

- K, Honda S, Ohtake S, Kiyoi H, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T. Clinical features and prognosis of unselected patients with AML and RAEB-2: JALSG CS07 study. 第78回日本血液学会学術集会. 横浜, 10月.
- 13) Nannya Y, ayoshida K, Kataoka K, Nagata Y, Yoshizato T, Kiguchi T, Dobashi N, Usuki K, Naoe T, Kobayashi Y, Kiyoi H, Chiba S, Asou N, Miyazaki Y, Tanaka H, Chiba K, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S. Landscape of MDS genomes as revealed by whole genome sequencing. 第78回日本血液学会学術集会. 横浜, 10月.
- 14) Takeda J, Yoshida K, Makishima H, Nannya Y, Shiozawa Y, Suzuki H, Shiraishi Y, Okuno Y, Chiba K, Miyao S, Sanada M, Kiguchi T, Dobashi N, Usuki K, Chiba S, Asou N, Miyazaki Y, Naoe T, Kiyoi H, Kobayashi Y, Ogawa S. Clonal evolution following azacitidine therapy in patients with high-risk myelodysplastic Syndromes. 第78回日本血液学会学術集会. 横浜, 10月.
- 15) Ishiyama K, Ohtake S, Miyamura K, Kiyoi H, Miyazaki Y, Kobayashi Y, Usui N, Fujita H, Asou N, Miyawaki S, Naoe T. Response to remission induction therapy can predict the prognosis in de novo AML patients. 第78回日本血液学会学術集会. 横浜, 10月.
- 16) Harada K, Doki N, Hagino T, Miyawaki S, Ohtake S, Kiyoi H, Miyazaki Y, Fujita H, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Fujieda A, Nagai T, Yamase T, Sakamaki H, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R, Ohashi K. Clinical impact of body-mass index on the outcome of Japanese patients with acute myeloid leukemia. Response to remission induction therapy can predict the prognosis in de novo AML patients. 第78回日本血液学会学術集会. 横浜, 10月.
- 17) 薄井紀子. (G-CSF 適正使用ガイドライン改訂にかかるコンセンサスマーケティング「G-CSF 適正使用ガイドライン改訂に向けての問題点」) 造血器腫瘍1) 骨髄系腫瘍. 第54回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10月.
- 18) 薄井紀子. (G-CSF 適正使用ガイドライン改訂にかかるコンセンサスマーケティング「G-CSF 適正使用ガイドライン改訂に向けての問題点」) アジアにおけるG-CSFの臨床応用と問題点. 第54回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 10月.

## 呼 吸 器 内 科

教授：桑野 和善	呼吸器内科学, 間質性肺炎, COPD
教授：児島 章	呼吸器内科学, 肺癌
准教授：中山 勝敏	呼吸器内科学, COPD, 気管支喘息
准教授：荒屋 潤	呼吸器内科学, 間質性肺炎, COPD
講師：高木 正道	呼吸器内科学, 肺癌
講師：斎藤 桂介	呼吸器内科学, 感染症
講師：沼田 尊功	呼吸器内科学
講師：原 弘道	呼吸器内科学

### 教育・研究概要

#### I. 教育

かつての日本における呼吸器病学は即ち結核病学であった時代は、肺結核の克服とともに、肺生理学が呼吸器疾患の病態を解明する手段となった。その後、遺伝学、生化学、分子生物学の進歩によって、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飛躍的に進歩した。高齢化社会の到来に伴い、加齢と呼吸器疾患の病態に関する研究が飛躍的に進んでいる。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、腫瘍学、感染症学、免疫学、分子生物学など基礎医学を駆使し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うことができるように成長するには、実力ある指導医が、臨床と研究の両面において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入院・退院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。日頃の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、さらに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、専門的思考力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があるたびに Update 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んでいる。

