

D 考察

NIV 管理を受けた ARDS 患者は、気管内挿管を避けられる可能性が高かった。入院時 PF 比 150 前後で、PF 比や肺損傷スコアの経時的な変化に有意差があった。NIV 管理のもと好中球エラスターゼ阻害薬の併用治療は入院時 PF 比が 150 以上の軽度および中等度 ARDS 患者の生存率の改善に寄与する可能性があった。

E. 結論

NIV 管理のもと好中球エラスターゼ阻害薬の併用治療は入院時 PF 比が 150 以上の軽度および中等度 ARDS 患者の生存率の改善に寄与する可能性があった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tsushima K, Yokoyama T, Matsumura T, Koizumi T, Kubo K, Tatsumi K, Acute Lung Injury Group in Nagano. The potential efficacy of noninvasive ventilation with administration of a neutrophil elastase inhibitor for acute respiratory distress syndrome. J Crit Care. 2014;29:420-5.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

COPD における胸部 CT で評価した気腫性病変が吸気呼気の気道形態に与える影響に関する研究

研究分担者 寺田 二郎
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 助教

研究要旨

COPD は気腫病変と気道病変で引き起こされる気流閉塞で特徴づけられる疾患である。CT 技術の進歩により気道病変を定量的に評価することが可能になってきており、気道病変と閉塞性換気障害が関係することが明らかになってきた。しかし、気腫性病変の程度が気道病変にどのような影響を与えるかは明らかにされていない。そこで気腫性変化が胸部 CT で評価した吸気呼気での気道形態に与える影響に関して検討した。COPD またはその疑いの患者 91 例に、吸気位及び呼気位で胸部 CT を施行した。右 B1、B5、B8 の 3 本の気管支の 3 次から 5 次気管支の気道内腔面積（airway luminal area ; A_i ）及び全気道断面に対する壁面積の割合（WA% ; wall area %）を測定した。また肺全体における気腫性病変の割合（%LAV ; % Low attenuation volume）を測定した。気腫病変の程度で患者群を分け、気道病変のパラメーターと閉塞性障害の関係を検討した。FEV₁ との相関は非気腫型 COPD 患者では A_i 、WA% とともに吸気及び呼気において閉塞性換気障害と相関が得られた。一方、気腫型 COPD 患者では閉塞性換気障害との相関が認められなかった。加えて、GOLD の病期 I, II 期において、吸気と呼気の A_i の変化率は気腫型 COPD 患者では非気腫型 COPD 患者に比べ、有意に小さかった。気腫型 COPD では気道病変と閉塞性障害が認められず、また呼吸による気道の拡張・収縮の変化が非気腫型 COPD と比較し有意に小さかった。理由として、気腫性病変が末梢の気道周囲の構造に影響を与えたこと、気道に対する肺胞付着部位が気腫により消失したことで気道と肺の相互作用が消失（loss of airway tethering）した事などが考えられた。このことは、MDCT において気道を測定する際は、気腫性病変の影響を念頭に置く必要を示唆する。気腫性病変は気道病変と閉塞性障害の關係に影響を与えることが示唆された。

共同研究者

矢幅美鈴、川田奈緒子、家里憲、松浦有紀子、杉浦俊彦、笠井大、櫻井由子、寺田二郎、坂尾誠一郎、田邊信宏、巽浩一郎

A. 研究目的

COPD は気腫病変と気道病変で引き起こされる気流閉塞で特徴づけられる疾患である。CT 技術の進歩により気道病変を定量的に評価することが可能になってきており、気道病変と閉塞性換気障害が関係することが明らかになってきた。しかし、気腫性病変の程度が気道病変にどのような影響を与えるかは明らかにされていない。そこで気腫性変化が胸部 CT で評価した吸気呼気での気道形態に与える影響に関

して検討した。

B. 研究方法

COPD またはその疑いの患者 91 例に、吸気位及び呼気位で胸部 CT を施行した。右 B1、B5、B8 の 3 本の気管支の 3 次から 5 次気管支の気道内腔面積（airway luminal area ; A_i ）及び全気道断面に対する壁面積の割合（WA% ; wall area %）を測定した。また肺全体における気腫性病変の割合

(%LAV ; % Low attenuation volume) を測定した。気腫病変の程度で患者群を分け、気道病変のパラメーターと閉塞性障害の関係を検討した。

C. 研究結果

FEV₁ との相関は非気腫型 COPD 患者では Ai、WA% ともに吸気及び呼気において閉塞性換気障害と相関が得られた。一方、気腫型 COPD 患者では閉塞性換気障害との相関が認められなかった。加えて、GOLD の病期 I, II 期において、吸気と呼気 の Ai の変化率は気腫型 COPD 患者では非気腫型 COPD 患者に比べ、有意に小さかった。

D 考察

気腫型 COPD では気道病変と閉塞性障害が認められず、また呼吸による気道の拡張・収縮の変化が非気腫型 COPD と比較し有意に小さかった。理由として、気腫性病変が末梢の気道周囲の構造に影響を与えたこと、気道に対する肺胞付着部位が気腫により消失したことで気道と肺の相互作用が消失 (loss of airway tethering) した事などが考えられた。このことは、MDCT において気道を測定する際は、気腫性病変の影響を念頭に置く必要を示唆する。

