造の検討として、糖鎖のない大腸菌由来製剤と、糖鎖の豊富な CHO 細胞由来製剤とを、GM-CSF 依存細胞株の実験系で比較した。

質量分析：糖鎖修飾について各製剤の違いを明らかにするために質量分析を行ったところ、CHO-GMCSF および大腸菌由来のモルグラモスチム、酵母菌由来のサルグラモスチムで比較し、CHO-GMCSF は他の製剤とくらべ分子量が大きく 1 万 5 千から、2 万 5 千にわたり、多様な糖鎖修飾を受けた蛋白であることが分かった。

PAP 患者由来の抗体を用いた免疫学的解析：各製剤と患者 GM-CSF 自己抗体との親和性を検討し、結合量、avidity は、CHO 細胞由来製剤 (CHO-GMCSF) が他の 2 者に比べて若干劣るが、MTT assay を指標とした TF-1 細胞に対する生残率の測定では CHO-GMCSF が低濃度において他の二者に比べて高かった。CHO-GMCSF の存在下では、TF-1 細胞は細胞死が抑制されていることが示唆された。精製抗 GM-CSF 自己抗体による GM-CSF 生物活性の阻害実験では、モルグラモスチムやサルグラモスチムの活性は完全に阻害されるのに対し、CHO-GMCSF は、完全に抑制されず、別のシグナル経路が働いていることが示唆された。

CHO-GMCSF の糖鎖修飾と、細胞の増殖生存促進の生理活性との関連：上記の結果を確認

するため、糖鎖をはずすため脱シリアル化処理した CHO-GMCSF による TF-1 細胞の長時間刺激細胞増殖/生存活性と脱シリアル化前の同濃度の CHO-GM-CSF の作用を比較したところ、顕著に減少して、大腸菌由来製剤、酵母由来製剤の活性と同等レベルになった。以上から、シリアル基が低濃度の CHO-GMCSF の細胞増殖/生存活性にプラスに作用していることが明らかとなった。CHO 細胞由来製剤は、長時間作用型で増殖活性が高く、糖鎖が受容体との親和性に影響し、長大な糖鎖が細胞の取り込みを遅らせ、効果時間が延びる可能性が考えられた (図 2)。

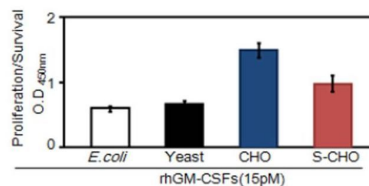


図2. 脱シリアル化によるCHO細胞由来 rhGM-CSFの細胞増殖活性の変化

(引用文献)

- Am J Respir Crit Care Med. (AJRCCM) 2002;166:215-35.
 - N Engl J Med. 2003;349:2527-39.
 - Science. 1994;264 (5159) :713-16.
 - PNAS. 1994;91:5592-96.
 - FEBS Lett 1999;442:246-50.
 - J Exp Med. 1999;190:875-80.
 - AJRCCM. 2000;162:658-62.
 - N Engl J Med. 2009;361:2679-81.
 - AJRCCM. 2008;177:752-62.
 - AJRCCM. 2000;161:A889.
 - AJRCCM. 2005;171:1142-49.
 - Eur Respir J. 2006;27:585-93.
 - AJRCCM. 2010;181:1345-54.
 - Radiology 2008; 246:697-722.
 - Radiology 1993; 189:693-698.
 - Chest 1997; 111:989-995.
 - Blood 2004;103:1089-98.
5. 主な発表論文等
〔雑誌論文〕(計 10 件)
- Tazawa R, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis and granulocyte/macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) inhalation. Expert Opin Orphan Drugs. 4:115-23, 2016. DOI: 10.1517/21678707.2016.1123150 査読