## 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、基礎研究は必要不可欠である。当科の基礎研究のテーマは、呼吸器疾患の病態と恒常性維持機構である。その中でも、COPD と肺線維症においては、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 における細胞老化とオートファジー

加齢と COPD 発症は密接に関連している。COPD 患者では、幹細胞を含めて様々な細胞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が不十分であるために肺気腫が進行する。細胞老化の制御機構は十分に解明されているとは言えないが、喫煙曝露は肺上皮細胞老化を誘導し 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、即ちオートファジー機能低下の指標となる。COPD 患者の肺組織において p62, ubiquitin の発現が増加している。気道上皮細胞において、喫煙曝露によって細胞内に 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 (Fujii S, et al. Oncoimmunology 2012; 1(5) : 630-41)。喫煙曝露によって、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、気道上皮細胞は細胞老化に誘導される (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は気道上皮細胞の細胞老化を亢進させる (Hara H, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2013; 305(10) : L737-46)。

細胞間情報伝達の新たなツールとして extracellular vesicles が注目されている。その中に含まれる microRNA は、エピゲノム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見出した (Fujita Y, et al. J Extracellular Vesicles 2015; 4 : 28388)。

### 2) 特発性肺線維症 (IPF) における細胞老化とオートファジー

IPF も加齢関連肺疾患である。細胞老化の指標である SA- $\beta$ gal 染色を用いて細胞老化を検討すると、正常肺では陽性細胞を認めなかったのに対し、IPF 肺では、蜂巣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 $\beta$ , 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 $\beta$  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 $\beta$  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 $\beta$  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 $\beta$  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 $\beta$  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 $\beta$  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。

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)。オートファジーの中でもマイトファジーは、線維芽細胞においてその機能が低下すると、傷害されたミトコンドリアが細胞内に蓄積し、活性酸素種の増加によって PFGFR の活性化を介して、AKT, mTOR の活性化が生じて筋線維芽細胞への分化と増殖、そしてさらにマイトファジーを抑制し、線維化への悪循環が形成される (Kobayashi K, et al. *J Immunol* 2016 ; 197(2) : 504-16)。

## 2. 臨床研究

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。臨床研究の対象疾患としては、呼吸器感染症, 肺癌, 間質性肺炎に対し、新規の診断法, 治療の確立を目指す。

### 1) 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。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した (Yoshii Y, et al. *Infect Dis (Lond)* 2016 ; 48(11-12) : 782-8)。

### 2) 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、さらに短縮された講義時間内に、卒業試験や国家試験に必要な知識をすべて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、試験に必要な知識は、シラバスに盛り込むように内容を充実させ、実際の講義については、リサーチマインドを持たせる興味ある講義を行う方向を、各教官と確認した。

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。学生も一人につき一人の患者を担当し、毎週の回診時にプレゼンを行っている。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、実際の教育的症例や、診断に迷う症例、及び手術症例を用いて、臨床と画像、及び病理所見との比較を行っている。この MDD としての検討会は、臨床力を養う上で大変重要である。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によって、臨床、研究面での最先端の知識を学ぶよう指導している。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、日本内科学会、日本呼吸器学会において症例発表や誌上発表を行っている。毎年確実に学会発表や誌上発表数は増加している。

### 2. 研究

#### 1) 臨床研究

「PCR を用いた呼吸器感染症診断」はひとまず 3 編の論文はパブリッシュできた。第三病院は、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 (Saito Z, et al. *BMC Infect Dis* 2016 ; 16(1) : 668)。柏病院は急性期の患者が多く、葛飾医療センターは肺癌患者がほとんどであるため、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、日本呼吸器学会、日本結核病学会、日本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、順調に論文はアクセプトされている。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、多くの学会や研究会において優秀演題に送られる賞を受賞している。国内でも東京医師会奨励賞や研究会で受賞している。今後も論文の作成を堅調に進めていく。