E. 結論

気腫性病変は気道病変と閉塞性障害の関性に影響を与えることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yahaba M, Kawata N, Iesato K, Matsuura Y, Sugiura T, Kasai H, Sakurai Y, Terada J, Sakao S, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K. The effects of emphysema on airway disease: correlations between multi-detector CT and pulmonary function tests in smokers. Eur J Radiol. 2014; 83:1022-8.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

p38MAPK 活性上昇はマウス COPD モデルにおいて肺気腫を増悪させるに関する研究

研究分担者 巽 浩一郎
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授

研究要旨

COPD の動物モデル作成には 3 ヶ月以上の長期にわたる喫煙暴露が必要とされる。我々は従来より短期間で、マウス COPD (chronic obstructive pulmonary disease) モデル作出を試みるとともに、p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase) シグナルが COPD の病態形成に与える影響について検討を行った。マウス COPD モデル作成については、day0-4、7-11 にタバコ煙溶液と LPS (lipopolysaccharide) を混合したものを気管内投与し、day14-18 にタバコ煙溶液のみを気管内投与した。day28 に組織学的解析を施行し、BALF (bronchoalveolar lavage fluid) を採取した。BALF は炎症関連 308 分子の発現解析が可能な western blot array に供し、解析を行った。陰性対照群は同様のスケジュールで PBS を投与した。さらに、サーファクタント蛋白 C のプロモーター領域を用いて MKK6 constitutive-active を過剰発現させ、特異的な基質である p38 を活性化させたトランスジェニックマウス (C57BL/6J-SP-C/MKK6c.a./TG) を作出し、マウス COPD モデルに供した。C57BL/6J-SP-C/MKK6c.a./TG より得られた検体は同様に組織学的解析と BALF 解析に供した。タバコ煙溶液及び LPS 投与群では、PBS 群と比較し肺胞腔の拡大と肺胞壁の破壊を認めた。さらに、BALF 解析では COPD 発症に関与するとされる、IL-27、KC、MMP-12 の上昇を認めた。また、C57BL/6J-SP-C/MKK6c.a./TG 群では WT 群と比較し気腫化の進展と、各種 molecule の一層の上昇を認めた。我々は従来モデルに比較し、より短期間でマウス COPD モデルを作出することに成功した。また、II 型肺胞上皮細胞における p38 の活性は COPD の病態形成において重要な役割を果たしていること示唆された。

共同研究者

天野寛之、村田知弥、松永博文、田中健介、吉岡健人、小林健、石田純治、深水昭吉、杉山文博、須藤龍彦、木村定雄、粕谷善俊

A. 研究目的

COPD の動物モデル作成には 3 ヶ月以上の長期にわたる喫煙暴露が必要とされる。我々は従来より短期間で、マウス COPD (chronic obstructive pulmonary disease) モデル作出を試みるとともに、p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase) シグナルが COPD の病態形成に与える影響について検討を行った。

B. 研究方法

マウス COPD モデル作成については、day0-4、7-11 にタバコ煙溶液と LPS (lipopolysaccharide) を混合したものを気管内投与し、day14-18 にタバコ煙溶液のみを気管内投与した。day28 に組織学的解析を施行し、BALF (bronchoalveolar lavage fluid) を採取した。BALF は炎症関連 308 分子の発現解析が可能な western blot array に供し、解析を行った。陰性対照群は同様のスケジュールで PBS

を投与した。さらに、サーファクタント蛋白 C のプロモーター領域を用いて MKK6 constitutive-active を過剰発現させ、特異的な基質である p38 を活性化させたトランスジェニックマウス(C57BL/6J-SP-C/MKK6c.a./TG)を作出し、マウス COPD モデルに供した。C57BL/6J-SP-C/MKK6c.a./TG より得られた検体は同様に組織学的解析と BALF 解析に供した。

C. 研究結果

タバコ煙溶液及び LPS 投与群では、PBS 群と比較し肺胸腔の拡大と肺胞壁の破壊を認めた。さらに、BALF 解析では COPD 発症に関与するとされる、IL-27、KC、MMP-12 の上昇を認めた。また、C57BL/6J-SP-C/MKK6c.a./TG 群では WT 群と比較し気腫化の進展と、各種 molecule の一層の上昇を認めた。

D, E. 考察, 結論

我々は従来モデルに比較し、より短期間でマウス COPD モデルを作出することに成功した。また、II 型肺胞上皮細胞における p38 の活性は COPD の病態形成において重要な役割を果たしているとし唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Amano H, Murata K, Matsunaga H, Tanaka K, Yoshioka K, Kobayashi T, Ishida J, Fukamizu A, Sugiyama F, Sudo T, Kimura S, Tatsumi K, Kasuya Y. p38 Mitogen-activated protein kinase accelerates emphysema in mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. J Recept Signal Transduct Res. 2014 Aug;34:299-306.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

