

分 担 研 究 報 告

- [1] 酸化ストレスがヒト気道上皮細胞における IL-32 発現に与える影響
[2] 喫煙暴露にウイルス疑似刺激を加えるモデルによる COPD
増悪の病態解明（続報）
[3] 血清歯周病抗体価と慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪との関連性
[4] 胸部 CT での気腫化病変と COPD 患者の予後との関連

研究代表者 三 嶋 理 晃
京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学教授

研究要旨

[1] IL-32 は proinflammatory サイトカインであり、COPD 患者の肺において増加している。今回の検討では、ヒト気道上皮細胞における IL-32 発現は IFN γ によって増加し、H₂O₂ を加えることで相乗的に増加することを示した。機序としては、1) c-Jun が H₂O₂ の作用を受けてリン酸化され、IFN γ 刺激が加わることでプロモーターに結合。2) CREB は IFN γ によりリン酸化されるとともにプロモーターへの結合も誘導される。3) c-Jun、CREB の両転写因子が IL-32 発現の誘導に必須であることが考えられた。高発現した IL-32 が COPD の病態、疾患の進行に対してどのように作用するかについて、さらなる検討が必要である。

[2] 喫煙暴露したマウスに合成 2 重鎖 RNA : poly (I : C) をウイルス疑似刺激として経気道投与すると、気道炎症、酸化ストレス、アポトーシスが増強し、COPD 増悪モデルとして有用である。このモデルにデキサメサゾン (DEX) を投与したところ、リンパ球増加は容量依存的に抑制されたが、好中球増加およびアポトーシスは高容量の DEX (1.0 mg/kg) でのみ有意に減少した。酸化ストレスは高容量 DEX でも抑制できなかった。ウイルス感染による COPD 増悪に対するステロイドの効果は限定的であることが示唆され、ヒトの臨床データと合致する結果であると考えられた。

[3] COPD は、喫煙関連疾患をはじめ様々な合併症を有する症例が多い。今回歯周病の合併により COPD 増悪リスクが増加するとの仮説を立てて 1 年間の前向きに検証を行った。予想に反し、歯周病に対する抗体価陽性群で有意に増悪の程度が減少し、Pg FDC381、Pg SU63 に対する抗体価陽性は増悪回数減少と関連がみられた。この結果は、抗体価陽性群は感染に対する抗体産生能自体が高く、増悪の原因となる感染に対しても重症化する前に改善することを示唆しているのかもしれない。

[4] 胸部 CT 検査と呼吸機能検査を施行した 251 名を平均 8 年間追跡調査し、予後を検討したところ、死亡例 79 例 (31.5%) であった。Cox の比例ハザードの単変量解析では、全死亡および呼吸不全関連死亡の予後因子として、年齢、FEV₁、DL_{co}、RV/TLC、BMI、LAA% が有意な因子であった。多変量解析では、全死亡においては年齢、BMI、LAA% が、呼吸不全関連死亡においては、年齢と LAA% が独立した予後因子であった。以上のことから、CT で評価した気腫病変の重症度は COPD の予後関連因子であることが示された。

A. 研究目的

- [1] IL-32 は炎症細胞や上皮細胞に作用して種々のサイトカインを誘導し炎症を惹起するサイトカインであり、その発現は COPD 患者の肺において増加していることがこれまでに報告されている。ヒト気道上皮細胞において酸化ストレスが、 $IFN\gamma$ により誘導される IL-32 の発現を検討する。
- [2] COPD 増悪モデルマウスを用い、ウイルス感染疑似刺激に対する、ステロイドの効果を検討する。
- [3] 喫煙関連疾患である、慢性歯周病に対する抗体価と COPD 増悪との関連を明らかにする。
- [4] 胸部 CT で評価した肺気腫病変の重症度が、COPD 患者の予後と関連するか検討する。

B. 研究方法

- [1] 正常ヒト気道上皮細胞 (NHBE) を H_2O_2 および $IFN\gamma$ で刺激し、IL-32 の mRNA および蛋白の発現を定量した。IL-32 発現に関与する細胞内シグナル伝達について MAPK 阻害剤、転写因子のリン酸化、ChIP アッセイ、プロモーター活性を転写因子の結合部位に変異を導入することで検討した。
- [2] 慢性喫煙暴露を行った C57Bl/6 マウスに合成 2 重鎖 RNA である polyinosine-polycytidylic acid [poly (I:C)] を投与して肺の炎症、酸化ストレス、プロテアーゼ、アポトーシスを評価し、容量依存的なステロイド投与の効果 (DEX 腹腔内投与 0.1, 0.3, 1.0 mg/kg) を検討した。肺炎症については BALF 細胞分画、酸化ストレスについては BALF 中のカルボニル化蛋白、アポトーシスに関しては免疫組織染色にて ss-DNA・caspase-3 の陽性細胞を評価した。
- [3] 外来 COPD 患者において、症状日誌にて 4 週間以上の安定期を確認したのちに問診、呼吸機能検査、歯周病抗体価を評価し、その後 12ヶ月間の増悪回数を症状日誌により観察した。
- [4] 1995年から2005年4月までの間に京都大学医

学部附属病院呼吸器内科を受診した安定期 COPD 患者で、胸部 CT 検査と呼吸機能検査を施行した 251名を登録した。既報に準じて、上中下肺野の肺野の低吸収領域 (LAA%) を算出し、気腫病変の重症度とした。予後調査はカルテベースにて、2009年3月31日時点での生死を確認した。死亡の場合は、死亡日と死因を調査した。カルテにて不明の場合は、電話、手紙による聞き取り調査を行った。死因は、肺炎と COPD 増悪の呼吸不全、肺がん、心血管障害による心不全、肺がん以外の悪性腫瘍、その他に分類した。

(倫理面への配慮)

すべての研究は、施設の医の倫理委員会あるいは動物実験施設倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

- [1] NHBE における IL-32 発現は $IFN\gamma$ によって増加し、 H_2O_2 を加えることで相乗的に増加した。この相乗効果は JNK 阻害剤により抑制された。c-Jun は H_2O_2 で刺激した NHBE においてリン酸化され、CREB は $IFN\gamma$ で刺激した NHBE においてリン酸化を受けた。c-Jun のプロモーターへの結合は $IFN\gamma + H_2O_2$ で刺激した NHBE において有意に増加し、CREB の結合は $IFN\gamma$ および $IFN\gamma + H_2O_2$ で刺激した細胞において有意に増加した。c-Jun/CREB 結合配列に変異を導入することで IL-32 プロモーターの転写活性は著明に抑制された。
- [2] 喫煙暴露したマウスに poly (I:C) を気道内投与すると、BALF 中の好中球数、カルボニル化蛋白は有意に増強した。免疫染色にて cleaved caspase 3, ssDNA 陽性細胞の有意な増加も認められた。DEX 投与は容量依存的に BALF 中の好中球数、リンパ球数を抑制した。DEX 中等量 (0.3 mg/kg) の投与によりリンパ球増加は抑制されたが、好中球増加は抑制されなかった。BALF 中のカルボニル化蛋白は DEX で抑制できなかった。肺の cleaved caspase 3 陽性細胞数は、高容量の DEX (1.0 mg/kg) でのみ有意に減少した。ssDNA

も同様の傾向を認めた。

[3] 95症例が登録され、平均年齢72.0歳、男性94例、女性1例、平均秒量は1.54 L（予測値の55.3%）であった。血清歯周病抗体価はPg FDC381 57% > Pg SU63 21% > Aa ATCC29523 16% の順に陽性率が高かった。Pg FDC381, Pg SU63 に対する抗体価陽性群で有意に増悪の程度が減少し、Pg FDC381, Pg SU63 に対する抗体価陽性は増悪回数減少と関連がみられた。血清 IL-4・IL-7 はPg FDC381 株に対する抗抗体陽性例で有意に低値であった。

