

呼吸器疾患と肺リモデリング

桑 野 和 善

東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

RESPIRATORY DISEASES AND LUNG REMODELING

Kazuyoshi KUWANO

Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Remodeling is the fundamental process of tissue repair and regeneration after inflammation and injury in tissues and organs. Lung diseases are closely related to aging, in which cellular senescence has important roles in aging processes. In addition to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), other pulmonary diseases are closely associated with aging. Cellular senescence is involved in the carcinogenesis and progression of lung cancer, the susceptibility to and the severity of pulmonary infection, and the refractoriness and severity of bronchial asthma. Lung remodeling is central to the pathophysiology of COPD and IPF. Various stimuli induce lung injury, which results in insufficient repair and remodeling due to complicated interaction of cells of various types. Lung remodeling is regulated by homeostatic mechanisms, including autophagy, cellular senescence, and cell death, and is also affected by genomes, epigenomes, and aging. When homeostasis is not maintained, various lung diseases can develop. In COPD and IPF, insufficient autophagy and dysregulated senescence are detected and lead to tissue destruction and fibrosis through remodeling processes. Development of novel therapy targeting dysregulated senescence and homeostasis could be an effective strategy against devastating lung diseases, such as COPD and IPF.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2023;138:43-9)

Key words : remodeling, chronic obstructive lung diseases (COPD), idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), senescence, autophagy

I. 鹿児島大学から九州大学へ

リモデリングとは、改修といった意味のリノベーションと同義であるが、生体の臓器における、炎症や損傷後の修復、再生を意味する。臨床医として働く中で、臨床の限界を感じて挑戦したのがリモデリングであった。私のこれまでの歩みを簡単に紹介すると、福岡県の久留米大学附設高校を卒業後、鹿児島大学医学部に入学。大学ではほぼ勉強せず、昼はラグビー、夜は焼酎の日々に明け暮れ、とても平和な日々を送っていた。今振り返ると、もう少し、特に基礎医学を勉強していればよかったと思うが、あとのまつりである。大学卒業後に九州大学呼吸器科に入局した。それは、医局長からの1通の葉書に、ちょっと覗いてみらんねーと書かれており、ちょっと顔を出したところ

そのまま入局となったのである。その医局長松葉健一先生のご指導で、The diagnosis of mild emphysema. Correlation of computed tomography and pathology scores. Am Rev Respir Dis. 1990 (CTによる肺気腫の早期診断) という論文¹⁾で学位を取得し、その縁で、カナダのバンクーバー、セントポール病院のJames C. Hogg先生の所へ留学した。そのころは、研究とは言っても目に見える画像や病理が一番信頼できると考えていた。

1989年から1991年の3年間、バンクーバーでの生活は、私生活では娘も2人授かり、研究も楽しく、最高に充実した生活であった。Hogg先生とともに直接指導していただいた分子生物学者のShizu Hayashi先生には、研究ばかりでなく、夕食に招かれるなど大変お世話になった。研究は、アデノウイルス感染と呼吸器疾患がテーマで、そ

の頃は最先端の技術であったPCR三昧の生活を送り、一方で、COPDや喘息の気道の形態計測を行った²⁾³⁾。ただ、留学前から、間質性肺炎に興味を持っていた。それは、間質性肺炎は、呼吸器疾患の中では、肺癌と肺炎の次に死亡数が多い疾患であり、特に、間質性肺炎の急性増悪は、あっという間に亡くなる患者さんが少なくない。実際に医師として手も足も出ない無力感を何度も経験し、いつかは自分自身で治療法を見つけたいと思い、間質性肺炎の論文にはよく目を通していった。間質性肺炎の予後が悪い症例では、肺構造の破壊から線維化へと進む、すなわちリモデリングがその死因となるのである。