LMS 法に基づいた成人日本人のスパイロメトリー基準値に関する研究

研究分担者 巽 浩一郎
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授

研究要旨

誕生年によるコホートの影響、技術的な進歩も影響するので、呼吸機能の基準値は定期的に更新されるべきである。本研究では、成人日本人を対象として、肺活量を含むスパイロメトリー基準値を更新すると共に、既報の基準値との比較を行った。20,341 人の非喫煙健常日本人（17~95 歳、女性 67%）スパイロメトリーデータを日本の 12 施設から集計して、LMS 法により基準値を作成した。LMS 法は、性別、年齢、身長により影響を受ける歪み skewness ($\lambda:L$)、平均 mean ($\mu:M$)、変動係数 coefficient of variation ($\sigma:S$) を組み入れた方法である。さらに、年齢による正常下限値 (lower limits of normal: LLN) を算出した。17~95 歳の範囲で、成人日本人の年齢によるスパイロメトリー基準値を算出した。既報と比較して、新しい一秒量は男性において低値であった。中年者、高齢男性における肺活量と努力肺活量は、既報よりも高値であった。女性における一秒量、肺活量、努力肺活量は、既報よりも高値であった。女性における一秒率 (FEV1/FVC) の LLN は、既往よりも高値であった。高齢者において、努力肺活量は肺活量よりも有意に低値であった。新しい基準値は適切にスパイロメトリーで測定した指標を反映しており、17~95 歳における年齢特異的 LLN は、診断の正確性を改善させる。既報の基準値と比較して、若年者における呼吸機能の年齢による変化をより良く反映していた。高齢者においては、努力肺活量の値は、肺活量の値で置き換えることはできないことが判明した。日本呼吸器学会は、ホームページにおいて、新しい基準値の計算用 Excel file を提示している。性別、年齢、身長を入力すると、基準値および正常下限値が表示されるようにした。

共同研究者 久保田勝、小林弘祐、Philip HQ、大森久光、金澤實、日本呼吸器学会/肺生理専門委員会

A. 研究目的

誕生年によるコホートの影響、技術的な進歩も影響するので、呼吸機能の基準値は定期的に更新されるべきである。本研究では、成人日本人を対象として、肺活量を含むスパイロメトリー基準値を更新すると共に、既報の基準値との比較を行った。

B. 研究方法

20,341 人の非喫煙健常日本人（17~95 歳、女性 67%）スパイロメトリーデータを日本の 12 施設から集計して、LMS 法により基準値を作成した。LMS

法は、性別、年齢、身長により影響を受ける歪み skewness ($\lambda:L$)、平均 mean ($\mu:M$)、変動係数 coefficient of variation ($\sigma:S$) を組み入れた方法である。

C. 研究結果

17~95 歳の範囲で、成人日本人の年齢によるスパイロメトリー基準値を算出した。既報と比較して、新しい一秒量は男性において低値であった。中年者、高齢男性における肺活量と努力肺活量は、既報よりも高値であった。女性における一秒量、肺活量、努

力肺活量は、既報よりも高値であった。女性における一秒率（FEV₁/FVC）のLLNは、既往よりも高値であった。高齢者において、努力肺活量は肺活量よりも有意に低値であった。

D. 考察

新しい基準値は適切にスパイロメトリーで測定した指標を反映しており、17~95歳における年齢特異的LLNは、診断の正確性を改善させる。既報の基準値と比較して、若年者における呼吸機能の年齢による変化をより良く反映していた。高齢者においては、努力肺活量の値は、肺活量の値で置き換えることはできないことが判明した。

E. 結論

日本呼吸器学会は、ホームページにおいて、新しい基準値の計算用 Excel file を提示している。性別、年齢、身長を入力すると、基準値および正常下限値が表示されるようにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kubota M, Kobayashi H, Quanjer PH, Omori H, Tatsumi K, Kanazawa M; Clinical Pulmonary Functions Committee of the Japanese Respiratory Society. Reference values for spirometry, including vital capacity, in Japanese adults calculated with the LMS method and compared with previous values. *Respir Investig.* 2014; 52:242-50.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