[4] 251名中241名の予後を確認した。フォローアップ率は96%であった。登録時の平均年齢68.7歳、男性236例、女性15例、対予測値1秒量は平均50.3%であった。平均追跡期間は2,933日（約8年間）であり、死亡例79例（31.5%）であった。Cox の比例ハザードの単変量解析では、全死亡および呼吸不全関連死亡の予後因子として、年齢、FEV1, DLco, RV/TLC, BMI, LAA% が有意な因子であった。Cox の比例ハザードの多変量解析では、全死亡においては年齢、BMI, LAA% が、呼吸不全関連死亡においては、年齢とLAA% が独立した予後因子であった。

D. 考察

[1] 急性増悪あるいは感染に伴って増加するサイトカイン（IFN γ など）により、気道上皮細胞のIL-32 発現は誘導され、酸化ストレスが加わることでさらに発現が亢進することが示唆された。その機序として、c-Jun が H₂O₂ の作用を受けてリン酸化され、IFN γ 刺激が加わることでプロモーターに結合し、CREB は IFN γ によりリン酸化されるとともにプロモーターへの結合も誘導される、また、c-Jun, CREB の両転写因子が IL-32 発現の誘導に必須であることが考えられた。このシグナル経路は、COPD を含む IL-32 が関与する炎症性疾患においても、遺伝子発現に関与している可能性があり、発現制御のターゲットの1つとなりうると考えられた。

[2] COPD 増悪の重要な原因としてウイルス感染があげられる。ウイルス疑似刺激を用いた COPD 増悪モデルマウスにおいて、比較的容易に制御できたリンパ球炎症に比べ、好中球炎症はより高容量の全身性ステロイドでないと抑制しえず、また酸化ストレスに対してはすべての容量で抑制効果を認めなかった。さらにアポトーシスが高容量のステロイドでのみ抑制されることは、副作用などを考慮して比較的低用量、低期間にとどめられやすい増悪時のステロイド療法が、症状コントロールには有用であったとしても肺の破壊や肺機能低下の促進を抑制しえないことを示唆している。

[3] 重度呼吸不全患者において、COPD は既知の危険因子（年齢・喫煙指数・BMI・骨密度・ステロイド使用など）と独立した歯周病の危険因子であることが報告されている。本検討ではスクリーニングとしての使用が検討されつつある抗体価を使用して検討した。仮説では COPD 患者では歯周病に罹患している方が増悪の頻度が高いのではないかと考えたが、本検討では、予想に反して抗体価陽性群で増悪頻度が低いことが判明した。抗体価陽性群は感染に対する抗体産生能自体が高く、増悪の原因となる感染に対しても重症化する前に改善してしまうかもしれない。また、本検討では増悪が多い患者で血清 IL-4 が高値となる傾向が見られた。IL-4 は液性免疫・好酸球性炎症に関与すると考えられるが、実際に増悪時の反応が異なるのかどうかについては今後さらに検討を進める予定である。

[4] COPD には様々な病型分類が提唱されているが、気腫病変の重症度が COPD における独立した予後因子であることが示され、病型に関わらず、気腫病変を特異的に定量することが病態評価には重要であると考えられた。また、気腫病変が全身状態と関連しているという既報とあわせて考慮すると、気腫自体が、COPD の生命予後と関連する systemic effect を反映しており、全死亡と関連した可能性も想定される。

E. 結論

ヒト気道上皮細胞において、酸化ストレスは、 $IFN\gamma$ による IL-32 の発現誘導を促進し、その機序に転写因子 c-Jun および CREB が関与していた。これはウイルス感染による COPD 増悪の炎症増幅に関与している可能性がある。また、ウイルス感染による COPD 増悪時に認められる気道好中球炎症、酸化ストレス、アポトーシスの増強に対する全身性ステロイドの効果は限定的であることが示唆された。特に増悪による肺の破壊促進を抑制しえない可能性があることについては今後さらなる検討が必要であると考えられた。

ヒト増悪データの解析では、歯周病抗体価陽性群では COPD の増悪回数が有意に減少しており、血清サイトカインの上昇パターンとあわせて考慮すると、液性免疫の状態が増悪に関与している可能性示唆された。

また、病型に関わらず、CT で評価した気腫病変の重症度は COPD の予後関連因子であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tomii K, Tachikawa R, Chin K, Murase K, Handa T, Mishima M, Ishihara K: To authors reply: invasive mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis or idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Intern Med*, 50 (2): 175, 2011
2. Togashi Y, Kim YH, Masago K, Sakamori Y, Okuda C, Mio T, Mishima M: Long-term survival in a patient with small-cell lung cancer undergoing hemodialysis who received multiple courses of chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*, Jan 17, 2011 [Epub ahead of print]

3. Togashi Y, Masago K, Fujita S, Kim YH, Sakamori Y, Hatachi Y, Fukuhara A, Nagai H, Mio T, Mishima M: Association of the transforming growth factor β 1 promoter polymorphism, C-509T, with smoking status and survival in advanced non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*, 25 (2): 377-382, 2011, doi: 10.3892/or.2010.1098
4. Imai S, Ito Y, Ishida T, Hirai T, Ito I, Yoshimura K, Maekawa K, Takakura S, Niimi A, Iinuma Y, Ichiyama S, Mishima M; the Kansai Community Acquired Pneumococcal Pneumonia Study Group: Distribution and clonal relationship of cell surface virulence genes among *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. *Clin Microbiol Infect*, Dec 11, 2010, doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03446.x. [Epub ahead of print]
5. Irida K, Masago K, Togashi Y, Fujita S, Hatachi Y, Fukuhara A, Sakamori Y, Kim YH, Mio T, Mishima M: Significance of pretreatment comorbidities in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy or epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor. *Med Oncol*, Dec 7, 2010 [Epub ahead of print]
6. Togashi Y, Kim YH, Masago K, Tamai K, Sakamori Y, Mio T, Mishima M: Pulmonary embolism due to internal jugular vein thrombosis in a patient with non-small cell lung cancer receiving bevacizumab. *Int J Clin Oncol*, Nov 30, 2010 [Epub ahead of print]
7. Fujita S, Masago K, Hatachi Y, Fukuhara A, Hata A, Kaji R, Kim YH, Mio T, Mishima M, Katakami N: Genetic polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene correlate with overall survival in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with platinum-based doublet chemotherapy. *BMC Med Genet*, 11: 167, 2010