## 研究業績

## I. 原著論文

- 1) Inoue A, Yoshida K, Morita S, Imamura F, Seto T, Okamoto I, Nakagawa K, Yamamoto N, Muto S, Fukuoka M. Characteristics and overall survival of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis for 1660 Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46(5): 462-7.
- 2) Kobayashi K, Araya J, Minagawa S, Hara H, Saito N, Kadota T, Sato N, Yoshida M, Tsubouchi K, Kurita Y, Ito S, Fujita Y, Takasaka N, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Wakui H, Kojima J, Shimizu K, Numata T, Kawaiishi M, Kaneko Y, Asano H, Yamashita M, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. Involvement of PARK2-mediated mitophagy in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis. *J Immunol* 2016; 197(2): 504-16.
- 3) Hosoda C, Baba T, Hagiwara E, Ito H, Matsuo N, Kitamura H, Iwasawa T, Okudela K, Takemura T, Ogura T. Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2016; 21(5): 920-6.
- 4) Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, Katakami N, Sakamoto K, Yamashita Y, Okami J, Mitsudomi T, Yamashita M, Yokouchi H, Okubo K, Okada M, Takenoyama M, Chida M, Tomii K, Matsuura M, Azuma A, Iwasawa T, Kuwano K, Sakai S, Hiroshima K, Fukuoka J, Yoshimura K, Tada H, Nakagawa K, Nakanishi Y. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711L (PEOPLE Study). *Respir Res* 2016; 17(1): 90.
- 5) Yamakawa H, Hagiwara E, Kitamura H, Yamanaka Y, Ikeda S, Sekine A, Baba T, Iso S, Okudela K, Iwasawa T, Takemura T, Kuwano K, Ogura T. Clinical features of idiopathic interstitial pneumonia with systemic sclerosis-related autoantibody in comparison with interstitial pneumonia with systemic sclerosis. *PLoS One* 2016; 11(8): e0161908.
- 6) Sato N, Takasaka N, Yoshida M, Tsubouchi K, Minagawa S, Araya J, Saito N, Fujita Y, Kurita Y, Kobayashi K, Ito S, Hara H, Kadota T, Yanagisawa H, Hashimoto M, Utsumi H, Wakui H, Kojima J, Numata T, Kaneko Y, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Kohroggi H, Kuwano K. Metformin attenuates lung fibrosis development via NOX4 suppression. *Respir Res* 2016; 17(1): 107.
- 7) Saito Z, Kaneko Y, Kinoshita A, Kurita Y, Odashima K, Horikiri T, Yoshii Y, Seki A, Seki Y, Takeda H, Kuwano K. Effectiveness of hepatoprotective drugs for anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a retrospective analysis. *BMC Infect Dis* 2016; 16(1): 668.
- 8) Yoshii Y, Shimizu K, Morozumi M, Chiba N, Ubukata K, Uruga H, Hanada S, Wakui H, Ito S, Takasaka N, Minagawa S, Kojima J, Numata T, Hara H, Kawaiishi M, Saito K, Araya J, Kaneko Y, Nakayama K, Kishi K, Kuwano K. Identification of pathogens by comprehensive real-time PCR versus conventional methods in community-acquired pneumonia in Japanese adults. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48(11-12): 782-8.
- 9) Moroishi T, Hayashi T, Pan WW, Fujita Y, Holt MV, Qin J, Carson DA, Guan KL. The Hippo pathway kinases LATS1/2 suppress cancer immunity. *Cell* 2016; 167(6): 1525-39.
- 10) Kanda S, Goto K, Shiraiishi H, Kubo E, Tanaka A, Utsumi H, Sunami K, Kitazono S, Mizugaki H, Hironouchi H, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamamoto N, Hozumi H, Tamura T. Safety and efficacy of nivolumab and standard chemotherapy drug combination in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a four arms phase Ib study. *Ann Oncol* 2016; 27(12): 2242-50.