カナダより帰国後、その当時、教授になられたばかりの原信之先生に、九州大学へ呼び戻され、間質性肺炎の研究室を任されたのは、非常に幸運であった。研究を始めるにあたり、あらゆる間質性肺炎に関する論文を読みあさったが、その中で、肺気腫と肺線維症は、共通した病態が多いにもかかわらずフェノタイプがなぜ異なるか、ということに興味を持った。1982年のScienceの論文⁴⁾には、肺傷害後に肺線維化を起こすモデルにおいて、コラーゲン産生を抑制する薬剤を投与すると肺気腫になるという内容が示されており、損傷から修復に至る過程、即ちリモデリングの中に治療法開発のヒントがあると考えた。

九州大学で研究室を立ち上げて4年目、間質性肺炎の病態は上皮細胞のDNA傷害に始まり、細胞死即ちアポトーシスが損傷そのものであるとし

た論文⁵⁾が研究のスタートとなり、多くの国際学会へも招待された。DNA損傷、アポトーシスのマーカーとしたのが、p53, p21, TUNEL染色であるが、これは細胞老化やネクローシスも混在していたと思われ、現在、細胞老化が間質性肺炎や肺線維症の病態において注目されていることを考えると大変興味深い。そしてアポトーシスのトリガーは、FasリガンドやTGF- β 、活性酸素などであり、ミトコンドリアやカスパーゼを介して細胞死が実行されるといった結果を得たのである^{6)~10)}。慈恵に来るまでの研究をまとめると、以下のようになる。様々な刺激によって、肺損傷が生じ、複雑な細胞間相互作用の結果、修復異常即ちリモデリングが生じる。それは、ゲノムやエピゲノムそして加齢によって影響を受け、その結果、様々な呼吸器疾患が発症すると考えた。これらリモデリングの過程に対して、恒常性維持機構が働くわけだが、その機序の一端が、オートファジー、細胞老化、細胞死であろうと考えたのである (Fig. 1)。

II. 九州大学から慈恵医大へ

2007年に、東京慈恵会医科大学呼吸器内科講座の設立に伴って、初代講座担当教授として赴任した。呼吸器内科に人が少ないのに驚いたが、何とかしなくてはならない。その時にいたスタッフである、斎藤（桂）先生、河石先生、沼田先生、木下先生、弓野先生、藤井先生は、外来に、病棟に、一人一人が数人分の働きをして医局を支えて

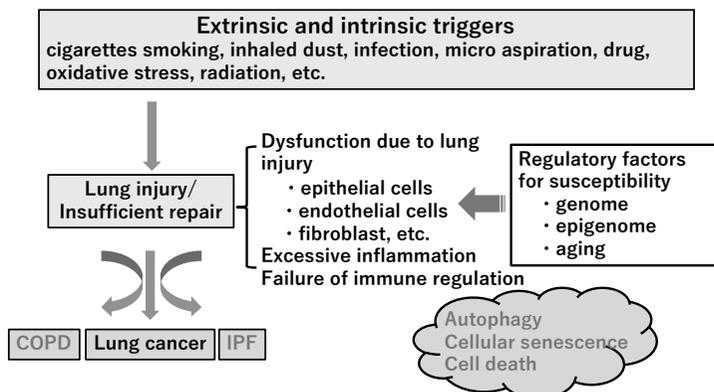


Fig.1. Lung injury and insufficient repair lead to pathogenic remodeling

Various stimuli induce lung injury, which results in insufficient repair and remodeling due to complicated interaction of various kinds of cells. These lung remodeling was affected by genome, epigenome and aging, and leads to various lung diseases. The remodeling process was regulated by homeostasis including autophagy, cellular senescence, and cell death.