8. Tanizawda K, Handa T, Naga S, Ito EY, Watanabe K, Aihara K, Izumi T, Mishima M: CD24 gene exon 2 dimorphism does not affect disease susceptibility in Japanese sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 27(1): 64-69, 2010
9. Handa T, Nagai S, Ueda S, Chin K, Ito Y, Watanabe K, Tanizawa K, Tamaya M, Mishima M, Izumi T: Significance of plasma NT-proBNP levels as a biomarker in the assessment of cardiac involvement and pulmonary hypertension in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 27(1): 27-35, 2010
10. Matsumoto H, Niimi A, Jinnai M, Nakaji H, Takeda T, Oguma T, Otsuka K, Inoue H, Yamaguchi M, Matsuoka H, Ito I, Hirai T, Chin K, Mishima M: Association of alveolar nitric oxide levels with pulmonary function and its reversibility in stable asthma. *Respiration*, Oct 13, 2010 [Epub ahead of print]
11. Togashi Y, Masago K, Kubo T, Sakamori Y, Kim YH, Hatachi Y, Fukuhara A, Mio T, Togashi K, Mishima M: Association of diffuse, random pulmonary metastases, including miliary metastases, with epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma. *Cancer*, Sep 30, 2010 [Epub ahead of print]
12. Hamada S, Masago K, Mio T, Hirota S, Mishima M: Good clinical response to imatinib mesylate in atypical thymic carcinoid With KIT overexpression. *J Clin Oncol*, 29(1): e9-10, 2011
13. Fukuhara A, Masago K, Neo M, Fujibayashi S, Fujita S, Hatachi Y, Irisa K, Sakamori Y, Togashi Y, Kim YH, Mio T, Mishima M: Outcome of surgical treatment for metastatic vertebra bone tumor in advanced lung cancer. *Case Rep Oncol*, 3(1): 63-71, 2010
14. Togashi Y, Kim YH, Miyahara R, Irisa K, Sakamori Y, Masago K, Mio T, Date H, Mishima M: Octreotide, a somatostatin analogue, in the treatment of chylothorax associated with idiopathic fibrosing mediastinitis. *Tohoku J Exp Med*, 222(1): 51-53, 2010
15. Tatsumi K, Nakanishi N, Tanabe N, Kasahara Y, Kubo K, Hirai T, Mishima M: Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 48(8): 551-564, 2010, Review, Japanese
16. Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, Kurashima A, Okimoto N, Amitani R, Takeya H, Niki Y, Miyazaki Y; Japan Chronic Pulmonary Aspergillosis Study Group (JCPASG): Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a multicenter trial in Japan. *J Infect*, 61(5): 410-418, 2010
17. Masago K, Togashi Y, Fukudo M, Terada T, Irisa K, Sakamori Y, Fujita S, Kim YH, Mio T, Inui KI, Mishima M: Good clinical response to erlotinib in a non-small cell lung cancer patient harboring multiple brain metastases and a double active somatic epidermal growth factor gene mutation. *Case Rep Oncol*, 3(2): 98-105, 2010
18. Narita M, Tanizawa K, Chin K, Ikai I, Handa T, Oga T, Niimi A, Tsuboi T, Mishima M, Uemoto S, Hatano E: Noninvasive ventilation improves the outcome of pulmonary complications after liver resection. *Intern Med*, 49(15): 1501-1507, 2010
19. Matsuoka H, Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Jinnai M, Inoue H, Ito I, Chin K, Mishima M: Inflammatory subtypes in cough-variant asthma: association with maintenance doses of inhaled corticosteroids. *Chest*, 138(6): 1418-1425, 2010
20. Aihara K, Chin K, Oga T, Takahashi K, Hitomi T, Takegami M, Handa T, Niimi A, Tsuboi T, Mishima M: Long-term nasal continuous positive airway pressure treatment lowers blood pressure

- in patients with obstructive sleep apnea regardless of age. *Hypertens Res*, 33 (10): 1025-1031, 2010
21. Kim YH, Mishima M, Yoshizawa A: Gemcitabine-induced acute eosinophilic pneumonia. *J Thorac Oncol*, 5(8): 1308-1309, 2010
22. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Koyama H, Mishima M, Chin K, Nishimura K: Multidimensional analyses of long-term clinical courses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergol Int*, 59(3): 257-265, 2010
23. Tomii K, Tachikawa R, Chin K, Murase K, Handa T, Mishima M, Ishihara K: Role of non-invasive ventilation in managing life-threatening acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Intern Med*, 49(14): 1341-1347, 2010
24. Kim YH, Masago K, Mishima M: Erlotinib and gastrointestinal ulcer. *J Thorac Oncol*, 5(7): 1108-1109, 2010
25. Kim YH, Mishima M, Miyagawa-Hayashino A: Treatment of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with bevacizumab. *J Thorac Oncol*, 5(7): 1107-1108, 2010
26. Kim YH, Mishima M: Second-line chemotherapy for small-cell lung cancer (SCLC). *Cancer Treat Rev*, Jun 24, 2010 [Epub ahead of print]
27. Ito I, Kadowaki S, Tanabe N, Haruna A, Kase M, Yasutomo Y, Tsukino M, Nakai A, Matsumoto H, Niimi A, Chin K, Ichiyama S, Mishima M: Tazobactam/piperacillin for moderate-to-severe pneumonia in patients with risk for aspiration: comparison with imipenem/cilastatin. *Pulm Pharmacol Ther*, 23(5): 403-410, 2010
28. Watanabe K, Chin K, Takahashi K, Murata M, Doi H, Handa T, Oga T, Tsuboi T, Ikeda T, Nakahata T, Sakata R, Mishima M: Avoidance of reintubation by using sedation during noninvasive positive pressure ventilation in a 3-month-old infant with postoperative respiratory failure. *Intern Med*, 49(12): 1159-1162, 2010
29. Tsuboi T, Ohi M, Oga T, Machida K, Chihara Y, Harada Y, Takahashi K, Sumi K, Handa T, Niimi A, Mishima M, Chin K: Importance of the PaCO₂ from 3 to 6 months after initiation of long-term non-invasive ventilation. *Respir Med*, 104 (12): 1850-1857, 2010
30. Masago K, Fujita S, Irida K, Kim YH, Ichikawa M, Mio T, Mishima M: Good clinical response to gefitinib in a non-small cell lung cancer patient harboring a rare somatic epidermal growth factor gene point mutation; codon 768 AGC>ATC in exon 20 (S768I). *Jpn J Clin Oncol*, 40(11): 1105-1109, 2010
31. Togashi Y, Masago K, Mishima M, Fukudo M, Inui K: A case of radiation recall pneumonitis induced by erlotinib, which can be related to high plasma concentration. *J Thorac Oncol*, 5(6): 924-925, 2010
32. Togashi Y, Masago K, Fukudo M, Terada T, Fujita S, Irida K, Sakamori Y, Kim YH, Mio T, Inui K, Mishima M: Cerebrospinal fluid concentration of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with central nervous system metastases of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 5(7): 950-955, 2010
33. Nishioka M, Ogawa E, Kinose D, Haruna A, Ohara T, Ito I, Hoshino Y, Ito Y, Matsumoto H, Niimi A, Mio T, Chin K, Hirai T, Muro S, Mishima M: Lipopolysaccharide induced connective tissue growth factor gene expression in human bronchial epithelial cells. *Respirology*, 15(4): 669-676, 2010
34. Masago K, Fujita S, Kim YH, Hatachi Y, Fukuhara A, Irida K, Nagai H, Sakamori Y, Togashi Y, Mio T, Mishima M: Phase I study of the combination of nedaplatin and gemcitabine in previously untreated advanced squamous cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*,