マウスにおける肺組織共培養系由来上皮細胞の肺線維症に対する治療効果
に関する研究

研究分担者 巽 浩一郎

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授

研究要旨

内・外因性の幹/前駆細胞の移植治療は肺線維症に対する治療法として期待され、複数の効果が既に報告されている。しかし既存の幹/前駆細胞の調整は必ずしも簡便、効率的ではない。我々は肺線維症に対して治療効果を有する幹/前駆細胞の簡便かつ高率な調整法を確立し、得た細胞の特性を解析した。3-4 週令の C57BL/6J マウスを脱血後、肺を酵素処理により消化し、単一細胞懸濁液を播種・培養し（以下‘mixed culture’）、spheroid 様細胞塊を含む易浮遊性細胞（以下‘mixed culture-derived epithelial cells’, LMDEC）を回収した。そして LMDEC の特性を FACS や免疫染色等を用いて解析し、またブレオマイシン（BLM）誘導性肺線維症モデルマウスに LMDEC を気管内投与しその効果を検討した。LMDEC は安定して $3 \pm 0.2 \times 10^6$ cells/mouse 回収され、多くは免疫染色にて SP-C⁺ であり、肺胞 I 型上皮細胞への分化能を in vitro、in vivo で示した。LMDEC の 84% は、SP-C⁺ であると共に CD44⁺CD45⁺Lineage⁺ を示す細胞群であり、既存の報告にない新たな細胞集団であると思われた。ただし LMDEC の一部（2.4%）は既報の幹細胞である Bronchioalveolar Stem Cell（BASC）に一致するタンパク発現パターンを示すなど、heterogeneous な細胞集団であった。BLM 傷害肺に対して気管内投与された LMDEC は線維化抑制効果を有する事が組織解析にて確認された。また、近年肺固有前駆細胞と認識される肺胞 II 型上皮細胞に発現する CD44 にて選別した LMDEC は選別しない LMDEC と同等の効果を示す一方、幹細胞マーカーの一つとされる Sca1 にて選別した LMDEC は、傷害を軽減したものの肺への好中球浸潤を増悪させるなど、亜集団ごとに異なる効果を示した。また、LMDEC 投与 BLM 傷害肺における気管支肺胞洗浄液中のサイトカインの網羅的検索により、SDF-1/CXCR4 の優位な減少が確認され、LMDEC の線維化抑制機序に SDF-1/CXCR4 連関が関与する事が示唆された。LMDEC はマウス肺より簡便かつ効率よく expansion される SP-C⁺ 細胞集団であり、うち 84% は CD44⁺CD45⁺Lineage⁺ をともに発現する今までに報告ない亜集団を含む。この LMDEC は BLM 誘導性肺線維症モデルに気管内投与することで線維化抑制効果を示す。本研究にてマウス肺より簡便かつ効率よく in vitro expansion された LMDEC は、将来的に肺線維症に対する細胞治療の治療選択肢となり得る可能性を有すると思われた。

共同研究者

田中健介、藤田哲雄、梅澤弘毅、並木香奈、吉岡健人、萩原昌彦、須藤龍彦、木村定雄、粕谷善俊

A. 研究目的

内・外因性の幹/前駆細胞の移植治療は肺線維症に対する治療法として期待され、複数の効果が既に報

告されている。しかし既存の幹/前駆細胞の調整は必ずしも簡便、効率的ではない。我々は肺線維症に対して治療効果を有する幹/前駆細胞の簡便かつ高率

な調整法を確立し、得た細胞の特性を解析した。

B. 研究方法

3-4 週令の C57BL/6J マウスを脱血後、肺を酵素処理により消化し、単一細胞懸濁液を播種・培養し（以下‘mixed culture’）spheroid 様細胞塊を含む易浮遊性細胞（以下‘mixed culture-derived epithelial cells’、LMDEC）を回収した。そして LMDEC の特性を FACS や免疫染色等を用いて解析し、またブレオマイシン（BLM）誘導性肺線維症モデルマウスに LMDEC を気管内投与しその効果を検討した。

C. 研究結果

LMDEC は安定して $3 \pm 0.2 \times 10^6$ cells/mouse 回収され、多くは免疫染色にて SP-C⁺ であり、肺胞 I 型上皮細胞への分化能を in vitro, in vivo で示した。LMDEC の 84% は、SP-C⁺ であると共に CD44⁺ CD45⁺ Lineage⁺ を示す細胞群であり、既存の報告にない新たな細胞集団であると思われた。ただし LMDEC の一部（2.4%）は既報の幹細胞である Bronchioalveolar Stem Cell（BASC）に一致するタンパク発現パターンを示すなど、heterogeneous な細胞集団であった。BLM 傷害肺に対して気管内投与された LMDEC は線維化抑制効果を有する事が組織解析にて確認された。また、近年肺固有前駆細胞と認識される肺胞 II 型上皮細胞に発現する CD44 にて選別した LMDEC は選別しない LMDEC と同等の効果を示す一方、幹細胞マーカーの一つとされる Sca1 にて選別した LMDEC は、傷害を軽減したものの肺への好中球浸潤を増悪させるなど、亜集団ごとに異なる効果を示した。また、LMDEC 投与 BLM 傷害肺における気管支肺胞洗浄液中のサイトカインの網羅的検索により、SDF-1/CXCR4 の優位な減少が確認され、LMDEC の線維化抑制機序に SDF-1/CXCR4 連関が関与する事が示唆された。

D. 考察

LMDEC はマウス肺より簡便かつ効率よく expansion される SP-C⁺ 細胞集団であり、うち

84% は CD44⁺ CD45⁺ Lineage⁺ をともに発現する今までに報告ない亜集団を含む。この LMDEC は BLM 誘導性肺線維症モデルに気管内投与することで線維化抑制効果を示す。

E. 結論

本研究にてマウス肺より簡便かつ効率よく in vitro expansion された LMDEC は、将来的に肺線維症に対する細胞治療の治療選択肢となり得る可能性を有すると思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka K, Fujita T, Umezawa H, Namiki K, Yoshioka K, Hagihara M, Sudo T, Kimura S, Tatsumi K, Kasuya Y. Therapeutic effect of lung mixed culture-derived epithelial cells on lung fibrosis. *Lab Invest.* 2014;94:1247-59.