## II. 総説

- 1) Fujita Y, Yoshioka Y, Ochiya T. Extracellular vesicle transfer of cancer pathogenic components. *Cancer Sci* 2016; 107(4): 385-90.
- 2) 門田 宰, 藤田 雄, 落谷孝広. 【がん医療の新たな展開】マイクロRNAに秘められたがん診療への可

能性. *BIO INDUSTRY* 2016 ; 33(5) : 31-7.

- 3) 門田 宰, 吉岡祐亮, 藤田 雄, 桑野和善, 落谷孝広. 【直径100nmのメッセンジャー エクソソームは診断・治療に革命をもたらすか?】 広がるエクソソーム研究の世界エクソソームとがん免疫療法の新たな接点. *実験医* 2016 ; 34(9) : 1404-5.
- 4) Kadota T, Fujita Y, Yoshioka Y, Araya J, Kuwano K, Ochiya T. Extracellular vesicles in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Mol Sci* 2016 ; 17(11) : E1801.
- 5) 門田 宰, 藤田 雄, 落谷孝広. 【がんのバイオマーカー:さらなる早期発見と的確な治療薬選択を目指して】細胞外小胞・エクソソームによるがん診断. *Pharm Med* 2016 ; 34(11) : 9-13.
- 6) 門田 宰, 藤田 雄, 落谷孝広. 【コンパニオン診断の進展 2016-2017-個別化医療の新展開に向けて-】トビックス エクソソームの診断・治療への応用. *臨病理レビュー* 2016 ; 157 : 57-63.
- 7) 吉田和史, 河野隆志. 【遺伝子プロファイリングと癌治療】肺がん. *癌と化療* 2016 ; 43(11) : 1321-5.
- 8) Kuwano K, Araya J, Hara H, Minagawa S, Takasaka N, Ito S, Kobayashi K, Nakayama K. Cellular senescence and autophagy in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Respir Investig* 2016 ; 54(6) : 397-406.

### III. 学会発表

- 1) 荒屋 潤, 桑野和善. (シンポジウム: COPD 病態解明と治療の進歩) COPD 病態と細胞老化. 第56回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4月.
- 2) 原 弘道, 堀切つぐみ, 荒屋 潤, 齋藤那由多, 門田 宰, 坪内和哉, 佐藤奈穂子, 吉田昌弘, 栗田裕輔, 小林賢司, 伊藤晶彦, 内海裕文, 和久井大, 皆川俊介, 小島 淳, 沼田尊功, 河石 真, 柳沢治彦, 橋本典生, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. (ミニシンポジウム: びまん性肺疾患の基礎) 肺微小環境 PGE2 産生を反映する新規バイオマーカー尿中 PGE-MUM の IPF における役割とその分子生物学的背景の解明. 第56回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4月.
- 3) 数寄泰介, 藤本祥太, 篠原和歌子, 小松あきな, 児島 章, 桑野和善. カルボプラチン, パクリタキセル, ベバシズマブ初回化学療法に対する予後予測因子の検討. 第56回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4月.
- 4) 篠原和歌子, 藤本祥太, 小松あきな, 数寄泰介, 児島 章, 桑野和善. EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する afatinib 使用症例の検討. 第56回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4月.
- 5) 保坂悠介, 齋藤桂介, 奥田慶太郎, 積山慧美里, 田

村休心, 細田千晶, 宮川英恵, 劉 楷, 関 文, 関好孝, 金子有吾, 稲垣卓也, 木下 陽, 竹田 宏, 佐藤修二, 桑野和善. 当院における浸潤性粘液腺癌の画像所見の研究. 第56回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4月.