くれた。その働きがあってこそ、毎年新人が入局してくれる土台を作ってくれたのである。ただ、診療は成り立っても、教育や研究も講座の基盤である。そのために、まず絶対的に少ないマンパワーを獲得するために、全国の知り合いを頼り、助っ人を探した。九州大学から野元先生、濱田先生、富山大学から荒屋先生（現講座担当教授）、東北大学より現在秋田大学の教授となった中山先生、すこし遅れて九州大学から金子先生が来てくれた。さらに、熊本大学から佐藤先生、九州大学から坪内先生が大学院生として来てくれた。皆さん、臨床はもちろん研究にもおおいに活躍してくれ、現在の呼吸器内科の土台を築いてくれたのである。

講座の基本方針は重要である。講座の根幹は臨床と研究を通じての人材育成であると考えた。臨床を学び専門医を取得し、疾患の分子機構を理解し、分子標的治療、遺伝子治療、細胞治療や再生治療など、先端医療を理解かつ実行できる医師、いわゆる physician scientist を育成することを目標とした。こうした方針が功を奏して今がある。2007年当初の医局員数では、4病院の呼吸器内科の維持は困難であった。葛飾医療センターと柏病院には、スタッフが1-2名しかいないため入院患者は受け入れられず、第三病院は50床余り、本院は35床ほどを維持することで精いっぱい、外来や入院の制限はしょっちゅうであった。しかし現在では、医局員が2007年の20名そこそこから約90名まで増え、定数を賄えるようになった。葛飾と柏もそれぞれ6-8名ほどの常勤医によって30床ほどのベッドを維持できるようになった。

最初の基本方針は間違っていなかったのである。

研究には研究資金が必要である。公的研究費は、最初のころは2-3件の科研費のみであったが、ここ5年ほどは、科研費も10件を超え、AMEDの取得も継続できるようになった。学会発表を含めた業績は、2008年は年間10件ほどから今は140件ほどにまで増加した。原著論文もほとんどない状態から、今は年間30-40報へと増加した。学位取得者も順調に増加し、30名を超えるまでになった。そして、4年前によく同門会設立に至り、約150名の同門会員数である。同門会設立により、講座として、医局を卒業した同門会員と協力しつつ、呼吸器内科の発展を望める体制が出来上がったといえる。

III. 細胞老化とオートファジー

本講義のテーマであるリモデリング、それは様々な疾患における病態そのものである。リモデリングを正常化するには生体の恒常性維持機構を利用することが重要と考え、細胞死、細胞老化とオートファジーを切り口とした。それは、呼吸器疾患が、慢性閉塞性肺疾患（COPD）や特発性肺線維症（IPF）をはじめとして、細胞老化と関連しているからである。肺癌においては、細胞老化やオートファジーは発がんを抑制する働きを持っている。感染症では、易感染性や重症化に関連する。また、気管支喘息においては、喘息による死亡例、重症例の多くが高齢者である（Fig. 2）。日本は世界一の長寿国だが、日常生活が支障なく過

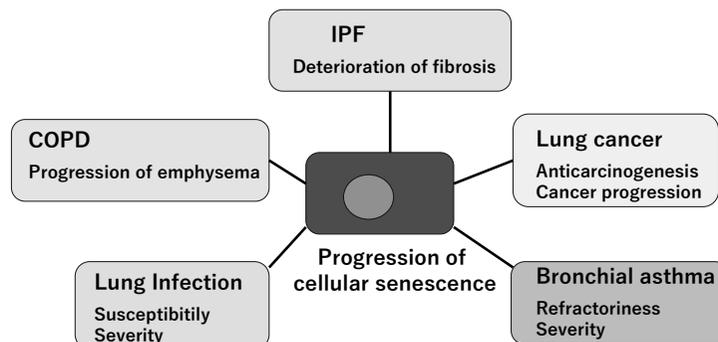


Fig.2. Respiratory diseases and cellular senescence

Respiratory diseases are closely related to aging. As well as COPD and IPF, progression of cellular senescence is involved in carcinogenesis and progression of lung cancer, susceptibility and severity of pulmonary infection, and refractoriness and severity of bronchial asthma.