平成 26 年度 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1. 三嶋 理晃					
Gotoh S, Ito I, Nagasaki T, Yamamoto Y, Konishi S, Korogi Y, Matsumoto H, Muro S, Hirai T, Funato M, Mae S, Toyoda T, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Osafune K, <u>Mishima M.</u>	Generation of alveolar epithelial spheroids via isolated progenitor cells from human pluripotent stem cells	Stem Cell Reports.	3	394-403	2014
Handa T, Okano Y, Nakanishi N, Morisaki T, Morisaki H, <u>Mishima M.</u>	BMPR2 gene mutation in pulmonary arteriovenous malformation and pulmonary hypertension: a case report	Respir Investig.	52	195-8	2014
Marumo S, Hoshino Y, Kiyokawa H, Tanabe N, Sato A, Ogawa E, Muro S, Hirai T, <u>Mishima M.</u>	p38 mitogen-activated protein kinase determines the susceptibility to cigarette smoke-induced emphysema in mice.	BMC Pulm Med.	14	79	2014
Kinose D, Ogawa E, Kudo M, Marumo S, Kiyokawa H, Hoshino Y, Hirai T, Chin K, Muro S, <u>Mishima M.</u>	Association of COPD exacerbation frequency with gene expression of pattern recognition receptors in inflammatory cells in induced sputum.	Clin Respir J.	5-Jun	doi: 10.1111/crj.12171	2014
2. 平井 豊博					
Tanimura K, <u>Hirai T.</u> , Sato S, Hasegawa K, Muro S, Kurosawa H, Mishima M.	Comparison of two devices for respiratory impedance measurement using a forced oscillation technique: basic study using phantom models.	J Physiol Sci.	64	377-82	2014
3. 瀬山 邦明					
Kumasaka T, Hayashi T, Mitani K, Kataoka H, Kikkawa M, Tobino K, Kobayashi E, Gunji Y, Kunogi M, Kurihara M and <u>Seyama K.</u>	Characterization of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: histopathological and morphometric analysis of 229 pulmonary cysts from 50 unrelated patients.	Histopathology.	65	100-110	2014

Suina K, Hayashi T, Mitani K, Suzuki K, Takahashi K, <u>Seiyama K.</u>	What's the role of sirolimus on the treatment of lymphangioleiomyomatosis (LAM)?: Merely tuning up of LAM-associated dysfunctional lymphatic vessels rather than cyto-reduction?	Respir Investig.	52	274-276	2014
Kuriyama S, Morio Y, Toba M, Nagaoka T, Takahashi F, Iwakami S, <u>Seiyama K,</u> Takahashi K.	Genistein attenuates hypoxic pulmonary hypertension via enhanced nitric oxide signaling and the erythropoietin system.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	306	L996-L1005	2014
4. 井上 義一					
Gupta R, Kitaichi M, <u>Inoue Y,</u> Kotloff R, McCormack FX.	Lymphatic manifestations of lymphangioleiomyomatosis.	Lymphology.	47	106-17	2014
5. 陳 和夫					
Tsuboi T, Oga T, Sumi K, Machida K, Ohi M, <u>Chin K.</u>	The importance of controlling PaCO ₂ throughout long-term noninvasive ventilation.	Respir Care.	59	1671-1676	2014
Murase K, Tabara Y, Takahashi Y, Muro S, Yamada R, Setoh K, Kawaguchi T, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Mishima M, Chiba T, <u>Chin K,</u> Matsuda F.	Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population: The Nagahama Study.	Sleep.	37	1809-1815	2014
Harada Y, Chihara Y, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Yoshimura C, Oga T, Nakamura H, Mishima M, <u>Chin K</u> and Japan respiratory failure group.	Obesity hypoventilation syndrome in Japan and independent determinants of arterial carbon dioxide levels.	Respirology.	19	1233-1240	2014
Azuma M, <u>Chin K,</u> Yoshimura C, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Oga T, Wakamura T, Fukuhara S,	Associations among chronic obstructive pulmonary disease and sleep disordered breathing in an urban male working population in Japan.	Respiration.	88	234-243	2014

Mishima M, Kadotani H.					
Tachikawa R, Hamada S, Azuma M, Toyama Y, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Handa T, Oga T, Mishima M, <u>Chin K.</u>	Impact of obstructive sleep apnea on abdominal aortic diameters.	Am J Cardiol.	114	618-623	201 4
Murase K, Hitomi T, Hamada S, Azuma M, Toyama Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Mishima M, <u>Chin K.</u>	The additive impact of periodic limb movements during sleep on inflammation in obstructive sleep apnea patients.	Ann Am Thorac Soc.	11	375-382	201 4
Harada Y, Oga T, Chihara Y, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Aihara K, Tanizawa K, Yoshimura C, Hitomi T, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, <u>Chin K.</u>	Differences in Associations between Visceral Fat Accumulation and Obstructive Sleep Apnea by Sex.	Ann Am Thorac Soc.	11	383-391	201 4
6. 中西 宣文					
Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, Sanda Y, Fukuda T, Yasuda S, Ogawa H, <u>Nakanishi N.</u>	Right Ventricular Reverse Remodeling after Balloon Pulmonary Angioplasty.	Eur Respir J.	43	1394-402	201 4
7. 田邊 信宏					
<u>Tanabe N,</u> Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, Miyaji K, Takamura K, Hayashi S, Hanaoka M, Tatsumi K; Japanese Respiratory	Current trends in the management of pulmonary hypertension associated with respiratory disease in institutions approved by the Japanese Respiratory Society	Respir Investig.	52	167-172	201 4