- 6) 馬場優里, 高柳 昇, 石黒 卓, 河手絵理子, 太田池恵, 小田島丘人, 小林洋一, 田村仁樹, 高久洋太郎, 鍵山奈保, 倉島一喜, 柳澤 勉, 杉田 裕. (ミニシンポジウム: 重症市中肺炎の再評価) 肺に基礎疾患のない肺炎症例を呼吸不全, 重症, 死亡に至らせる因子の検討. 第56回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4月.
- 7) 渡邊直昭, 大島信治, 永井英明, 河野史歩, 渡邊おる, 加藤貴史, 齋藤美奈子, 森 彩, 井上恵理, 日下 圭, 赤司俊介, 川島正裕, 鈴木純子, 松井弘稔, 大田 健. 4価インフルエンザワクチンの有効性と安全性についての臨床試験. 第56回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4月.
- 8) 山川英晃, 山中友美絵, 佐渡山伸子, 餌取 論, 狩野美美, 池田 慧, 佐多将史, 森田正人, 関根朗雅, 北村英也, 篠原 岳, 馬場智尚, 大河内稔, 加藤晃史, 小松 茂, 萩原恵里, 岩澤多恵, 奥寺康司, 武村民子, 小倉高志. 強皮症および強皮症関連自己抗体陽性の間質性肺炎の検討. 第56回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4月.
- 9) 山中友美絵, 馬場智尚, 佐渡山伸子, 餌取 論, 狩野美美, 山川英晃, 池田 慧, 佐多将史, 関根朗雅, 森田正人, 北村英也, 篠原 岳, 小松 茂, 加藤晃史, 大河内稔, 萩原恵里, 二木将明, 岩澤多恵, 武村民子, 楊川哲代, 酒井文和, 小倉高志. 混合性結合組織病関連間質性肺炎と強皮症・多発性筋炎/皮膚筋炎関連間質性肺炎の比較検討. 第56回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4月.
- 10) 藤本祥太, 篠原和歌子, 小松あきな, 数寄泰介, 児島 章, 桑野和善. 低分化非小細胞肺癌に対する化学療法施行例の臨床的検討. 第56回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, 4月.
- 11) Tsubouchi K, Araya J, Minagawa S, Hara H, Saito N, Sato N, Yoshida M, Kurita Y, Kobayashi K, Numata T, Kaneko Y, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. Azithromycin suppresses TGF- $\beta$ -induced myofibroblast differentiation by promoting Nox4 degradation. *ATS 2016 (American Thoracic Society 2016 International Conference)*. San Francisco, May.
- 12) Saito N, Araya J, Ito S, Kadota T, Yoshida M, Sato N, Tsubouchi K, Kurita Y, Kobayashi K, Minagawa S, Hara H, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Wakui H, Kojima J, Numata T, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Involvement of lamin B1 in COPD

