

呼 吸 器 内 科

教 授：桑野 和善	呼吸器病学
教 授：児島 章	呼吸器病学
准教授：中山 勝敏	呼吸器病学
准教授：荒屋 潤	呼吸器病学
講 師：高木 正道	呼吸器病学
講 師：沼田 尊功	呼吸器病学
講 師：原 弘道	呼吸器病学

教育・研究概要

I. 教育

かつて結核蔓延の時代は、肺結核の減少とともに、肺生理学の全盛の時代へと変わり、主要な呼吸器疾患が、肺生理学を基盤として、疾患の病態が解明されてきた。その後、感染症、肺癌、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質性肺炎といった様々な主要な呼吸器疾患の病態解明が、遺伝学、生化学、分子生物学の進歩によって、飛躍的に進歩した。高齢化社会の到来に伴い、加齢がその病態に深く関与する呼吸器疾患は、人類が取り組むべきもっとも重要な課題になることが予想される。実際に、WHOの報告によれば、2030年には、これらの疾患のうち、COPD、肺炎、肺癌が、全世界における死亡原因のトップ5に入ることが予測されている。

呼吸器疾患は多彩であり、その多くが高齢化とともに急増しているため、その病態解明と根治的な治療を確立するためには、これまで以上のマンパワーが必要である。呼吸器疾患の病態を理解するには、腫瘍学、感染症学、免疫学、分子生物学など基礎医学の面からみても広い知識と理解力が必要である。さらに、最終的な目的である画期的な治療法の開発のためには、病態と臨床をよく理解した上で、新たなアイデアを持った研究が必要である。若手の医師が将来の呼吸器病学を担ことができるように成長するには、実力ある指導医が、若手を育てる意思を持って教育する必要がある。

当科のカリキュラムは、内科認定医の取得に始まり、呼吸器専門医から呼吸器指導医資格取得できる指導体制と研修システムを確立している。呼吸器疾患は、直接生死に関わる領域であり、気管支鏡、胸腔ドレナージ、人工呼吸器など体得すべき専門的技術も多い。また、腫瘍学、免疫学、生理学、生化学、分子生物学など基礎知識の習得と、肺癌、アレルギー疾患、COPD、間質性肺炎、感染症などの専門各分野のいずれかのエキスパートとなるために、それぞ

れの分野の学会の専門医取得はもちろん、大学院、留学などによる研究を奨励している。当科の教育目標は、臨床と研究を通じて、幅広く内科学を習得し、呼吸器内科学を専門とする実力ある内科医を育成することで社会に貢献することを目標としている。

学生、研修医、レジデント、スタッフ一体となった新入院・退院患者症例のカンファレンスは、毎週2～3時間をかけて行い、症例プレゼンテーションは、主に学生と研修医が行い、容赦のない質問が指導医よりなされることがよい修練となっている。日々臨床より得た疑問を自分で解決するだけの時間があればもっと自己研鑽による成長が期待できる。回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、放射線科、呼吸器外科合同のカンファレンスは、実際の症例をもとに、専門的思考と診断力を磨くチャンスである。著名な講演者を迎えての講演会は、本院、分院含めて出席する年4回の定期的な講演会であり、その他にも、新薬や新たな医学の話題に沿ってのUp to Dateの研究会を頻回に開催しており、最新の臨床及び研究を学ぶことができる。

II. 研究

1. 基礎研究

呼吸器疾患の病態を解明し、新たな治療法を開発するために、基礎研究は欠くことのできない重要な領域である。当科における基礎研究のテーマは、呼吸器系における恒常性の維持機構と病態の解明である。その中でも、加齢に関連する細胞老化とオートファジーを中心に研究を行っている。

1) COPDと細胞老化

加齢とCOPD発症は密接に関連している。COPD患者では、白血球のテロメア長が短縮し、肺上皮細胞、肺血管内皮細胞や線維芽細胞に細胞老化が認められ、再生や修復能が低下している。肺気腫の形成には肺上皮細胞のアポトーシスが関与するが、失われた上皮細胞の修復を細胞老化が妨げるために、肺気腫が進行する。細胞老化の制御機構は複雑であり、十分に解明されているとは言えないが、COPDの危険因子である喫煙が、細胞老化を誘導しCOPD病態に関与する。ユビキチン化蛋白とp62が同時に蓄積することは、オートファジーによる分解が不十分である指標であるが、COPD患者の肺組織においては、p62, ubiquitinの発現が増加しており、低濃度CSEを気道上皮細胞に暴露すると、細胞内にp62, ubiquitinの蓄積と、細胞老化を認め、オートファジー機能を抑制すると細胞老化が亢進し、逆に誘導すると細胞老化が抑制されることを報告し