Society Lung Disease Pulmonary Hypertension Study Group.					
Ozawa K, Funabashi N, <u>Tanabe N</u> , Tatsumi K, Yanagawa N, Kataoka A, Kobayashi Y.	Two dimensional global longitudinal strain of right ventricle using transthoracic echocardiography can detect right ventricular fibrosis confirmed by 320 slice CT in pulmonary hypertension.	Int J Cardiol.	172	e230-3	2014
Kasai H, Sugiura T, <u>Tanabe N</u> , Sakurai Y, Yahaba M, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K	Electrocardiogram-gated 320-slice multidetector computed tomography for the measurement of pulmonary arterial distensibility in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	PLoS One.	9	e111563	2014
8. 西村 正治					
Taniguchi N, Konno S, Isada A, Hatori T, Kimura H, Shimizu K, Maeda Y, Makita H, Hizawa N, <u>Nishimura M</u>	Association of the CAT-262C>T polymorphism with asthma in smokers and the nonemphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease	Ann Allergy Asthma Immunol.	113	31-36	2014
Yoshinaga K, Ohira H, Tsujino I, Oyama-Manabe N, Mielniczuk L, Beanlands RS, Katoh C, Kasai K, Manabe O, Sato T, Fujii S, Ito YM, Tomiyama Y, <u>Nishimura M</u> , Tamaki N.	Attenuated right ventricular energetics evaluated using ¹¹ C-acetate PET in patients with pulmonary hypertension	Eur J Nucl Med Mol Imaging.	41	1240-1250	2014
Suzuki M, Makita H, Ito YM, Nagai K, Konno S, <u>Nishimura M</u> ; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators.	Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study	Eur Respir J.	43	1289-1297	2014

Kambara K, Shimizu K, Makita H, Hasegawa M, Nagai K, Konno S, <u>Nishimura M</u>	Effect of lung volume on airway luminal area assessed by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease	PLoS One.	9	e90040	2014
9. 谷口 博之					
Suzuki A, <u>Taniguchi H</u> , Watanabe N, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, Yokoyama T, Sakamoto K, Nishiyama O, Hasegawa Y	Significance of pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in lung-dominant connective tissue disease	PLoS One	9	e108339	2014
10. 田村 雄一					
Shirai Y, <u>Tamura Y</u> , Yasuoka H, Satoh T, Kuwana M.	IgG4-related disease in pulmonary arterial hypertension on long-term epoprostenol treatment.	Eur Respir J.	43	1516-9	2014
Ishihara T, Hayashi E, Yamamoto S, Kobayashi C, <u>Tamura Y</u> , Sawazaki R, Tamura F, Tahara K, Kasahara T, Ishihara T, Takenaga M, Fukuda K, Mizushima T.	Encapsulation of beraprost sodium in nanoparticles: Analysis of sustained release properties, targeting abilities and pharmacological activities in animal models of pulmonary arterial hypertension.	J Control Release.	197C	97-104	2014
Tsugu T, Murata M, Kawakami T, Yasuda R, Tokuda H, Minakata Y, <u>Tamura Y</u> , Kataoka M, Hayashida K, Tsuruta H, Maekawa Y, Inoue S, Fukuda K.	Significance of echocardiographic assessment for right ventricular function after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic induced pulmonary hypertension.	Am J Cardiol.	115	256-61	2014
Kuno T, <u>Tamura Y</u> , Ono T, Murata M, Kuwana M, Satoh T, Fukuda K.	Recurrent right atrial thrombosis due to Behçet disease.	Can J Cardiol.	30	1250.e1-3	2014
11. 塩谷 隆信					

Komiyama M, Ishiguro T, Yamada O, Morisaki H, Morisaki T.	Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients.	Journal of Human Genetics.	59	37-41	2014
12. 花岡 正幸					
Kitaguchi Y, FujimotoK, <u>Hanaoka M</u> , Honda T,Hotta J, Hirayama J	Pulmonary function impairment in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema with and without airflow obstruction.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.	9	805-811	2014
13. 伊達 洋至					
Chen F, Chin K, Ishii H, Kubo H, Miwa S, Ikeda T, Bando T, <u>Date H</u> .	Continuous carbon dioxide partial pressure monitoring in lung transplant recipients.	Ann Transplant.	19	382-8	2014
14 . 長瀬 隆英					
Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Takami K, <u>Nagase T</u> .	Clinical features of 280 hospitalized patients with lymphangioleiomyomatosis in Japan.	Respirology.	20	160-5	2015
Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Takami K, <u>Nagase T</u> .	Factors affecting mortality following emergency admission for chronic obstructive pulmonary disease.	BMC Pulmonary Medicine.	14	151	2014
Yamauchi Y, Hasegawa W, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Takami K, <u>Nagase T</u> .	Paradoxical association between body mass index and in-hospital mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan.	Int J COPD.	9	1337-46	2014
15. 別役 智子					
Miyazaki M, Nakamura H, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Yoshida S, Tsuduki K, Shirahata T, Takahashi S, Minematsu N, Koh H, Nakamura M, Sakamaki F,	Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores.	Respir Res.	15	13	2014