- 有
2. Moriyama M, Tazawa R (12人中9番目), Saijo Y, Ishii H, Nakata K. Possible Involvement of Lung Cells Harboring an Abnormal Karyotype in the Pathogenesis of Pulmonary Alveolar Proteinosis Associated with Myelodysplastic Syndrome. *Ann Am Thorac Soc.* 12:1251-3, 2015. DOI:10.1513/AnnATS.201503-175LE. 査読有
 3. Akasaka K, Tazawa R (16人中5番目), Ishii H, Handa T, Inoue Y, Nakata K. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 15:88, 2015. DOI: 10.1186/s12890-015-0085-0. 査読有
 4. Akasaka K, Tazawa R (22人中14番目), Nakata K. A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 308:L105-17, 2015. DOI: 10.1152/ajplung.00239.2014. 査読有
 5. Nakagaki K, Nakata K, Tazawa R (5人中5番目). Up-regulation of cluster of differentiation (CD) 11b expression on the surface of canine granulocytes with human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *J Vet Med Sci.* 76:1173-6, 2014. DOI: 10.1292/jvms.14-0056 査読有
 6. Hashimoto A, Tazawa R (8人中6番目), Nakata K. Low concentrations of recombinant granulocyte macrophage-colony stimulating factor derived from Chinese hamster ovary cells augments long-term bioactivity with delayed clearance in vitro. *Cytokine.* 68:118-26, 2014. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.03.009. 査読有
 7. Ishii H, Tazawa R (15人中3番目), Nakata K. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med.* 14:37, 2014. DOI: 10.1186/1471-2466-14-37. 査読有
 8. Tazawa R (21人中1番目), Ishii H, Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. *Chest.* 145:729-37, 2014. DOI: 10.1378/chest.13-0603. 査読有
 9. Hisata S, Tazawa R (6人中3番目). Development of pulmonary alveolar proteinosis following exposure to dust after the Great East Japan Earthquake. *Respir Investig.* 51:212-6, 2013. DOI: 10.1016/j.resinv.2013.04.005. 査読有
 10. Nei T, Tazawa R (13人中9番目), Nakata K. Light chain (/) ratio of GM-CSF autoantibodies is associated with disease severity in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol.* 149:357-64, 2013. DOI: 10.1016/j.clim.2013.10.002. 査読有
- 〔学会発表〕(計12件)
1. 田澤立之ら. カニクイザルでの GM-CSF 反復吸入投与と抗体産生. 第56回日本呼吸器学会学術講演会 京都国際会議場(京都府・京都市). 2016年4月9日
 2. 田澤立之 GM-CSF 吸入療法:前臨床試験(会長特別企画2 自己免疫性肺胞蛋白症:新たな治療戦略) 第56回日本呼吸器学会学術講演会 京都国際会議場(京都府・京都市). 2016年4月9日
 3. R. Tazawa et al. GATA binding protein 2 (GATA2) mutation identified in a Japanese

- patient with adult-onset pulmonary alveolar proteinosis. 第 13 回国際人類遺伝学会, 京都国際会館 (京都府・京都市). 2016 年 4 月 4 日
4. 田澤立之ら . 70 歳代で発症した顆粒球マクロファージコロニー刺激因子受容体 鎖変異による遺伝性肺胞蛋白症 第 60 回日本人類遺伝学会 京王プラザホテル (東京都・新宿区). 2015 年 10 月 16 日
 5. R. Tazawa et al. Inhalation of recombinant human granulocyte/macrophage-colony stimulating factor and induction of the GM-CSF antibody in pulmonary alveolar proteinosis. 米国胸部疾患学会 (ATS) 年次総会, コロラド (U.S.A.). 2015 年 5 月 19 日
 6. 田澤立之ら . GM-CSF 吸入薬の非臨床試験としての薬物動態解析方法の検討. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会 東京国際フォーラム (東京都・千代田区). 2015 年 4 月 18 日
 7. Tazawa R. Rare Lung Diseases. 19th Congress of Asian Pacific Society of Respirology, 第 13 回アジア太平洋呼吸器学会. (招請講演) バリ (インドネシア). 2014 年 11 月 15 日
 8. R. Tazawa, et al. Adult-Onset Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis Caused By CSF2RA Deletion. ATS 年次総会, サンディエゴ (U.S.A.). 2014 年 5 月 18 日
 9. 田澤立之ら . 成人発症遺伝性肺胞蛋白症と GM-CSF 受容体 鎖変異. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪国際会議場 (大阪府・大阪市). 2014 年 4 月 25 日
 10. 田澤立之ら . GM-CSF 吸入製剤開発のための前臨床試験の検討. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪国際会議場 (大阪府・大阪市). 2014 年 4 月 25 日
 11. Tazawa R., et al. Vital Capacity And Recurrence After GM-CSF Inhalation

Therapy For Pulmonary Alveolar Proteinosis. ATS 年次総会, フィラデルフィア (U.S.A.). 2013 年 5 月 20 日

12. 田澤立之ら . 肺胞蛋白症の GM-CSF 吸入治療の予後と肺活量. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム (東京都・千代田区). 2013 年 4 月 20 日

〔図書〕(計 4 件)

1. 田澤立之 (分担執筆): 肺胞蛋白症はどう治療すべきか, 227 - 232 頁, 「EBM 呼吸器疾患の治療」, 中外医学社, 東京, 495 頁 2016 年.
2. 田澤立之 (分担執筆): 肺胞蛋白症. 「今日の診断指針」, 医学書院, 東京, 1035-37 頁, 2015 年.
3. 田澤立之 (分担執筆): 肺胞蛋白症. 「呼吸器疾患最新の治療 2013-2015」, 南江堂, 東京, 331-333 頁, 2013 年.
4. 田澤立之 (分担執筆): 肺胞蛋白症. 「今日の治療指針 2013 年版」, 医学書院, 東京, 311-312 頁, 2013 年.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 酵母由来組換えヒト GM-CSF に特異的に結合するモノクローナル抗体

発明者: 中田光, 中垣和英, 田澤立之

権利者: 出願人 国立大学法人新潟大学

種類: 特許

番号: 特願 2016-65437

出願年月日: 2016 年 3 月 29 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田澤 立之 (Tazawa, Ryushi)

新潟大学・医歯学総合病院・准教授

研究者番号: 70301041

(2) 研究分担者

中田 光 (Nakata, Koh)

新潟大学・医歯学総合病院・教授

研究者番号: 80207802

石井 晴之 (Ishii, Haruyuki)

杏林大学・医学部呼吸器内科・准教授

研究者番号: 30406970