- pathogenesis. ATS 2016 (American Thoracic Society 2016 International Conference). San Francisco, May.
- 13) Yanagisawa H, Hashimoto M, Minagawa S, Araya J, Bondesson A, Budelsky A, Nishimura S. Involvement of IL-17A in Development of airway fibrosis in mice. ATS 2016 (American Thoracic Society 2016 International Conference). San Francisco, May.
- 14) Kadota T, Fujita Y, Yoshioka Y, Araya J, Ito S, Kobayashi K, Hara H, Kuwano K, Ochiya T. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis. ISEV (International Society for Extracellular Vesicles) 2016 Annual Meeting. Rotterdam, May.
- 15) 齋藤善也, 吉田正宏, 合地美奈, 桑野和善. 胸腔鏡下胸膜生検術で診断に至らずEBUS-TBNAで確定診断が得られた悪性胸膜中皮腫の1例. 第39回日本呼吸器内視鏡学会学術集会. 名古屋, 6月.
- 16) Numata T, Nakayama K, Saito N, Tsubouchi K, Sato N, Yoshida M, Kurita Y, Kobayashi K, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Wakui H, Minagawa S, Hara H, Araya J, Kaneko Y, Kuwano K. Risk factors of postoperative pulmonary complications in bronchial asthma and COPD patients. ERS (European Respiratory Society) International Congress 2016. London, Sept.
- 17) Seki Y, Fujiwara Y, Kohno T, Goto Y, Horinouchi H, Kanda S, Nokihara H, Yamamoto N, Kuwano K, Ohe Y. Analysis of circulating cell-free DNA in plasma shows a higher detection rate of EGFR mutations in patients with extrathoracic disease progression. ESMO (European Society for Medical Oncology) 2016 Congress. Copenhagen, Oct. [Ann Oncol 2016; 27(Suppl.6) : 1582]
- 18) 内海裕文, 田村賢太郎, 山田真紗美, 川本浩徳, 伊藤晶彦, 橋本典生, 柳澤治彦, 和久井大, 皆川俊介, 石川威夫, 沼田尊功, 原弘道, 荒屋潤, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. ニボルマブによるpseudoprogressionを呈した肺腺がんの1例. 第57回日本肺癌学会学術集会, 福岡, 12月.
- 19) Watanabe S, Goto Y, Motoi N, Goto K, Shiraishi H, Itahashi K, Horinouchi H, Kanda S, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamamoto N, Ohe Y. Nivolumab in elderly or poor performance status patients with advanced non-small cell lung cancer. IASLC WCLC 2016 (The 17th World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer). Vienna, Dec.
- 20) Yoshida K, Ohe Y, Inoue A, Kumagai T, Takeda M, Yamamoto N, Seto T, Okamoto I, Tashiro N, Morita S, Fukuoka M. Overall survival (OS) of EGFR mutation positive non-small cell lung cancer patients: Real-world treatment patterns of 1,660 Japanese patients. IASLC WCLC 2016 (The 17th World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer). Vienna, Dec.

#### IV. 著 書

- 1) Kuwano K, Araya J, Hara H, Minagawa S, Takasaka N, Ito S, Nakayama K. Part II : Genetic predisposition and pathogenic mechanisms 6. Pathogenesis of COPD 4 - cell death, senescence, and autophagy: is there a possibility of developing new drugs from the standpoint of this pathogenic mechanism? In: Nakamura H<sup>1)</sup>, Aochiba K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Med Univ), eds. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systemic Inflammatory Disease. Singapore: Springer, 2016. p.95-111.
- 2) Kuwano K, Araya J, Hara H. Part I : Definition, epidemiology, and pathogenesis 2. Epidemiology and risk factors of IPF. In: Nakamura H<sup>1)</sup>, Aochiba K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Med Univ), eds. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Advances in Diagnostic Tools and Disease Management. Tokyo: Springer Japan, 2016. p.11-25.

#### V. その他

- 1) 宮川英恵, 永井英明, 赤川志のぶ, 益田公彦, 田村厚久, 大田 健. プラジカンテル治療後も空洞拡大を認めたウェステルマン肺吸虫症の1例. 日呼吸会誌 2016; 5(6) : 356-60.
- 2) Yamakawa H, Sekine A, Kato T, Yamanaka Y, Hagiwara E, Umeda S, Ogura T. A case of severe arthralgia with malignant mesothelioma-associated hypertrophic osteoarthropathy. Clin Case Rep 2016; 4(11) : 1057-60.
- 3) Kawamoto H, Kaneko Y, Ryu K, Kuwano K. Thyroid metastasis from lung adenocarcinoma with EML4-ALK rearrangement. BMJ Case Rep 2016; 2016 : bcr2016217541.
- 4) Saito N, Suzuki M, Ishii S, Morino E, Takasaki J, Naka G, Iikura M, Takeda Y, Hojo M, Sugiyama H. Asthmatic attack complicated with takotsubo cardiomyopathy after frequent inhalation of inhaled corticosteroids/long-acting beta2-adrenoceptor agonists. Intern Med 2016; 55(12) : 1615-20.
- 5) Hara H, Kuwano K, Minagawa S, Numata T, Araya J, Nakayama K. Macroscopic inflammatory tracheal and endobronchial nodules in Sjögren's syndrome. Thorax 2016 Dec 2. [Epub ahead of print]