た (Fujii S, et al. Oncoimmunology 2012 ; 1(5) : 630-41)。喫煙によって、細胞内エネルギー代謝に働くクレアチンキナーゼ B が低下し、気道上皮細胞の細胞老化に関与することを報告した (Hara H, et al. Am J Respir Cell Mol Biol 2012 ; 46(3) : 306-12)。

COPD 患者の気道上皮細胞のオートファジー機能は不十分であるが、特にミトコンドリア特異的なオートファジー (マイトファジー) 機能低下による傷害ミトコンドリアの蓄積は、過剰な活性酸素産生を誘導し、細胞老化や DNA 傷害を惹起する。マイトファジーの低下により気道上皮細胞の細胞老化を亢進させ、COPD 病態に関与する可能性が示唆された (Hara H, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2013 ; 305(10) : L737-46)。

また、細胞間情報伝達のツールとして最近注目されているのが extracellular vesicles である。その中に含まれる microRNA は、エピゲノムの一つとしてさまざまな病態に関与している。我々は、がん研究センターとの共同研究において、COPD 気道の線維化機序として、mir210 が線維芽細胞におけるオートファジーを抑制することによって線維化に関与することを発表した (Fujita Y, et al. J Extracell Vesicles 2015 ; 4 : 28388)。

2) 特発性肺線維症 (IPF) と細胞老化

IPF は加齢とともにその頻度が増加する。細胞老化の指標である SA- β gal 染色を用いて細胞老化を比較検討すると、正常肺、COPD 肺では陽性細胞を認めなかったのに対し、IPF 肺では、蜂巢肺の内腔を覆う上皮細胞 (bronchiolization を含む)、肺胞 II 型上皮細胞による cuboidal metaplasia, fibroblastic foci を覆う扁平な上皮細胞が染色陽性である。肺胞上皮細胞が ROS, TGF β , Fas などの pro-apoptotic な刺激により、アポトーシスに陥る一方で、アポトーシス抵抗性の上皮細胞が、増殖、遊走し、cuboidal metaplasia や、bronchiolization など異常な再生上皮となり、細胞老化が誘導されながら、構造改変した気腔の内面を覆っていると考えられる (Minagawa S, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2011 ; 300(3) : L391-401)。

TGF β は、IPF 患者の BALF 中で増加しており、上皮細胞に対してはアポトーシスだけでなく細胞老化も誘導する。TGF β は、気道上皮細胞に p21 の発現を増加させ、細胞老化を誘導する。TGF β による細胞老化に対して、DNA 障害の修復や老化の抑制機能を有する Sirtuin family の SIRT6 が抑制的に関与している。また、TGF β の作用により老化した気

道上皮細胞が、代表的な炎症性サイトカインである IL-1 β を産生し、筋線維芽細胞を誘導し、線維化病態の促進に働いている可能性がある。老化細胞の細胞運命は明らかでなく、老化した上皮細胞が除去されず維持されており、IL-1 β を含むサイトカイン産生により (SASP)、微小環境を変化させ、線維化病態に関与している可能性がある (Minagawa S, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2011 ; 300(3) : L391-401)。

喫煙による細胞老化誘導も IPF の病態の一部を形成していると考えられる。CSE (Cigarette smoke extract) は、気道上皮細胞に老化を誘導するが、オートファジーはこの老化に対し抑制的に働いており、オートファジーの亢進が不十分であると、ユビキチン化蛋白など傷害蛋白が蓄積し、細胞が老化する。逆に、オートファジーを亢進させると老化は抑制される。また、IPF 肺では、線維化進展部位で、ユビキチン化蛋白をオートファジーの系で処理するためのアダプター蛋白である p62 の発現が増加しており、オートファジーによる分解処理が不十分で、傷害蛋白が蓄積し、細胞老化が亢進することで病態に関与している (Araya J, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2013 ; 304(1) : L56-69)。

2. 臨床研究

臨床医学の重要な使命の一つは、病態の解明を通じて多くの人を病から解放することである。人口増加と高齢化の進行により、近い将来全世界において COPD、肺炎、肺癌が、死亡原因の上位を占めることが予想されている。臨床研究としては、この COPD、呼吸器感染症、肺癌に対し新しい診断と治療の確立を目指す。