ごせる健康寿命との差が男性で9年、女性で13年あり、この間は、生活の質が低下することになる。ところで、長寿の動物は、いずれも平均寿命と健康寿命との差が少なく、死ぬ直前まで元気で、臓器を調べても加齢に伴う変化がないことが知られている。例えば、ハダカデバネズミの寿命は30年と、通常のマウスと比較してはるかに長寿である。北極クジラ、ムカシトカゲ、ゾウガメなど100ないし200年も生きる動物もいる。このような健康寿命のカギを握る長寿遺伝子の探索が盛んにおこなわれた結果、老化の特徴というもの明らかにってきた。

老化の特徴は、DNA不安定性、テロメア短縮、エピゲノム異常、蛋白恒常性喪失といった損傷、栄養感知不良、ミトコンドリア機能不全、老化細胞の蓄積といった損傷に対する反応、そして幹細胞の枯渇、細胞間情報伝達異常による不可逆的機能不全に至ることと考えられている¹¹⁾。中でも細胞老化は老化の特徴の中で最たるものであり、オートファジーは、様々な老化の特徴を制御する機構である。細胞老化とは、細胞がある程度分裂すると、それ以上分裂しなくなる現象として発見されたが、DNA障害や、酸化ストレスなどによっても誘導される。老化細胞では、p21やp16が高発現し、SA-β-GAL陽性を特徴とする。機能的には、細胞周期は停止し、アポトーシス抵抗性や細胞老化に関連した分泌現象senescence associated

secretory phenotype (SASP) が、重要な役割を果たす (Fig. 3)。SASPは、老化細胞の機能の中心であるが、良い作用と悪い作用がある。良い点は、胚発生時の器官形成、創傷治癒・再生、発がんの抑制などがあり、これは免疫細胞による老化細胞の速やかな除去を前提とした生理的な作用である。しかし、速やかに老化細胞が除去されずに蓄積し、慢性的にSASP過剰状態になると、組織機能不全、慢性炎症、老化関連疾患の進展、発がん促進に至る。オートファジーは細胞内恒常性維持のための、重要な細胞内分解機構である。傷害蛋白や小器官の分解、細胞内恒常性の維持を介して、炎症、細胞死、細胞老化、発がんの制御といった重要な役割を持つ。

IV. COPD, IPFと細胞老化, オートファジー

呼吸器疾患には、加齢性疾患が多く、COPDとIPFが代表である。COPD、IPFの有病率、死亡率は高齢者と若年者では大きな差がある。すなわち加齢がCOPDやIPFの病態と密接に関わっている。そこで細胞老化やオートファジーとの関連性に着目した。COPDの気道上皮では、細胞老化が亢進し、オートファジーの活性低下が認められる。その結果としての損傷ミトコンドリアの蓄積、過剰な活性酸素産生による細胞老化亢進が病態に関与していることを見出した¹²⁾⁻¹⁸⁾。IPFの肺上皮細胞

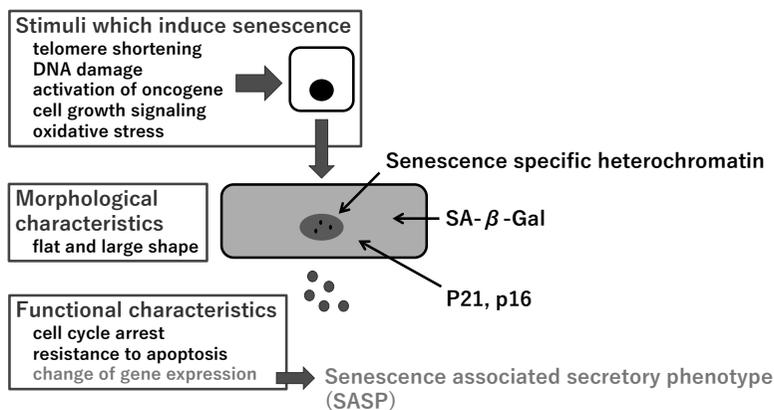


Fig.3. Cellular senescence

Cellular senescence was firstly found to be a phenomenon in which cell cannot divide any more after cell divided certain times. Recently, it has been verified that DND damage, oxidative stress, activation of oncogene, and cell growth signaling, etc. can also induce cellular senescence. Senescent cells represent flat and large shape, highly express p21 and p16, and are positive for SA-β-Gal staining. Functionally, senescent cells stop cell cycle, become resistant against cell death, and secrete various cellular contents which is called "senescence associated secretory phenotype (SASP)".