- Apr 17, 2010 [Epub ahead of print]
35. Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, Hirai T, Niimi A, Nishimura K, Chin K, Mishima M: CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest*, 138(3): 635-640, 2010, Epub, Apr 9, 2010
 36. Masago K, Fujita S, Mio T, Togashi Y, Kim YH, Hatachi Y, Fukuhara A, Irisa K, Sakamori Y, Mishima M: Clinical significance of the ratio between the alpha 2 plasmin inhibitor-plasmin complex and the thrombin-antithrombin complex in advanced non-small cell lung cancer. *Med Oncol*, Mar 19, 2010 [Epub ahead of print]
 37. Togashi Y, Masago K, Fukudo M, Terada T, Ikemi Y, Kim YH, Fujita S, Irisa K, Sakamori Y, Mio T, Inui K, Mishima M: Pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with non-small cell lung cancer and chronic renal failure who are undergoing hemodialysis. *J Thorac Oncol*, 5(5): 601-605, 2010
 38. Haruna A, Oga T, Muro S, Ohara T, Sato S, Marumo S, Kinose D, Terada K, Nishioka M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Chin K, Mishima M: Relationship between peripheral airway function and patient-reported outcomes in COPD: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*, 10: 10, 2010
 39. Hamakawa H, Sakai H, Takahashi A, Zhang J, Okamoto T, Satoda N, Aoyama A, Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Bando T, Mishima M, Wada H, Date H: Forced oscillation technique as a non-invasive assessment for lung transplant recipients. *Adv Exp Med Biol*, 662: 293-298, 2010
 40. Sakai H, Nakano Y, Muro S, Hirai T, Takubo Y, Oku Y, Hamakawa H, Takahashi A, Sato T, Chen F, Sahara H, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Miyahara R, Okubo K, Bando T, Hirata T, Date H, Mishima M: Age-related changes in the trachea in healthy adults. *Adv Exp Med Biol*, 662: 115-120, 2010
 41. Jinnai M, Niimi A, Ueda T, Matsuoka H, Takemura M, Yamaguchi M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Ito I, Matsumoto H, Mishima M: Induced sputum concentrations of mucin in patients with asthma and chronic cough. *Chest*, 137(5): 1122-1129, 2010
 42. Osawa M, Ito Y, Ishida T, Imai S, Ichiyama S, Mishima M; Kansai Community Acquired Pneumococcal Pneumonia Study Group: Molecular characterization of quinolone resistance-determining regions and their correlation with serotypes and genotypes among *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 29(2): 245-248, 2010
 43. Ichinose M, Seyama K, Nishimura M, Fukuchi Y, Nagai A, Mishima M, Kubo K; Beta-2 Agonist Research and Evaluation Committee in COPD (BAREC) Study Group: Additive effects of transdermal tulobuterol to inhaled tiotropium in patients with COPD. *Respir Med*, 104(2): 267-274, 2010
 44. Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Niimi A, Chin K, Mishima M: Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations. *Chest*, 137(2): 326-332, 2010
 45. Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Nakaji H, Chin K, Mishima M: Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration*, 80(2): 120-126, 2010
 46. Nakaji H, Matsumoto H, Niimi A, Handa T, Ito I, Kanai M, Tabata H, Sakai H, Kobashi Y, Mochizuki Y, Chin K, Mishima M: Eosinophils and macrophages are involved in nitrosative stress in chronic eosinophilic pneumonia. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry* (in press)

47. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Takeda T, Otsuka K, Oguma T, Handa T, Hirai T, Chin K, Mishima M: Long-term changes in airway-wall thickness on computed tomography in asthmatic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* (in press)
48. Niimi A: Structural changes in the airways: cause or effect of chronic cough? *Pulm Pharmacol Ther*, Feb 1, 2011 [Epub ahead of print]
49. Niimi A: Cough in asthma. *Current Respiratory Medicine Reviews*, 7: 47-54, 2011
50. Kiyokawa H, Matsumoto H, Niimi A, Ito I, et al: Centrilobular opacities in the asthmatic lung successfully treated with inhaled ciclesonide and tiotropium: with assessment of alveolar nitric oxide levels. *Allergol International*, 2011 [Epub ahead of print]
51. Matsumoto H, Niimi A, Jinnai M, Nakaji H, Takeda T, Oguma T, Otsuka K, Inoue H, Yamaguchi M, Matsuoka H, Ito I, Hirai T, Chin K, Mishima M: Association of alveolar nitric oxide levels with pulmonary function and its reversibility in stable asthma. *Respiration*, 2010 [Epub ahead of print]
52. Kanatani K, Ito I, Al-Delaimy WK, Adachi Y, Mathews WC, Ramsdell JW, Toyama Asian Desert Dust and Asthma Study Team: Desert-dust exposure is associated with increased risk of asthma hospitalization in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 182: 1475-1481, 2010
53. Matsuoka H, Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Jinnai M, Inoue H, Ito I, Chin K, Mishima M: Inflammatory subtypes in cough variant asthma: association with maintenance doses of inhaled corticosteroids. *Chest*, 138: 1418-1425, 2010
54. Ito I, Kadowaki S, Tanabe N, Haruna A, Kase M, Yasutomo Y, Tsukino M, Nakai A, Matsumoto H, Niimi A, Chin K, Ichiyama S, Mishima M: Tazobactam/piperacillin for moderate-to-severe pneumonia in patients with risk for aspiration: comparison with imipenem/cilastatin. *Pulm Pharmacol Ther*, 23: 403-410, 2010
55. Jinnai M, Niimi A, Ueda T, Matsuoka H, Takemura M, Yamaguchi M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Ito I, Matsumoto H, Mishima M: Induced sputum concentrations of mucin in patients with asthma and chronic cough. *Chest*, 137: 1122-1129, 2010
56. Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Nakaji H, Chin K, Mishima M: Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration*, 80: 120-126, 2010
57. Nishioka M, Ogawa E, Kinose D, Haruna A, Ohara T, Ito I, Hoshino Y, Ito Y, Matsumoto H, Niimi A, Mio T, Chin K, Hirai T, Muro S, Mishima M: Lipopolysaccharide induced connective tissue growth factor gene expression in human bronchial epithelial cells. *Respirology*, 15(4): 669-676, 2010
58. Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, Hirai T, Niimi A, Nishimura K, Chin K, Mishima M: CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest*, 138(3): 635-640, 2010
59. Haruna A, Oga T, Muro S, Ohara T, Sato S, Marumo S, Kinose D, Terada K, Nishioka M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Chin K, Mishima M: Relationship between peripheral airway function and patient-reported outcomes in COPD: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*, 10: 10, 2010
60. Sakai H, Nakano Y, Muro S, Hirai T, Takubo Y, Oku Y, Hamakawa H, Takahashi A, Sato T, Chen

- F, Sahara H, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Miyahara R, Okubo K, Bando T, Hirata T, Date H, Mishima M: Age-related changes in the trachea in healthy adults. *Adv Exp Med Biol*, 662: 115-120, 2010
61. Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Niimi A, Chin K, Mishima M: Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations. *Chest*, 137(2): 326-332, 2010
62. Watanabe K, Handa T, Tanizawa K, Hosono Y, Taguchi Y, Noma S, Kobashi Y, Kubo T, Aihara K, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M: Detection of antisynthetase syndrome in patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Respiratory Medicine*, in revision
63. Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Watanabe K, Aihara K, Oga T, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M: HRCT features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody. *Respiratory Medicine*, in revision
2. 学会発表
- 国際学会
1. Matsumoto H, Hirata Y, Otsuka K, Niimi A, Ito I, Iwata T, Ogawa E, Muro S, Sakai H, Chin K, Oku Y, Mishima M: Mechanisms of Enhanced Ca^{2+} Oscillation Frequency by Interleukin-13 in Airway Smooth Muscle Cells. ATS, May 14-19, 2010
2. Nakaji H, Matsumoto H, Niimi A, Ito I, Handa T, Nomura M, Tabata H, Iwata T, Tajiri T, Inoue H, Oguma T, Otsuka K, Takeda T, Mochizuki Y, Mishima M: Inducible nitric oxide synthase and 3-nitrotyrosine are expressed in alveolar eosinophils in chronic eosinophilic pneumonia. ATS, May 14-19, 2010
3. Inoue H, Niimi A, Takeda T, Matsumoto H, Ito I, Otsuka K, Oguma T, Nakaji H, Tajiri T, Iwata T, Mishima M: Pathophysiological characteristics of asthma in the elderly. ATS, May 14-19, 2010
4. Takeda T, Niimi A, Ino T, Inoue H, Ito I, Matsumoto H, Nakai R, Azuma T, Mishima M: Investigation of central cough mechanisms using functional magnetic resonance imaging: representation of citric acid-evoked urge-to-cough in the human brain. ATS, May 14-19, 2010
5. Otsuka K, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Oguma T, Takeda T, Nakaji H, Inoue H, Iwata T, Tajiri T, Mishima M, Aoyama N: Plasma substance P levels in patients with subacute and chronic cough. ATS, May 14-19, 2010
6. Niimi A, Ohbayashi H, Sagara H, Yamauchi K, Akiyama K, Takahashi K, Adachi M: A multicenter epidemiological survey of causes of prolonged and chronic cough in Japan. ATS, May 14-19, 2010
7. Niimi A: Clinical features, pathophysiology and treatment of cough variant asthma. 1st China-Japan Joint Summit on Cough, May, 2010
8. Niimi A: Structural changes in the airways: cause or effect of chronic cough? 6th International Cough Symposium on London, Jun, 2010
9. Matsumoto H, Niimi A, Inoue H, Ito I, Otsuka K, Takeda T, Oguma T, Nakaji H, Tajiri T, Iwata T, Jinnai M, Yamaguchi M, Mishima M: Triggers of cough in patients with prolonged or chronic cough and their relation to pathophysiology. 6th International Cough Symposium on London, Jun, 2010
10. Niimi A: Symposium: reconsiderations of guidelines: comparison among current Japanese and overseas guidelines for adult asthma. The 20th Congress of INTERASMA Japan/North Asia, Jul, 2010
11. Inoue H, Niimi A, Takeda T, Matsumoto H, Ito I, Otsuka K, Oguma T, Nakaji H, Tajiri T, Iwata T,