Terashima T, Sayama K, Jones PW, Asano K, <u>Betsuyaku T</u> ; Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group.					
Nakamura M, Nakamura H, Minematsu N, Chubachi S, Miyazaki M, Yoshida S, Tsuduki K, Shirahata T, Mashimo S, Takahashi S, Nakajima T, Tateno H, Fujishima S, <u>Betsuyaku T</u> .	Plasma cytokine profiles related to smoking-sensitivity and phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease.	Biomarkers.	19	368-77	2014
Chubachi S, Nakamura H, Sasaki M, Haraguchi M, Miyazaki M, Takahashi S, Tanaka K, Funatsu Y, Asano K, <u>Betsuyaku T</u> , Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group.	Research (K-CCR) Group. Polymorphism of LRP5 gene and emphysema severity are associated with osteoporosis in Japanese patients with or at risk for COPD.	Respirology.	20	286-95	2015
Tanaka K, Kamiishi N, Miyata J, Kabata H, Masaki K, Ogura-Tomomatsu H, Tomomatsu K, Suzuki Y, Fukunaga K, Sayama K, <u>Betsuyaku T</u> , Asano K.	Determinants of long-term persistence with tiotropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease.	COPD.	E-pub ahead of print		2014
16. 井上 博雅					
Takenaka Y, Ito T, Noma S, Oyama Y, Yamada S, Kawahara K, <u>Inoue H</u> , Maruyama I.	HMGB1 promotes the development of pulmonary arterial hypertension in rats.	Plos One.	9	e102482	2014

Shirai T, Kawayama T, Nagase H, <u>Inoue H</u> , Sato S, Asano K, Kume H. Early Biomarker for Treatment Study Group, Innovative Asthma Association, Japan.	Exhaled nitric oxide measurement may predict asthma exacerbation after stepping down formoterol /budesonide combination therapy in adult asthma.	J Allergy Ther.	5	173	2014
Matsumoto K, Sekia N, Fukuyama S, Moriwaki A, Kan-o K, Matsunaga Y, Noda N, Yoshida M, Koto H, Takata S, Nakanishi Y, Ykiyohara Y, <u>Inoue H</u> , (on behalf of the Hisayama Pulmonary Physiology Study Group).	Prevalence of asthma with airflow limitation, COPD, and COPD with variable airflow limitation in older subjects in a general Japanese population: The Hisayama Study.	Respiratory Investigation.	53	22-9	2015
Matsumoto K, <u>Inoue H</u> .	Viral infection in asthma and COPD.	Respir Invest.	52	92-100	2014
Watanabe M, Machida K, <u>Inoue H</u> .	A turn on and turn off: BLT1 and BLT2 mechanisms in the lung.	Expert Rev Respir Med.	8	381	2014
17. 佐藤 徹					
Inami T, Kataoka M, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, <u>Satoh T</u> .	A New era of therapeutic strategies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension by two different interventional therapies; pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty.	PLoS One.	9	e94587	2014
Shirai Y, Tamura Y, Yasuoka H, <u>Satoh T</u> , Kuwana M.	IgG4-related disease in pulmonary arterial hypertension on long-term epoprostenol treatment.	Eur Respir J.	43	1516-9	2014
<u>Satoh, T</u> .	Current practice for pulmonary hypertension.	Chinese medical journal.	127	3491	2014

Yanagisawa R, Kataoka M, Inami T, Shimura N, Ishiguro H, Fukuda K, Yoshino H, <u>Satoh T.</u>	Safety and efficacy of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in elderly patients.	Int J Cardiol.	175	285-9	2014
Moriyama K, <u>Satoh T.</u> , Motoyasu A, Kohyama T, Kotani M, Kanai R, Ando T, Yorozu T.	High-flow nasal cannula therapy in a patient with reperfusion pulmonary edema following percutaneous transluminal pulmonary angioplasty.	Case Rep Pulmonol.	2014	837612	2014
Yanagisawa R, Kataoka M, Inami T, Shimura N, Ishiguro H, Fukuda K, Yoshino H, <u>Satoh T.</u>	Efficacy of 360-degree three-dimensional rotational pulmonary angiography to guide percutaneous transluminal pulmonary angioplasty.	EuroIntervention	9	1483	2014
18. 葛西 隆敏					
<u>Kasai T.</u> , Bradley TD, Friedman O, Logan AG.	Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in patients with uncontrolled hypertension.	J Hypertens.	32	673-680	2014
Kato T, Suda S, <u>Kasai T.</u>	Positive airway pressure therapy for heart failure.	World J Cardiol.	6	1175-1191	2014
Brijbassi M, <u>Kasai T.</u> , Taranto Montemurro L, Bradley TD.	Effect of an anti-supine shirt for treatment of supine-related obstructive sleep apnea.	J Sleep Disord Ther.	3	174	2014
<u>Kasai T.</u> , Motwani SS, Elias RM, Yanagisawa N, Spiller N, Paul N, Bradley TD.	Influence of rostral fluid shift on upper airway size and mucosal water content.	J Clin Sleep Med.	10	1069-1074	2014
Yadollahi A, Gabriel JM, White LH, Taranto Montemurro L, <u>Kasai T.</u> , Bradley TD.	A randomized, double cross-over study to investigate the influence of saline infusion on sleep apnea severity in men.	Sleep.	37	1699-1705.	2014
Taranto Montemurro L, Floras JF, Picton P, <u>Kasai T.</u> , Alshaer H, Gabriel JM, Bradley TD.	Relationship of heart rate variability to sleepiness in patients with obstructive sleep apnea with and without heart failure.	J Clin Sleep Med.	10	271-276	2014
Taranto Montemurro L, <u>Kasai T.</u>	The upper airway in sleep disordered-breathing.	Minerva Med.	105	25-40	2014