1) 全身疾患としての COPD に関する研究

COPD は、喫煙を主因とし末梢気道炎症から airflow 制限を呈する病態である。近年 COPD は呼吸器のみの疾患ではなく、心疾患、糖尿病、骨粗鬆症などに関連する全身性の炎症性疾患である事が明らかとなってきた。本研究では、COPD 患者に関して、依存症の病態や栄養状態・各種バイオマーカー等を評価し、COPD の重症度/予後との関連を明らかにする。これにより COPD が全身性炎症疾患となってゆくメカニズムや治療介入の可能性を検討する。当院循環器内科、糖尿病代謝内科と共同研究によって、糖尿病あるいは心不全、冠動脈疾患と COPD の合併頻度を調査した。その結果、糖尿病あるいは心不全、冠動脈疾患と COPD の合併頻度は、コントロールと比較して高率であった。また、スタチンの投与によって血清中の CRP や TNF と

いった炎症性サイトカインは低下していた。また、酸化ストレスのマーカーである尿中 8-OHdG は、COPD において高値であった。現在投稿中である。

2) 成人市中肺炎における網羅的リアルタイム PCR 法による原因微生物の検索

高齢化社会とともに、肺炎は増加傾向にあり、適切な治療薬が使用可能であり、感染対策が浸透しつつある現代においても、依然重要な疾患である。主な原因菌は、肺炎球菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマである。近年培養検査に加え、マイコプラズマや肺炎球菌、レジオネラ菌に対する迅速診断検査が利用できるようになったが、原因菌が判明するのは 50% 程度にとどまっている。これには臨床検査上の問題点が指摘されている。(1) (既に抗菌薬投与がなされている場合の) 細菌の分離培養の感度の低さ、(2) インフルエンザウイルスを除く呼吸器系ウイルスの検出が困難であること、(3) マイコプラズマなどの“異型”微生物は血清診断のみが保険適応となっているが、実際には偽陽性・偽陰性が問題となっていることなど、肺炎の原因菌の検索は困難なことが多い。我々は、気道検体(鼻咽頭スワブ及び喀痰)を用いて、後述する 18 種の呼吸器系微生物(細菌 6 種、ウイルス 12 種)の網羅的遺伝子検出という新たな手法により、市中肺炎の原因菌呼吸器微生物を明らかにすることを試みた。その中で、COPD の急性増悪時の原因菌検索について誌上発表した (Shimizu K, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015; 10: 2009-16)。

3) 肺癌化学療法における遺伝子変異の高感度診断法

進行非小細胞肺癌は予後が極めて悪く、化学療法も奏効率が 30~40% と効果は不十分である。また治療薬剤も高価で個人、社会のレベルで経済的影響も大きい。したがって患者の薬剤感受性を弁別し投与する個別化医療の概念は極めて重要である。近年、EGFR-TKI による治療が進む中で、EGFR 変異を正確にしかも繰り返し診断できる方法が求められている。我々は、がん研究センターとの共同研究によって、血漿中 DNA における遺伝子変異を高感度に診断できる方法を確立した (Seki Y, et al. Oncologist 2016; 21 (2) : 156-64)。

「点検・評価」

1. 教育

卒前教育については、例年と同様に講義・実習・試験を行った。また、短縮された講義時間内に卒業や国家試験に必要な知識を提示することは不可能で

ある。したがって、講義については、いかに内容を充実させ、リサーチマインドを持たせる興味ある講義を行うかは各教官に一任するが、試験に必要な知識は、シラバスに盛り込むように統一した。

学生、研修医、レジデント、スタッフ一体となった新入院・退院患者症例のカンファレンスでは、患者のプレゼンテーションを若手医師が行い、スタッフによる質疑を重ねることによって臨床力の研鑽に努めている。回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、放射線科、呼吸器外科合同のカンファレンスでも、実際の教育的症例を用いた検討を行っている。著名な講演者を迎えての講演会、Up to Date の抄読会、リサーチカンファレンスなどによって、臨床、研究面での最先端の知識を学ぶように指導している。第三病院、柏病院、葛飾医療センターにおいても同様の目的で、回診、カンファレンス、抄読会を行っている。また、貴重な症例は、内科学会、呼吸器学会において症例発表や誌上発表を行っている。毎年徐々に学会発表や誌上発表数は増加傾向にある。

2. 研究

1) 臨床研究

「PCR を用いた呼吸器感染症診断」、「高齢者肺がん患者における化学療法」は進行中である。糖尿病・内分泌内科との共同研究「糖尿病代謝内分泌内科外来における COPD の合併頻度の研究」、循環器内科との共同研究「循環器内科外来における COPD の合併頻度の研究」はいずれもデータの集積は終了したため現在論文投稿中である。第三病院呼吸器内科は、結核や非結核性抗酸菌症の学会発表や誌上発表を行っている。柏病院、葛飾医療センターもそれぞれの地域特殊性を生かした臨床研究や基礎研究を計画中である。日本内科学会、呼吸器学会、結核病学会、睡眠学会、などにおいて発表を行っている。