- Mishima M: Pathophysiological characteristics of elderly asthma: comparison with non-elderly asthma. The 20th Congress of INTERASMA Japan/North Asia, Jul, 2010
12. Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Iwata T, Inoue H, Nakaji H, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Mishima M: Clinical impact of allergic rhinitis in patients with classic asthma and cough variant asthma. The 20th Congress of INTERASMA Japan/North Asia, Jul, 2010
 13. Inoue H, Ito I, Niimi A, Matsumoto H, Takeda T, Otsuka K, Oguma T, Nakaji H, Tajiri T, Iwata T, Mishima M: Sputum eosinophil count (Eos) in stable asthma: association with central airway wall thickness (AWT). ERS, Sep, 2010
 14. Tomikawa M, Oguma T, Niimi A, Matsui E, Kondo N, Ebisawa M: Evaluation of small airways of Japanese childhood asthma by hrct and its association with snps. World Allergy Organization International Scientific Conference, Dec, 2010
 15. Kinose D, Ogawa E, Nishioka M, Hoshino Y, Hirai T, Muro S, Mishima M: NOD2 SNPs associated with crohn's disease were not found in Japanese COPD patients. ATS, 2011, New Orleans
 16. Marumo S, Muro S, Haruna A, Sato A, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Mishima M, Sato A: The effect of telling smokers their "lung age" on smoking quit rate at annual health checkup. ATS, 2011, New Orleans
 17. Tanabe N, Hoshino Y, Kiyokawa H, Marumo S, Ogawa E, Muro S, Hirai T, Mishima M: Distinct responses against polyinosine-polycytidylic acid in smoke-exposed mouse strains with different susceptibility to emphysema. ATS, 2011, New Orleans
 18. Suzuki M, License of Acupuncture 1, Muro S, Fukui M, Ando Y, Shiota T, Endo K, Omori T, Sato S, Aihara K, Matsumoto M, Suzuki S, Itotani R, Ishitoko M, Hara Y, Kagioka H, Hirabayashi M, Mishima M: Acupuncture in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, placebo-controlled trial. COPD acupuncture trial (CAT). ATS, 2011, New Orleans
 19. M. Kudo, E. Ogawa, A. Haruna, D. Kinose, Y. Hoshino, S. Muro, T. Hirai, M. Mishima. Oxidative stress augmented IL-32 gene upregulation in airway epithelial cells. ATS, 2011, New Orleans
 20. Kinose D, Ogawa E, Hirota T, Ito I, Muro S, Hoshino Y, Hirai T, Sakai H, Tamari M, Mishima M: A single nucleotide polymorphism in NOD2 gene was associated with pathogenesis and severity of COPD. ERS, 2011, Barcelona
 21. Tanabe N, Muro S, Takahashi T, Kiyokawa H, Kudo M, Haruna A, Marumo S, Kinose D, Nishioka M, Hoshino Y, Ogawa E, Hirai T, Mishima M: Effects of procaterol or salmeterol added to maintenance tiotropium therapy on small airway functions in COPD patients. ERS, 2011, Barcelona
 22. Tanabe N, Hoshino Y, Kiyokawa H, Marumo S, Ogawa E, Muro S, Hirai T, Yodoi J, Mishima M: Effects of thioredoxin-1 on accelerated emphysema progression in cigarette smoke-exposed mice challenged with polyinosine-polycytidylic acid. ERS, 2011, Barcelona
 23. Watanabe K, Handa T, Tanizawa K, Hosono Y, Taguchi Y, Noma S, Kobashi Y, Kubo T, Aihara K, Nagai S, Chin K, Mimori T, Mishima M: Prevalence of anti-aminoacyl transfer RNA synthetase (ARS) antibodies among patients who were diagnosed with idiopathic interstitial pneumonias (IIPs). American Thoracic Society 2010 International Conference, 5, 2010, New Orleans, USA

国内学会

1. 新実彰男：イブニングシンポジウム2（気管支喘息とその周辺疾患） 咳喘息と喘息. 第50回日本呼吸器学会総会, 2010年4月23-25日
2. 新実彰男：イブニングシンポジウム10（PRO-CON Session 喘息治療の目標は満たされたか？） ICS/LABA 配合剤の立場から. 第50回日本呼吸器学会総会, 2010年4月23-25日
3. 竹田知史, 新実彰男, 猪野正志, 中井隆介, 東 高志, 井上英樹, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 中治仁志, 田尻智子, 岩田敏之, 伊藤功朗, 松本久子, 三嶋理晃：Functional MRI による咳の中枢性機序の解析. 第50回日本呼吸器学会総会, 2010年4月23-25日
4. 清川寛文, 松本久子, 新実彰男, 伊藤功朗, 中治仁志, 竹田知史, 井上英樹, 小熊 毅, 大塚浩二郎, 三嶋理晃：CT にて小葉中心性粒状影を認め Alveolar No が高値であった, 気管支喘息の2例. 第50回日本呼吸器学会総会, 2010年4月23-25日
5. 井上英樹, 新実彰男, 竹田知史, 松本久子, 伊藤功朗, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 中治仁志, 田尻智子, 岩田敏之, 三嶋理晃：高齢者喘息の病態生理学的特徴：非高齢者との比較. 第50回日本呼吸器学会総会, 2010年4月23-25日
6. 松本久子, 井上英樹, 新実彰男, 伊藤功朗, 山口将史, 陣内牧子, 大塚浩二郎, 竹田知史, 小熊 毅, 中治仁志, 田尻智子, 岩田敏之, 三嶋理晃：遷延性・慢性咳嗽患者の咳嗽誘発因子と病態との関係. 第50回日本呼吸器学会総会, 2010年4月23-25日
7. 大塚浩二郎, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 小熊 毅, 竹田知史, 中治仁志, 井上英樹, 岩田敏之, 田尻智子, 三嶋理晃, 青山典仁：遷延性・慢性咳嗽患者における血漿サブスタンス P 濃度の検討. 第50回日本呼吸器学会総会, 2010年4月23-25日
8. 新実彰男：学会アワー重症喘息における抗IgE 抗体療法の可能性—JGL2009 を踏まえ—重症難治性喘息の現状からみた抗IgE 抗体療法の可能性. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010年5月8-10日
9. 新実彰男：学会アワー喘息治療の現状と課題 ICS/LABA 配合剤による新たな喘息治療のアプローチ. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010年5月8-10日
10. 井上英樹, 伊藤功朗, 新実彰男, 竹田知史, 松本久子, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 中治仁志, 田尻智子, 岩田敏之, 三嶋理晃：安定期喘息患者における誘発喀痰中好酸球比率の臨床的意義. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010年5月8-10日
11. 富川盛光, 松井永子, 近藤直実, 小熊 毅, 新実彰男, 海老澤元宏：末梢気道病変を有する小児気管支喘息患児の SNPs による遺伝的背景と CT を用いた画像的評価に関する検討. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010年5月8-10日
12. 松岡弘典, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 竹田知史, 中治仁志, 三嶋理晃：咳喘息における Inflammatory subtype と治療経過. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010年5月8-10日
13. 今井誠一郎, 鈴木茉友, 濱田 哲, 伊藤功朗, 伊藤 穰, 松本久子, 新実彰男, 三嶋理晃：結腸全摘術後に発症した潰瘍性大腸炎に伴う気管支炎の1例. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2010年5月8-10日
14. 新実彰男：教育セミナー7 高齢者喘息の問題点と対応—特に末梢気道病変に注目して— 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
15. 新実彰男：イブニングシンポジウム8 気管