では、細胞老化が亢進し、オートファジーの活性低下が認められた。その結果として損傷ミトコンドリアの蓄積、過剰な活性酸素の産生、細胞老化亢進が病態に関与していることを見出した^{19) -25)}。ただ、COPDと異なり、線維芽細胞におけるオートファジー低下と、老化した上皮からのSASPは、線維化を促進した。これらの基礎および臨床研究は、国内外で評価され、毎年、呼吸器学会や医師会で数多くの受賞をうけた。その中でも、2021年の呼吸器学会では、学会最高賞である熊谷賞を荒屋潤教授が、若手奨励賞を藤田雄講師（東京慈恵会医科大学エクソソーム医学研究センター センター長）が受賞するなど、重要な賞を独占する榮譽にあずかった。研究面では集大成と言えるが、これらの成果は、教室をあげて人材育成を目指した成果である。

V. オートファジーや細胞老化を標的とした治療

細胞老化とオートファジーを標的とする治療法の開発については、これまで、健康長寿を目指す方法として最も根柢のあるカロリー制限のほか、サーチュイン活性化物質や、糖尿病薬として頻用されるメトフォルミン、mTOR阻害薬ラパマイシン、ポリアミンの一つであるスペルミジンなど、様々な細胞内シグナルを標的とする治療が考えられているが、最終的には、オートファジーを活性化し、細胞老化を抑制することによって長寿をもたらすと考えられている。まず、カロリー制限の効果は、広範な生物種で認められる。通常の食餌を与えられたサルでは、背は曲がり、毛並みも悪くなるが、カロリー制限したサルは毛並みもよく視線も若々しくなる。レスベラトロールは、赤ワインなどに含まれるポリフェノール化合物であるが、高カロリー食マウスの寿命はレスベラトロールの投与で延長するが、ヒトでは現在のところ効果は不明である。糖尿病薬であるメトフォルミンは、AMPKを活性化することでmTORを阻害し、オートファジーを活性化するため、抗老化作用が期待されている薬剤である。実際に、マウス喫煙暴露モデルでメトフォルミン投与はAMPK活性化を介して、肺の炎症、気腫化を抑制することが

示されている。また、我々は、メトフォルミンはAMPK活性化によって肺線維症モデルを抑制することを報告した。ただ、すでに広く使用されている薬剤であるので、COPDやIPFに対する適応拡大は困難と思われる。

最近、寿命を延長する治療として注目されているのは、老化細胞を除去する治療である。老化細胞では、しばしばBCL-2familyなどのアポトーシス抑制因子が高発現しているが、これらを阻害することによって、老化細胞にアポトーシスを誘導し、老化関連疾患を抑制しようという治療が多く検討されている。また、TK阻害剤のDasatinibとPI3K阻害剤のケルセチン併用は、老化細胞における生存シグナルを抑制し、アポトーシスを誘導する老化細胞除去療法である。たとえば、COPDモデルでは、老化細胞の除去によって肺気腫が抑制される。また、肺線維症については、上皮特異的に細胞老化抑制因子のノックダウンによって、肺線維症が自然発生する。逆に、老化細胞を除去すると線維化が抑制される。実際に老化細胞を除去する薬剤を肺線維症患者に投与し安全性を見た臨床試験が報告されている。ただ老化細胞は生理的な作用も多く持っているため、一概に除去することが人の疾患において果たして良いことばかりかどうかは疑問が残る。

そこで我々は、オートファジーの中心的な転写調節因子であるTFEB (transcription factor EB) に着目した。TFEBはオートファジーの重要な段階を調節する転写因子である。そして気道上皮細胞において、TFEBの発現を亢進し、オートファジーを活性化する薬剤Xを発見した。この薬剤Xを6カ月間喫煙暴露マウスに摂取させると、外見でも明らかに薬剤X投与群で、背骨が曲がらず、毛並みがよく、老化が抑制されたように見える。また、肺組織では、肺気腫形成が明らかに抑制されていた。我々は、この薬剤Xは、COPDの治療薬になると考え、特許申請し製薬会社と共同で臨床試験を計画している。