2) 基礎研究

「細胞老化と肺線維症」、「気道上皮細胞の喫煙による老化」、「COPD 気道病変における老化の役割」、「オートファジーと呼吸器疾患」、「細胞間情報伝達としてのエクソソーム」といったプロジェクトが進行中である。すでに国際学会や国内の総会にて発表し、執筆中ないし投稿中である。学会においても発表は注目されており、海外の学会をはじめ、多くの学会において優秀演題に贈られる賞を受賞している。今後は論文をもっと多くすることが必要である。

研究業績

I. 原著論文

1) Hashimoto M¹⁾, Yanagisawa H¹⁾, Minagawa S¹⁾,

- Sen D¹⁾, Goodsell A¹⁾, Ma R¹⁾, Moermans C¹⁾, McKnelly KJ¹⁾, Baron JL¹⁾, Krummel MF¹⁾, Nishimura SL¹⁾ (¹Univ California). A critical role for dendritic cells in the evolution of IL-1 β -mediated murine airway disease. *J Immunol* 2015; 194(8) : 3962-9.
- 2) Fujita Y, Yagishita S¹⁾, Hagiwara K²⁾, Yoshioka Y²⁾, Kosaka N²⁾, Takeshita F²⁾, Fujiwara T²⁾, Tsuta K¹⁾, Nokihara H¹⁾, Tamura T¹⁾, Asamura H¹⁾ (¹Natl Cancer Ctr Hosp), Kawaishi M, Kuwano K, Ochiya T²⁾ (²Natl Cancer Ctr Res Inst). The clinical relevance of the miR-197/CKS1B/STAT3-mediated PD-L1 network in chemoresistant non-small-cell lung cancer. *Mol Ther* 2015; 23(4) : 717-27.
- 3) Utsumi H¹⁾, Honma Y¹⁾, Nagashima K (Chiba Univ), Iwasa S¹⁾, Takashima A¹⁾, Kato K¹⁾, Hama-guchi T¹⁾, Yamada Y¹⁾, Shimada Y¹⁾, Kishi Y¹⁾, Nara S¹⁾, Esaki M¹⁾, Shimada K¹⁾ (¹Natl Cancer Ctr Hosp). Bevacizumab and postoperative wound complications in patients with liver metastases of colorectal cancer. *Anticancer Res* 2015; 35(4) : 2255-62.
- 4) Katsuya Y¹⁾, Fujita Y¹⁾, Horinouchi H¹⁾, Ohe Y¹⁾, Watanabe S¹⁾, Koji T¹⁾ (¹Natl Cancer Ctr Hosp). Immunohistochemical status of PD-L1 in thymoma and thymic carcinoma. *Lung Cancer* 2015; 88(2) : 154-9.
- 5) Brand OJ¹⁾, Somanath S¹⁾, Moermans C¹⁾, Yanagisawa H¹⁾, Hashimoto M¹⁾, Cambier S¹⁾, Markovics J¹⁾, Bondesson AJ¹⁾, Hill A¹⁾, Jablons D¹⁾, Wolters P¹⁾, Lou J¹⁾, Marks JD¹⁾, Baron JL¹⁾, Nishimura SL¹⁾ (¹Univ California). Transforming growth factor- β and interleukin-1 β signaling pathways converge on the chemokine CCL20 promoter. *J Biol Chem* 2015; 290(23) : 14717-28.
- 6) Yagishita S¹⁾²⁾, Fujita Y, Kitazono S¹⁾, Ko R²⁾, Nakadate Y¹⁾, Sawada T¹⁾, Kitamura Y¹⁾, Shimoyama T³⁾, Maeda Y³⁾, Takahashi F²⁾, Takahashi K²⁾ (²Juntendo Univ), Tamura T¹⁾, Koizumi F¹⁾³⁾ (¹Natl Cancer Res Hosp, ³Komagome Hosp). Chemotherapy regulated microRNA-125/HER2 pathway as a novel therapeutic target for trastuzumab-mediated cellular cytotoxicity in small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2015; 14(6) : 1414-23.