- 支喘息の最新治療戦略 喘息病態の多様性を考慮した治療戦略. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
16. 宮武明彦, 新実彰男, 松本久子, 田尻智子, 藤田きみゑ: 気管支喘息における ACT (asthma control test) の重要性. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
 17. 竹田知史, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 中治仁志, 井上英樹, 田尻智子, 岩田敏之, 三嶋理晃: 喘息における BDP-HFA (B) と FP-DPI (F) の中枢・末梢気道病変に対する有効性の比較検討. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
 18. 小熊 毅, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 中治仁志, 井上英樹, 岩田敏之, 田尻智子, 長崎忠雄: MDCT を用いた喘息患者の気道壁粘膜側・漿膜側の irregularity に関する検討. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
 19. 大塚浩二郎, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 小熊 毅, 竹田知史, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃, 青山典仁, 佐々木一彦: 遷延性・慢性咳嗽患者におけるオロパタジンの鎮咳作用. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
 20. 大塚浩二郎, 松本久子, 竹田知史, 新実彰男, 伊藤功朗, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 小熊 毅, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃: 吸入ステロイド治療前後における血清 YKL40 と喘息病態との関係. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
 21. 中治仁志, 新実彰男, 松岡弘典, 松本久子, 伊藤功朗, 井上英樹, 岩田敏之, 田尻智子, 長崎忠雄, 三嶋理晃: クエン酸暴露による咳反復惹起に伴うモルモット気道の病理学的変化. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
 22. 金谷久美子, 伊藤功朗, 足立雄一, 板澤寿子, 伊藤靖典, 淵澤竜也, 山元純子, 樋口収, 村上巧啓, 新実彰男, 三嶋理晃: 黄砂飛来時の小児喘息入院リスク上昇は花粉予報時に低減: 富山での Case-crossover study. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
 23. 富川盛光, 小熊 毅, 新実彰男, 海老澤元宏: HRCT による小児気管支喘息児の末梢気道病変の評価. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010年11月25-27日
 24. 新実彰男: 教育講演: 慢性咳嗽の診断と治療. 伊藤功朗, 松本久子, 新実彰男, 三嶋理晃, 山下浩平: 慢性肉芽腫症患者に発症したびまん性肺アスペルギルス症の1例. 第75回日本呼吸器学会近畿地方会, 2010年7月17日
 25. 樽見映里, 伊藤功朗, 今井誠一郎, 三嶋理晃, 近藤響子: GEM/TS-1 による胆管癌化学療法中に発症した薬剤性肺炎の1剖検例. 第75回日本呼吸器学会近畿地方会, 2010年7月17日
 26. 今井誠一郎, 伊藤功朗, 濱田 哲, 上田康裕, 丸澤宏之, 住吉真治, 小谷泰一, 松島晶, 三嶋理晃: 血球貪食症候群が先行し, 診断に難渋した粟粒結核の1剖検例. 感染症学会中日本地方会, 2010年11月17日
 27. 長崎忠雄, 伊藤功朗, 宮川 文, 園部 誠, 松村康史, 石川隆之, 松本久子, 新実彰男, 三嶋理晃: 慢性リンパ性白血病で多発する嚢胞/空洞性病変を呈した Granulomatous pneumocystis pneumonia の1例. 感染症学会中日本地方会, 2010年11月17日
 28. 田尻智子, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 岩田敏之, 井上英樹, 中治仁志, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 竹田知史, 三嶋理晃: 典型的喘息および咳喘息における鼻アレルギーの合

- 併発度と臨床的意義. 第20回国際喘息学会日本・北アジア部会, 2010年7月2-3日
29. 新実彰男: モーニングセミナー: 慢性咳嗽の診断と治療. 第28回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 2010年2月20日
 30. 新実彰男: 慢性咳嗽の診療. 日本内科学会北陸支部第51回生涯教育講演会, 2010年10月3日
 31. 田尻智子, 新実彰男, 松本久子, 伊藤功朗, 岩田敏之, 井上英樹, 中治仁志, 大塚浩二郎, 小熊 毅, 竹田知史, 三嶋理晃: 典型的喘息および咳喘息における鼻アレルギーの合併頻度と臨床的意義. 喘息研究会第18回学術講演会, 2010年10月16日
 32. 新実彰男: コアセッション「医用画像: 基礎と臨床」キーノートレクチャー 気道計測の応用: CT 画像による喘息病態の評価. 第2回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2010年1月30-31日
 33. 小熊 毅, 平井豊博, 新実彰男, 室 繁郎, 松本久子, 小川恵美子, 三嶋理晃: ファントムを用いた胸部 CT 画像における気道測定法の検証に関する検討. 第2回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2010年1月30-31日
 34. Oguma T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Nakaji H, Inoue H, Iwata T, Tajiri T, Nagasaki T, Mishima M: Surface irregularity of airway walls as assessed by MDCT in asthmatic patients. 第3回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2011年1月28-30日
 35. Oguma T, Hirai T, Niimi A, Muro S, Matsumoto H, Hoshino Y, Ito I, Mishima M: Airway wall remodeling in different anatomic locations assessed by computed tomography in patients with stable asthma and COPD. 第3回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2011年1月28-30日
 36. 室 繁郎: COPD の CT 診断と治療戦略. 第2回呼吸機能イメージング研究会 コアセッション第2部 COPD, 2010年1月
 37. 室 繁郎, 小川恵美子, 星野勇馬, 三嶋理晃: COPD の新ガイドラインをめぐる諸問題併存症・合併症の診断と管理. 日本呼吸器学会総会シンポジウム5, 2010年3月
 38. 高橋珠紀, 室 繁郎, 三嶋理晃: 血清歯周病抗体価と COPD (慢性閉塞性肺疾患) 増悪との関連性. 第75回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 2010年6月25日
 39. 室 繁郎: 併存症の評価. 東京アジア COPD シンポジウム, 2010年7月31日
 40. 大島洋平, 玉木 彰, 室 繁郎: COPD 患者におけるトレッドミル上り坂歩行時の随意的な換気量の増加が呼吸困難感および歩行時間に及ぼす影響. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010年9月
 41. 長谷川 聡, 新宮信之, 玉木 彰, 半田知宏, 室 繁郎, 森谷敏夫: COPD 患者に対する集中的入院リハビリテーションの効果と中期的経過 2種類のプログラムにおける経過の検証. 第20回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2010年10月
 42. 鈴木雅雄, 室 繁郎, 福井基成, 安藤友紀, 塩田哲広, 遠藤和夫, 大森 崇, 佐藤 晋, 相原顕作, 松本正孝, 鈴木進子, 糸谷 涼, 石床 学, 原良 和, 鍵岡 均, 平林正孝, 三嶋理晃: COPD 患者の呼吸困難に対する鍼治療の検討 COPD Acupuncture Trial: CAT. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010年4月23-25日
 43. 丸毛 聡, 室 繁郎, 春名 茜, 佐藤篤靖, 小川恵美子, 星野勇馬, 平井豊博, 三嶋理晃, 佐藤篤彦: 検診における肺年齢伝達による禁煙促進効果. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010年4月23-25日
 44. 大塚浩二郎, 松本久子, 新実彰男, 竹田知史, 室 繁郎, 伊藤功朗, 山口将史, 松岡弘典, 陣内牧子, 寺田邦彦, 小熊 毅, 中治仁志, 井上英樹, 三嶋理晃: 喘息・COPD にお