VI. エクソソームを用いた恒常性維持機構の回復

もう一つの新規治療を紹介する。様々な細胞か

ら放出されるエクソソームは組織の恒常性維持に重要な役割を果たしている。エクソソームは、タンパク質や核酸を内包し、恒常性を維持する細胞間情報伝達因子として注目されている。しかし、COPDやIPFでは、過剰な細胞死、細胞老化など、肺恒常性の破綻に伴うリモデリングが病態を形成していると考えられる。そこで我々は、正常な気道上皮から分泌されるエクソソームを疾患肺に投与することによって、細胞老化やオートファジーを標的に肺の恒常性を回復させることで、リモデリングを改善できないか試みた。プレオマイシン肺線維症マウスにおいては、正常気道上皮由来エクソソーム吸入によって、肺細胞の老化、肺の炎症・線維化が抑制された。注目すべきは、間葉系幹細胞由来のエクソソームよりも有意に、肺線維化を抑制したことである (24-26)。我々は、藤田講師を代表とするエクソソーム創薬産学連携講座を立ち上げ、IPF、COPDをはじめとする難治性肺疾患に対する新規治療法の開発を行っている。まず、IPFに対する正常気道上皮細胞由来のエクソソーム吸入による first-in-human 試験を準備中である。

VII. 人材育成こそ講座運営の根幹

本講演を終わるにあたり、人材育成こそ講座運営の根幹であると強調したい。そのためには、臨床と研究を両輪とする必要がある。臨床は、臨床に強い医師を育てること、すなわち、内科全般の病態に対処でき、救急も含めた生死に関わる疾患に対処できること、そのうえで、呼吸器内科医として必須の診断と治療を習得した医師を育成することである。研究面では、世界レベルの研究力を達成すること、そのためには、研究に必要な競争的資金を獲得できる強い研究グループの構築、新規研究手法導入による先端的研究を促進し、他施設との共同研究により特許取得と臨床応用を実現することである。それが、臨床を学び、疾患の分子機構を理解し、先端医療を理解かつ実行できる医師、すなわちサイエンスマインドを持つ全人的医療が実践できる臨床医の育成につながると思う。多くの Physical scientist が、生き生きとして臨床と研究に携わる講座こそ理想的な講座である。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :
本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Kuwano K, Matsuba K, Ikeda T, Murakami J, Araki A, Nishitani H, et al. The diagnosis of mild emphysema -Correlation of computed tomography and pathology scores-. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141: 169-78.
- 2) Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K, Keunecke H, Jeffries WA, Hogg JC. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146: 177-84.
- 3) Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148: 1220-5.
- 4) Niewoehner DE, Hoidal JR. Lung fibrosis and emphysema: divergent responses to a common injury? *Science.* 1982; 217: 359-60.
- 5) Kuwano K, Kunitake R, Kawasaki M, Nomoto Y, Hagimoto N, Nakanishi Y, et al. P21Waf1/Cip1/Sd1 and p53 expression in association with DNA strand breaks in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 477-83.
- 6) Hagimoto N, Kuwano K, Miyazaki H, Kunitake R, Fujita M, Kawasaki M, et al. Induction of apoptosis and pulmonary fibrosis in mice in response to ligation of Fas antigen. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997; 17: 272-8.
- 7) Kuwano K, Miyazaki H, Hagimoto N, Kawasaki M, Fujita M, Kunitake R, et al. The involvement of Fas-Fas ligand pathway in fibrosing lung diseases. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999; 20: 53-60.
- 8) Kuwano K, Hagimoto N, Kawasaki M, Yatomi T, Nakamura N, Nagata S, et al. Essential roles of the Fas-Fas ligand pathway in the development of pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* 1999; 104: 13-9.
- 9) Hagimoto N, Kuwano K, Inoshima I, Yoshimi M, Nakamura N, Fujita M, et al. Transforming growth factor -beta 1 as an enhancer of Fas-mediated apoptosis of lung epithelial cells. *J Immunol.* 2002; 168: 6470-8.
- 10) Kuwano K, Hagimoto N, Maeyama T, Fujita M, Yoshimi M, Inoshima I, et al. Mitochondria-mediated apoptosis of lung epithelial cells in idiopathic interstitial pneumonias. *Lab Invest.* 2002; 82: 1695-706.
- 11) López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013; 153: 1194-217.
- 12) Fujii S, Hara H, Araya J, Takasaka N, Kojima J, Ito S, et al