- 7) Katsuya Y¹⁾, Fujiwara Y¹⁾, Sunami K¹⁾, Utsumi H¹⁾, Goto Y¹⁾, Kanda S¹⁾, Horinouchi H¹⁾, Nokihara H¹⁾, Yamamoto N¹⁾, Takashima Y²⁾, Osawa S²⁾, Ohe Y¹⁾, Tamura T¹⁾, Hamada A¹⁾²⁾ (¹Natl Cancer Ctr Hosp, ²Natl Cancer Ctr Res Inst). Comparison of the pharmacokinetics of erlotinib administered in complete fasting and 2 h after a meal in patients with lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76(1) : 125-32.
- 8) Hashimoto M¹⁾, Yanagisawa H¹⁾, Minagawa S¹⁾, Sen D¹⁾, Ma R¹⁾, Murray LA²⁾, Tsui P²⁾ (²MedImmune), Lou J¹⁾, Marks JD¹⁾, Baron JL¹⁾, Krummel MF¹⁾, Nishimura SL¹⁾ (¹Univ California). TGF- β -dependent dendritic cell chemokinesis in murine models of airway disease. *J Immunol* 2015; 195(3) : 1182-90.
- 9) Kitazono S¹⁾²⁾ (²Japanese Foundation Cancer Res), Fujiwara Y¹⁾, Tsuta K¹⁾, Utsumi H¹⁾, Kanda S¹⁾, Horinouchi H¹⁾, Nokihara H¹⁾, Yamamoto N¹⁾, Sasada S¹⁾, Watanabe S¹⁾, Asamura H¹⁾, Tamura T¹⁾, Ohe Y¹⁾ (¹Natl Cancer Ctr Hosp). Reliability of small biopsy samples compared with resected specimens for the determination of programmed death-ligand 1 expression in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2015; 16(5) : 385-90.
- 10) Shimizu K, Yoshii Y, Morozumi M¹⁾, Chiba N¹⁾, Ubukata K¹⁾ (¹Keio Univ), Uruga H, Hanada S, Saito N, Kadota T, Ito S, Wakui H, Takasaka N, Minagawa S, Kojima J, Hara H, Numata T, Kawaishi M, Saito K, Araya J, Kaneko Y, Nakayama K, Kishi K, Kuwano K. Pathogens in COPD exacerbations identified by comprehensive real-time PCR plus older methods. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10 : 2009-16.
- 11) Seki Y, Mizukami T, Kohno T. Molecular process producing oncogene fusion in lung cancer cells by illegitimate repair of DNA double-strand breaks. *Biomolecules* 2015; 5(4) : 2464-76.
- 12) Numata T, Araya J, Yoshii Y, Shimizu K, Hara H, Nakayama K, Kuwano K. Clinical efficacy of anti-glycopeptidolipid-core IgA test for diagnosing mycobacterium avium complex infection in lung. *Respirology* 2015; 20(8) : 1277-81.
- 13) Fujita Y, Araya J, Ito S, Kobayashi K, Kosaka N¹⁾, Yoshioka Y, Kadota T, Hara H, Kuwano K, Ochiya T¹⁾ (¹Natl Cancer Res Inst). Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis. *J Extracell Vesicles* 2015; 4 : 28388.
- 14) Fujiwara Y¹⁾, Nokihara H¹⁾, Yamada Y¹⁾, Yamamoto N¹⁾, Sunami K, Utsumi H, Asou H²⁾, Takahashi O²⁾, Ogasawara K²⁾ (²Eli Lilly Japan), Gueorguieva I (Lilly Res Laboratories), Tamura T¹⁾³⁾ (¹Natl Cancer Ctr Hosp, ³St. Luke's Int Hosp). Phase 1 study of galunisertib, a TGF- β receptor I kinase inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tu-