- ける喀痰上清中 YKL-40 濃度と病態との関連. 第20回国際喘息学会日本・北アジア部会, 2010年7月2-3日
45. 室 繁郎, 寺田邦彦, 三嶋理晃: 胃食道逆流症 (GERD) 症状が慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪に及ぼす影響. 第13回東北 GERD 研究会, 2010年6月17日
46. 松廣幹雄, 財田伸介, 河田佳樹, 仁木 登, 西谷 弘, 中野恭幸, 室 繁郎, 小川恵美子, 三嶋理晃, 大松広伸, 土田敬明, 江口研二, 金子昌弘, 森山紀之: 第17回日本検診 CT 学会, 2010年2月12-13日, 長崎
47. 谷澤公伸, 半田知宏, 長井苑子, 伊藤 穰, 渡辺 創, 相原顕作, 泉 孝英, 三嶋理晃: 日本人サルコイドーシス症例における CD24 遺伝子多型の検討. 第7回近畿サルコイドーシス/肉芽腫性疾患研究会, 2010年5月8日, 大阪
48. 渡辺 創, 半田知宏, 谷澤公伸, 田口善夫, 野間恵之, 小橋陽一郎, 久保 武, 相原顕作, 長井苑子, 陳 和夫, 三嶋理晃: 特発性間質性肺炎に潜在する抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体症候群の疫学. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010年4月, 京都

COPD 患者の気管支拡張反応に与えるアドレナリン 受容体遺伝子 (*ADRB2*) 多型の意義に関する研究

研究分担者 西村正治

北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野教授

研究要旨

β_2 刺激薬と抗コリン薬は、COPD の治療に用いられる代表的な気管支拡張薬である。両薬剤に対する反応性は、その一部は遺伝的に規定されることが知られており、中でも *ADRB2* 遺伝子に存在する Arg16Gly 多型との関連が報告されている。本研究では、同遺伝子多型と両薬剤に対する気管支拡張反応の優位性との関連を検討したところ、Arg は抗コリン薬に対する優位性に、Gly は β_2 刺激薬に対する優位性に関与することが示された。

A. 研究目的

β_2 刺激薬と抗コリン薬は、COPD 治療に用いられる代表的な気管支拡張薬であり、最近の臨床試験の結果からも、両薬剤の併用が最大の気管支拡張作用効果を期待できることが報告されている。

以前我々は、COPD 患者において、*ADRB2* 遺伝子多型 (Arg16Gly) と salbutamol に対する反応について検討し、Gly は salbutamol による強い反応性を呈することを報告した¹⁾。

近年、同遺伝子多型が、抗コリン薬に対する反応をも規定する結果が報告されており、Arg と抗コリン薬による反応性との関連が示されている^{2,3)}。

以上の背景により、本研究では、*ADRB2* 遺伝子多型が両薬剤に対する反応の優位性を規定する可能性について検討した。

B. 研究方法

患者個々の気管支拡張反応 (Bronchodilator

response: BDR) は、測定間のばらつきを考慮した検討が重要である⁴⁾。北海道 COPD コホート研究⁵⁾では、274人の患者のエントリー後、半年ごとの visit において BDR を測定してきた。特に visit 5 以降では、salbutamol (SA) と oxytropium (OX) による BDR を交互に測定しており、本研究では、SA に対する BDR として visit 5, 7 の平均値、OX に対する BDR として visit 6, 8 の平均値を用い、計188人における、BDR と *ADRB2* 遺伝子多型との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

北海道大学「医の倫理委員会」に「慢性閉塞性肺疾患の新たな病型分類の特徴と自然経過の解明に関する研究」として審査を申請し、平成14年12月付けで承認されている。また、すべての患者において、調査開始時に同意説明文章を用いてコホート調査と遺伝子検査の内容を説明し、それぞれ書面で同意を取得した。

C. 研究結果

両薬剤に対する BDR は統計学的に有意に正の

相関を認めるものの ($r=0.36$, $p<0.001$), 一方の薬剤に優位な反応を示す個体が存在することがわかった。Arg16Gly 多型と両薬剤の優位性 [Δ FEV1(OX) - Δ FEV1(SA)] との関連を検討したところ, Arg は OX に, Gly は SA に優位性を示した ($0.001 < p < 0.05$)。

D. 考察

本研究の結果は, COPD の治療において, 遺伝学的背景の観点からも, 両薬剤の併用効果の意義を示唆する結果と考えられた。

E. 結論

ADRB2 遺伝子多型は, β_2 刺激薬と抗コリン薬に対する反応の優位性を規定する因子の一つであると考えられた。

謝辞

呼吸器疾患コホート研究所: 足利秀香, 近藤絢子, 高木優子

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ichinose M, Seyama K, Nishimura M, Fukuchi Y, Nagai A, Mishima M, Kubo K: The beta-2 agonist Research and evaluation committee in COPD (BAREC) study group. Additive effects of transdermal tulobuterol to inhaled tiotropium in patients with COPD. *Respir Med* 104(2): 267-274, 2010
 2. Moriyama C, Betsuyaku T, Ito Y, Hamamura I, Hata J, Takahashi H, Nasuhara Y, Nishimura M: Aging enhances susceptibility to cigarette smoke-induced inflammation through bronchiolar chemokines. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 42(3): 304-311, 2010
 3. Shimizu K, Hasegawa M, Makita H, Nasuhara Y, Konno S, Nishimura M: Airflow limitation and airway dimensions assessed per bronchial generation in older asthmatics. *Respir Med*, 104: 1809-1816, 2010
- ##### 2. 学会発表
1. Shimizu K, Hasegawa M, Makita H, Nasuhara Y, Konno S, Nishimura M: Comparison of airway remodeling assessed by three-dimensional computed tomography between bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The 106th American Thoracic Society International Conference, 2010, May, New Orleans
 2. Kambara T, Makita H, Shimizu K, Hasegawa M, Konno S, Nasuhara Y, Nishimura M: Effect of lung volume on airway luminal area assessed by three-dimensional computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The 106th American Thoracic Society International Conference, 2010, May, New Orleans
 3. Makita H, Nagai K, Nasuhara Y, Hasegawa M, Moriyama C, Betsuyaku T, Nishimura M: Annual decline of forced expiratory volume in 1 s (FEV1) over 4 years in COPD based on clinical phenotypes. The 106th American Thoracic Society International Conference, 2010, May, New Orleans
 4. Konno S, Makita H, Hasegawa M, Shimizu K, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Nishimura M: Association of β_2 -adrenoreceptor genotype with bronchodilator responses (BDR) in COPD. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, English Mini-Symposium, 2010年4月, 東京
 5. 清水薫子, 長谷川 大, 牧田比呂仁, 南須原康行, 今野 哲, 西村正治: 臨床安定期の中・高年気管支喘息患者における肺 CT 3次元気道解析でみた気道指標と気流制限との関係. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010年4月, 東京

6. 山本雅史, 今野 哲, 南須原康行, 牧田比呂仁, 西村正治: COPD 患者における 1 秒量の再現性とその影響因子. 第50回日本呼吸器学会学術講演会, 2010年 4 月, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1. Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, et al: β 2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest*, 132: 1485-1492, 2007
2. Park HW, Yang MS, Park CS et al: Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. *Allergy*, 64: 778-783, 2009
3. Umeda N, Yoshikawa T, Kanazawa H, Hirata K, Fujimoto S: Association of β 2-adrenoreceptor genotypes with bronchodilatory effect of tiotropium in COPD. *Respirology*, 13: 346-352, 2008
4. Calverley PMA, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW: for the ISOLDE study investigators. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 58: 659-664, 2003
5. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, et al: Characterization of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 62: 932-937, 2007