Inoshita A, <u>Kasai T</u> , Takahashi M, Inoshita H, Kasagi S, Kawana F, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Narui K, Ikeda K.	Craniofacial anatomical risk factors in men with obstructive sleep apnea and heart failure: a pilot study.	Sleep Breath.	18	439-445	2014
Ohmura T, Iwama Y, <u>Kasai T</u> , Kato T, Suda S, Takagi A, Daida H.	Impact of pre-discharge nocturnal pulse oximetry (sleep-disordered breathing) on post-discharge clinical outcomes in hospitalized patients with left ventricular systolic dysfunction after acute decompensated heart failure.	Am J Cardiol.	113	697-700	2014
White LH, Motwani S, <u>Kasai T</u> , Yumino D, Amirthalingam V, Bradley TD.	Effect of rostral fluid shift on pharyngeal resistance in men with and without obstructive sleep apnea.	Respir Physiol Neurobiol.	192	17-22	2014
19. 木村 弘					
Yoshikawa M, Yamauchi M, Fujita Y, Koyama N, Fukuoka A, Tamaki S, Yamamoto Y, Tomoda K, <u>Kimura H</u> .	The impact of obstructive sleep apnea and nasal CPAP on circulating adiponectin levels.	Lung.	192	289-295	2014
Yoshikawa M, Fujita Y, Yamamoto Y, Yamauchi M, Tomoda K, Koyama N, <u>Kimura H</u> .	Mini Nutritional Assessment Short-form predicts exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Respirology.	19	1198-1203	2014
Yamamoto Y, Yoshikawa M, Tomoda K, Fujita Y, Yamauchi M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, <u>Kimura H</u> .	Distribution of bone mineral content is associated with body weight and exercise capacity in patients with COPD.	Respiration.	87	158-164	2014
Tomoda K, Kubo K, Hino K, Kondoh Y, Nishi Y, Koyama N, Yamamoto Y, Yoshikawa M, <u>Kimura H</u> .	Branched-chain amino acid-rich diet improves skeletal muscle wasting caused by cigarette smoke in rats.	J Toxicol Sci.	39	331-337	2014
Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, Kumamoto M, Yoshikawa M, Campanaro CK, Loparo KA, Strohl	Effects of environment light during sleep on autonomic functions of heart rate and breathing.	Sleep And Breathing.	18	829-835	2014

KP, <u>Kimura H.</u>					
20. 多田 裕司					
Kuroda F, Tanabe N, Igari H, Sakurai T, Sakao S, <u>Tada Y</u> , Kasahara Y, Tatsumi K.	Nontuberculous mycobacterium diseases and chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Intern Med.	53	2273-79	2014
21. 坂尾 誠一郎					
<u>Sakao S</u> , Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K.	Long-term survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension treated with beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue.	Intern Med.	53	1913-20	2014
Kato F, Tanabe N, Urushibara T, Kasai H, Takeuchi T, Sekine A, Suda R, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, <u>Sakao S</u> , Kasahara Y, Tatsumi K.	Association of plasma fibrinogen and plasminogen with prognosis of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	Circ J.	78	1754-61	2014
Jujo T, <u>Sakao S</u> , Tsukahara M, Kantake S, Maruoka M, Tanabe N, Masuda M, Tatsumi K.	The role of matrix metalloproteinase in the intimal sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from a chronic thromboembolic pulmonary hypertension patient.	PLoS One.	9	e87489	2014
Tsukahara M, <u>Sakao S</u> , Jujo T, Sakurai T, Terada J, Kunii R, Tanabe N, Tatsumi K.	The accuracy and uncertainty of a sheet-type portable monitor as a screening device to identify obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.	Intern Med.	53	1307-13	2014
21. 津島 健司					
<u>Tsushima K</u> , Yokoyama T, Matsumura T, Koizumi T, Kubo K, Tatsumi K. Acute Lung Injury Group in Nagano.	The potential efficacy of noninvasive ventilation with administration of a neutrophil elastase inhibitor for acute respiratory distress syndrome.	J Crit Care.	29	420-5	2014
23. 寺田 二郎					