- mors. Cancer Chemother Pharmacol 2015; 76(6): 1143-52.
- 15) Yamakawa H, Yoshida M, Yabe M, Baba E, Okuda K, Fujimoto S, Katagi H, Ishikawa T, Takagi M, Kuwano K. Correlation between clinical characteristics and chest computed tomography findings of pulmonary cryptococcosis. Pulm Med 2015; 2015: 703407.
- 16) Seki Y, Fujiwara Y¹⁾, Kohno T²⁾, Takai E²⁾, Sunami K¹⁾, Goto Y¹⁾, Horinouchi H¹⁾, Kanda S¹⁾, Nohhara H¹⁾, Watanabe S¹⁾, Ichikawa H²⁾ (²Natl Cancer Ctr Res Inst), Yamamoto N¹⁾, Kuwano K, Ohe Y¹⁾ (¹Natl Cancer Ctr Hosp). Picoliter-droplet digital polymerase chain reaction-based analysis of cell-free plasma DNA to assess EGFR mutations in lung adenocarcinoma that confer resistance to tyrosine-kinase inhibitors. oncologist 2016; 21(2): 156-64.
- ## II. 総 説
- 1) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道. 【呼吸器疾患とオートファジー】呼吸器疾患とオートファジー (レビュー). LUNG 2015; 23(2): 137-141.
- 2) 藤田 雄, 荒屋 潤, 桑野和善. 【エクソソームが映し出す血管病の新たな側面】エクソソームと心肺血管疾患. 血管医 2015; 16(2): 141-7.
- 3) Fujita Y, Araya J, Ochiya T. Extracellular vesicle in smoking-related lung diseases. Oncotarget 2015; 6(41): 43144-5.
- 4) 関 好孝¹⁾, 河野隆志¹⁾ (¹国立がん研究センター研究所). 【固形がんの分子標的薬 - 基礎研究から創薬・開発・臨床まで -】疾患・臓器からみた固形がん分子標的治療 遺伝子情報に基づいた肺がん個別化医療拡大の試み. 日臨 2015; 73(8): 1373-7.
- 5) 藤田 雄, 吉岡祐亮¹⁾, 荒屋 潤, 桑野和善, 落谷孝広¹⁾ (¹国立がん研究センター研究所). COPDにおける細胞外小胞顆粒・エクソソームによる病態制御. 呼吸 2015; 34(9): 863-8.
- 6) Fujita Y, Kosaka N¹⁾²⁾ (²Univ Oxford), Araya J, Kuwano K, Ochiya T¹⁾ (¹Natl Cancer Ctr Res Inst). Extracellular vesicles in lung microenvironment and pathogenesis. Trends Mol Med 2015; 21(9): 533-42.
- 7) 桑野和善, 荒屋 潤, 落谷孝広, 藤田 雄. 【喘息の最新検査とバイオマーカー】気管支喘息における extracellular vesicles (EVs) を介する細胞間シグナル伝達. アレルギーの臨 2015; 35(13): 1246-50.
- 8) 高坂直樹, 荒屋 潤, 栗田裕輔, 小林賢司, 伊藤三郎, 小島 淳, 原 弘道, 清水健一郎, 沼田尊功, 河石 真, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. SIRT6 によるオートファジー制御と気道上皮細胞老化. 分子呼吸器病 2015; 19(1): 112-4.
- 9) 荒屋 潤, 桑野和善. 【SASP: 古くて新しい細胞老化随伴分泌現象】呼吸器疾患における SASP の役割. 細胞工学 2015; 34(12): 1146-51.
- 10) 伊藤三郎, 荒屋 潤, 栗田裕輔, 小林賢司, 高坂直樹, 吉田昌弘, 原 弘道, 皆川俊介, 和久井大, 藤井さと子, 小島 淳, 清水健一郎, 沼田尊功, 河石 真, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. PINK1-PARK2 誘導性ミトファジーによる喫煙刺激気道上皮細胞老化の制御. 分子呼吸器病 2016; 20(1): 107-10.
- ## III. 学会発表
- 1) 小島 淳, 渡部淳子, 藤井さと子, 高坂直樹, 沼田尊功, 河石 真, 荒屋 潤, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. 当院で経験した DPP-4 阻害剤による薬剤性肺障害の臨床的検討. 第 112 回日本内科学会総会. 京都, 4 月.
- 2) 小林賢司, 荒屋 潤, 原 弘道, 皆川俊介, 佐藤奈穂子, 吉田昌弘, 栗田裕輔, 伊藤三郎, 高坂直樹, 藤井さと子, 小島 淳, 清水健一郎, 沼田尊功, 河石 真, 金子由美, 尾高 真, 森川利昭, 中山勝敏, 桑野和善. (ポスター: 線維化モデル・病態) ミトファジーによる筋線維芽細胞分化の制御. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 3) 数寄泰介, 宮川友美恵, 小松あきな, 市川晶博, 児島 章, 桑野和善. (ポスター: 非小細胞肺癌 EGFR-TKI3) 癌性胸膜炎合併非小細胞肺癌に対するペバシズマブ併用療法の臨床的検討. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 4) 小松あきな, 宮川友美恵, 市川晶博, 数寄泰介, 児島 章. (ポスター: 症例 分子標的) 白血球増多と急速な腫瘍増大を示した G-CSF 産生肺癌の 2 例. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 5) 沼田尊功, 藤井さと子, 渡部淳子, 上井寛康, 門田宰, 稲木俊介, 和久井大, 高坂直樹, 皆川俊介, 小島 淳, 清水健一郎, 原 弘道, 河石 真, 荒屋 潤, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. (ポスター: 術後合併症・インターベンション) 当院における術後肺合併症管理. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 6) 吉田昌弘, 荒屋 潤, 皆川俊介, 原 弘道, 佐藤奈穂子, 栗田裕輔, 伊藤三郎, 和久井大, 高坂直樹, 藤井さと子, 小島 淳, 清水健一郎, 沼田尊功, 河石 真, 金子由美, 尾高 真, 森川利昭, 中山勝敏, 桑野和善. (ポスター: COPD 病態) タバコ煙抽出液によるネクロトーシスの誘導. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 7) 齊藤那由多, 金子有吾, 佐藤研人, 川本浩徳, 馬場優里, 劉 楷, 藤崎育美, 渡辺 翔, 堀切つぐみ, 関文, 木下 陽, 竹田 宏, 齋藤桂介, 桑野和善. (ポスター: 結核 3) 当院における透析結核患者治療の有