[1] 気腫合併肺線維症患者肺における Rtp801 発現からみる

気腫病変と線維化病変の病態形成

[2] 低酸素テントを用いた潜在的呼吸不全症例の検出

研究分担者 海老名 雅 仁

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器病態学講分野准教授

研究要旨

[1] 私たちはこれまでに病理解剖肺組織標本における小葉中心性肺気腫病変を観察し、気腫病変の中心に途絶した肺動脈があること、気腫病変の壁は小葉間隔壁で成り立つこと、そして気道周囲や小葉間隔壁に様々な程度の線維化病変があることを明らかにした。本研究は、喫煙者における肺気腫形成の必須の因子として最近報告された mTOR 抑制因子 Rtp801 の発現を、小葉中心性肺気腫患者肺と気腫合併肺線維症患者肺および非喫煙者の間質性肺炎の肺組織における分布から比較検討した。これらの肺において Rtp801 の発現は肺胞マクロファージ、気道上皮細胞、Ⅱ型肺胞上皮細胞に高発現していると同時に線維化病変周囲にも発現細胞の集簇を認めた。また非喫煙者肺間質性肺炎患者肺における線維化病変においても Rtp801 発現細胞の集簇を観察した。これらの結果は Rtp801 が喫煙にかかわらない線維化病変にも関与している可能性を示している。

[2] 実験的な低酸素環境下において従来の検査法では検出が困難と思われる潜在的な呼吸不全患者を検出することが可能かどうか、またその臨床的特徴を明らかにすることを目的とし、最終的には禁煙の動機づけや早期治療介入に応用する。事前に肺機能検査・心電図等で異常ないことを確認した被検者（非喫煙健常者11名および喫煙健常者16名）に低酸素テント内（ $FiO_2=0.15$ 。これは航空機内および標高 2,500 m の酸素濃度と同等である。）に15分間入ってもらい、経皮的動脈血酸素飽和度（ SpO_2 ）、脈拍数、呼気終末炭酸ガス濃度（ $ET-CO_2$ ）、呼吸数を連続的に測定した。PR と RR は両群で有意な変動は認めなかったが、 SpO_2 は両群において、また $ET-CO_2$ は喫煙群においてのみ有意な低下を示した。 $ET-CO_2$ の低下による影響を考慮し、換気量が正常の場合（ $PaCO_2=40$ torr）と仮定して換算すると、より高度の低酸素血症を来すことが明らかとなった。喫煙指数の多い症例にこの傾向が顕著であった。本研究での低酸素負荷による有害事象は認めていない。長期間の喫煙歴によって肺機能検査で異常が検出できない程度の健常喫煙者においても、低酸素負荷をかけると潜在的な低酸素血症が顕在化してくることが明らかとなった。

[1] 気腫合併肺線維症患者肺における Rtp801 発現からみる気腫病変と線維化病変の病態形成

A. 研究目的

従来、慢性炎症によって肺胞壁が破壊されて肺が拡張する気腫病変と、それとは逆に線維性増殖

を生じて肺が硬縮する線維化病変は、当然相反する機序によるものと予想されてきた。しかし前年度において、剖検肺にて認められた肺気腫病変の詳細な検討から、そのすべてに様々な程度の線維化病変が伴っていることを報告した。このことは、気腫病変も、肺線維症と同様に、喫煙が危険因子であり、肺泡マクロファージと好中球が関与し、IL-8 や TGF- β 1, MMP-9 が病態機序による¹⁾ことを、支持する結果と考えられる。その違いは患者個人の遺伝子背景の差ではないかと誰もが思う。これはまた2005に Cottin らが報告した「気腫合併肺線維症」(combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE)²⁾もまた、この進行した病変とも考えられる。それでは気腫病変と線維化病変をもたらす分岐点は、各個人の肺にあって何に求められるのかという問題が生ずる。本研究は、喫煙者における肺気腫形成の必須の因子として Tuder らのグループが最近報告した mTOR 抑制因子 Rtp801 の発現³⁾を、肺気腫患者肺と気腫合併肺線維症患者肺および非喫煙者の間質性肺炎組織標における免疫組織組織染色をもちいてその産生細胞の分布から比較検討し、気腫病変と線維化病変の病態形成の差を説明しうるものかを検証した。

B. 研究方法

対象患者肺としては、前年度検討した剖検肺にて観察された肺気腫検体、気腫合併肺線維症(剖検肺)、特発性肺線維症患者肺(外科的肺生検および剖検肺)、非喫煙者膠原病関連肺(外科的肺生検)を薄切し、HE、EM 染色に加え、CD34 産生肺泡毛細血管内皮細胞、podoplanin 産生リンパ管内皮細胞を連続切片標本に対する免疫組織染色にて観察した。さらに抗ヒト RTP801 抗体として、① goat anti-human RTP801/REDD1 antibody (Santa Cruz Biotech, sc-46034)、② rabbit anti-human RTP 801 antibody (Santa Cruz Biotech, sc-67051)、③ anti-REDD1 (PROTEINTECH, 10638-AP)、④ anti-DDIT4 (PAB13343, ABNOVA)、⑤

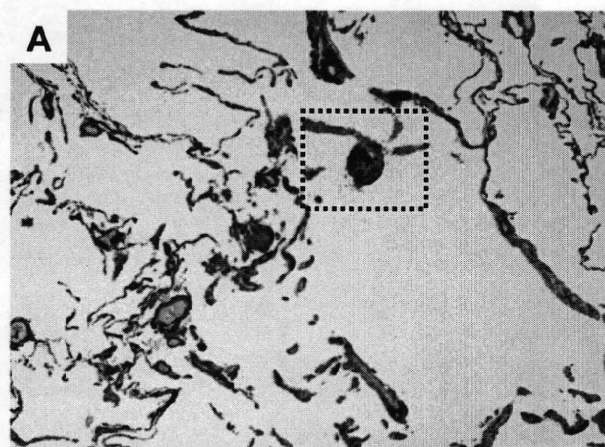
anti-REDD1 (Y054741, Applied Biological Materials Inc)、⑥ anti-REDD1 (ab63059, Abcam)を用いたパイロットスタディを行い、結果的にその選択性と強染性から②と⑥を選択した。

C. 研究結果

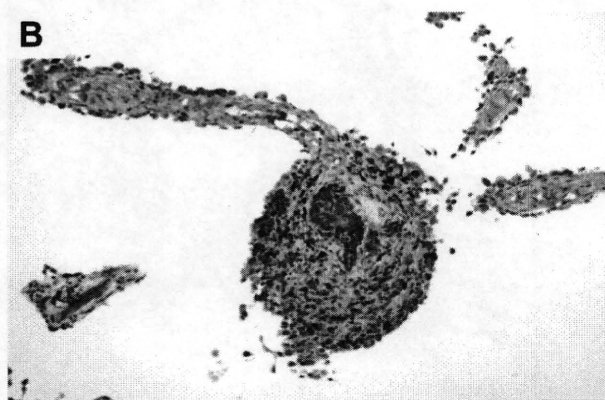
78歳、男性の大動脈瘤患者において観察された典型的な小葉中心性肺気腫の肺病変を図A・Bに示す。ともに DAB 染色で Rtp801 陽性細胞を茶色で示しているのう胞周辺にはまだ正常にちかい肺胞壁が観察される(A, scale bar = 100 μ m)が、のう胞の中心には内腔が閉塞した肺動脈がある(図Aの点線内を拡大して図Bに示す。B, scale bar = 10 μ m)。

図Bにおいて茶色で確認されるのは細胞内に炭粉を沈着している肺泡マクロファージとおそらく

1. 肺気腫病変における分布



図



図