- Insufficient autophagic clearance promotes bronchial epithelial cell senescence in chronic obstructive pulmonary disease. *Oncimmunology*. 2012; 1: 630–41.
- 13) Hara H, Araya J, Ito S, Kobayashi K, Takasaka N, Yoshii Y, et al. Mitochondrial fragmentation in cigarette smoke-induced bronchial epithelial cell senescence. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013; 305: L737–46.
 - 14) Takasaka N, Araya J, Hara H, Ito S, Kobayashi K, Kurita Y, et al. Autophagy induction by SIRT6 through attenuation of insulin-like growth factor signaling is involved in the regulation of human bronchial epithelial cell senescence. *J Immunol*. 2014; 192: 958–68.
 - 15) Ito S, Araya J, Kurita Y, Kobayashi K, Takasaka N, Yoshida M, et al. PARK2-mediated mitophagy is involved in regulation of HBEC senescence in COPD pathogenesis. *Autophagy*. 2015; 11: 547–59.
 - 16) Fujita Y, Araya J, Ito S, Kobayashi K, Kosaka N, Yoshioka Y, et al. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis. *J Extracell Vesicles*. 2015; 4: 28388.
 - 17) Araya J, Tsubouchi K, Sato N, Ito S, Minagawa S, Hara H, et al. PRKN-regulated mitophagy and cellular senescence during COPD pathogenesis. *Autophagy*. 2019; 15: 510–26.
 - 18) Yoshida M, Minagawa S, Araya J, Sakamoto T, Hara H, Tsubouchi K, et al. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis. *Nat Commun*. 2019; 10: 3145.
 - 19) Araya J, Kojima J, Takasaka N, Ito S, Fujii S, Hara H, et al. Insufficient autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013; 304: L56–69.
 - 20) Kobayashi K, Araya J, Minagawa S, Hara H, Saito N, Kadota T, et al. Involvement of PARK2-mediated mitophagy in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis. *J Immunol*. 2016; 197: 504–16.
 - 21) Tsubouchi K, Araya J, Minagawa S, Hara H, Ichikawa A, Saito N, et al. Azithromycin attenuates myofibroblast differentiation and lung fibrosis development through proteasomal degradation of NOX4. *Autophagy*. 2017; 13: 1420–34.
 - 22) Tsubouchi K, Araya J, Yoshida M, Sakamoto T, Koumura T, Minagawa S, et al. Involvement of GPx4-Regulated Lipid Peroxidation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis. *J Immunol*. 2019; 203: 2076–87.
 - 23) Kadota T, Yoshioka Y, Fujita Y, Araya J, Minagawa S, Hara H, et al. Extracellular vesicles from fibroblasts induce epithelial-cell senescence in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020; 63: 623–36.
 - 24) Kadota T, Fujita Y, Araya J, Watanabe N, Fujimoto S, Kawamoto H, et al. Human bronchial epithelial cell-derived extracellular vesicle therapy for pulmonary fibrosis via inhibition of TGF- β -WNT crosstalk. *J Extracell Vesicles*. 2021; 10: e12124.
 - 25) Araya J, Saito N, Hosaka Y, Ichikawa A, Kadota T, Fujita Y, et al. Impaired TRIM16-mediated lysophagy in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. *J Immunol*. 2021; 207: 65–76.