- 害事象，治療効果の検討。第55回日本呼吸器学会学術講演会。東京，4月。
- 8) 市川晶博，宮川友美絵，小松あきな，数寄泰介，児島 章，桑野和善。（ポスター：肺癌 高齢者・予後因子）終末期まで追跡しえた肺癌患者の臨床的検討。第55回日本呼吸器学会学術講演会。東京，4月。
 - 9) 宮川友美絵，数寄泰介，小松あきな，市川晶博，児島 章，桑野和善。（ポスター：皮脂筋炎・血管炎）抗CADM-140抗体を測定した間質性肺炎合併CADMの臨床的特徴。第55回日本呼吸器学会学術講演会。東京，4月。
 - 10) 伊藤三郎，荒屋 潤，吉田昌弘，門田 宰，稲木俊介，佐藤奈穂子，栗田裕輔，小林賢司，和久井大，高坂直樹，藤井さと子，皆川俊介，小島 淳，清水健一郎，沼田尊功，原 弘道，河石 真，金子由美，中山勝敏，桑野和善。（学術講演会演題賞（学術部会賞）選考講演会）COPD病態におけるLamin B1の役割。第55回日本呼吸器学会学術講演会。東京，4月。
 - 11) Seki Y¹⁾，Fujiwara Y²⁾，Kohno T¹⁾，Takai E¹⁾（¹Natl Cancer Ctr Res Inst），Sunami K²⁾，Horinouchi H²⁾，Kanda S²⁾，Nokihara H²⁾，Watanabe S²⁾，Yamamoto N²⁾，Watanabe S²⁾，Kuwano K，Ohe Y²⁾（²Natl Cancer Ctr Hosp）。（Poster session：Circulating free DNA 2）Predominance of EGFR mutations responsible for resistance to tyrosine kinase inhibitors among tumor DNAs assessed by picoliter droplet digital PCR analysis of cell-free plasma DNAs. AACR（American Association for Cancer Research）Annual Meeting 2015. Philadelphia, Apr.
 - 12) Ito S，Araya J，Yoshida M，Sato N，Kurita Y，Kobayashi K，Takasaka N，Minagawa S，Hara H，Inaki S，Kadota T，Wakui H，Fujii S，Kojima J，Shimizu K，Numata T，Kawaishi M，Kaneko Y，Nakayama K，Kuwano K.（Poster discussion session C108：Aging：the common denominator）Involvement of lamin B1 in COPD pathogenesis. ATS 2015（American Thoracic Society 2015 International Conference）. Denver, May.
 - 13) Kobayashi K，Araya J，Hara H，Minagawa S，Sato N，Yoshida M，Kurita Y，Ito S，Takasaka N，Fujii S，Kojima J，Shimizu K，Numata T，Kawaishi M，Kaneko Y，Morikawa T，Nakayama K，Kuwano K.（Poster discussion session A107：The conflict kitchen：fibroblast phenotypes）Involvement of platelet-derived growth factor signaling in mitophagic regulation of myofibroblast differentiation. ATS 2015（American Thoracic Society 2015 International Conference）. Denver, May.
 - 14) Yoshida M，Araya J，Takasaka N，Minagawa S，Sato N，Kurita Y，Kobayashi K，Ito S，Wakui H，Fujii S，Kojima J，Hara H，Shimizu K，Numata T，Kawaishi M，Kaneko Y，Nakayama K，Kuwano K.（Thematic poster session C64：Having a blast with fibroblasts）Metformin suppresses lung fibrosis development by modulating TGF- β -induced myofibroblast differentiation. ATS 2015（American Thoracic Society 2015 International Conference）. Denver, May.
 - 15) Saito N，Kaneko Y，Sato A，Baba Y，Kawamoto H，Fujisaki I，Ryu K，Watanabe S，Horikiri T，Seki A，Kinoshita A，Takeda H，Saito K，Kuwano K.（Thematic poster session B50：Diagnosis and treatment of active tuberculosis disease）The effects and the side effects of anti-tuberculosis treatment in patients with chronic kidney disease：a 10-year retrospective analysis. ATS 2015（American Thoracic Society 2015 International Conference）. Denver, May.
 - 16) Saito N，Kaneko Y，Baba Y，Kawamoto H，Fujisaki I，Ryu K，Watanabe S，Horikiri T，Seki A，Kinoshita A，Takeda H，Saito K，Kuwano K.（Thematic poster：Treatment of TB（MDR-TB）：co-morbidities，adverse effects and outcomes）The side effects，the outcome and the mortality of anti-tuberculosis treatment in dialyzed patients：a 10-year retrospective analysis. ERS 2015（European Respiratory Society International Congress 2015）. Amsterdam, Sept.
 - 17) 佐藤研人，内海裕文，橋本典生，和久井大，皆川俊介，小島 淳，沼田尊功，河石 真，荒屋 潤，金子由美，中山勝敏，桑野和善。（一般演題（ポスター）123：化学療法2）カルボプラチン＋ペメトレキセド＋ベバシズマブが著効した浸潤性粘液産生性腺がんの1例。第56回日本肺癌学会学術集会。横浜，11月。
 - 18) Araya J. Autophagy in IPF pathogenesis. 120th Annual Meeting of Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Seoul, Nov.
 - 19) Kazuyori T，Fujimoto S，Yamanaka Y，Shinohara W，Komatsu A，Ichikawa A，Kojima A，Kuwano K. Prognosis of patients with non-small cell lung cancer received carboplatin，paclitaxel and bevacizumab（CPB）. 20th Congress of the ASPR（Asian Pacific Society of Respiriology）. Kuala Lumpur, Dec.
 - 20) Watanabe S，Goto Y，Shiraishi H，Tsuruoka K，Yoshida K，Itahashi K，Asao T，Kitahara S，Horinouchi H，Kanda S，Fujiwara Y，Nokihara H，Yamamoto N，Ohe Y.（Poster session）Efficacy of platinum-doublet chemotherapy for patients with lung cancer with epidermal growth factor receptor（EGFR）activating mutation after the failure of EGFR-tyrosine kinase inhibitors（TKIs）treatment. ESMO（European Society for Medical Oncology）Asia 2015 Con-

gress. Singapore, Dec.

diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma in a patient with hypoxemia: a case report and literature review. Intern Med 2015; 54(11) : 1403-6.

IV. 著 書

- 1) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道. I. 呼吸器系の生物学 1. 呼吸器疾患におけるオートファジー. 永井厚志 (東京女子医科大), 巽 浩一 (千葉大), 桑野和善編. Annual Review 呼吸器 2015. 東京: 中外医学社, 2015. p.1-8.
- 2) 桑野和善, 荒屋 潤. 第2章: 呼吸器系の分子生物学 2. 呼吸器疾患と細胞老化. 杉山幸比古 (自治医科大), 近藤 丘 (東北大), 中西洋一 (九州大), 奥村明之 (大阪大) 編集主幹. 進呼吸器疾患診療の最先端: 先端医療シリーズ 46. 東京: 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 2015. p.49-52.
- 3) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道. コラム: 細胞老化とオートファジー. 吾妻安良太 (日本医科大) 企画. 特発性肺線維症とその周辺疾患: 最新医学別冊: 診断と治療のABC: 108. 大阪: 最新医学社, 2015. p.240-1.
- 4) 内海裕文 (国立がん研究センター中央病院), 勝俣範之 (日本医科大). Part 4. 縦隔腫瘍: 弦間昭彦 (日本医科大) 編著. 肺癌化学療法レジメン: 実践と工夫. 第2版. 東京: 中外医学社, 2015. p.122-32.

V. その他

- 1) Numata T, Araya J, Mikami J, Hara H, Harada T, Takahashi H, Nakayama K, Kuwano K. A case of pulmonary lymphangioleiomyomatosis complicated with uterine and retroperitoneal tumors. Respir Med Case Rep 2015; 15: 71-6.
- 2) Yoshida M, Yamakawa H, Yabe M, Ishikawa T, Takagi M, Kuwano K. Diffuse alveolar hemorrhage in a patient with acute poststreptococcal glomerulonephritis caused by impetigo. Intern Med 2015; 54(8) : 961-4.
- 3) Yoshii Y, Kawabata Y¹⁾, Takayanagi N¹⁾, Araya J, Kuwano K, Sugita Y¹⁾ (¹Saitama Cardiovascular Respiratory Ctr). Progressive diffuse pulmonary interstitial opacities due to complications of pulmonary tumor emboli: an autopsy case report. Intern Med 2015; 54(8) : 955-60.
- 4) Yamakawa H, Hayashi M (Gifu Univ), Tanaka K, Kuwano K. Empyema due to *Gemella morbillorum* is diagnosed by 16S ribosomal RNA gene sequencing and a phylogenetic tree analysis: a case report and literature review. Intern Med 2015; 54(17) : 2231-4.
- 5) Yamakawa H, Yoshida M, Yabe M, Baba E, Ishikawa T, Takagi M, Katagi H, Kuwano K. Useful strategy of pulmonary microvascular cytology in the early