

血幹細胞異色は除く), どのような患者に抗ヘルペスウイルス薬の予防投与は推奨されるか? 日本臨床腫瘍学会編, 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン, 改訂第2版, 東京: 南江堂, 2017, p.60-2.

- 2) 島田 貴訳, 4章: 心血管系 V. 造血系, VI. リンパ系, 栗原 敏監修, 大橋十也, 岡野ジェイムス洋尚, 本郷賢一, 横尾 隆監訳, イラストレイテッド統合臨床基礎医学: リッピンコットシリーズ, 東京: 丸善出版, 2018, p.208-22.
- 3) 薄井紀子, III. 造血系・リンパ系疾患 急性骨髄性白血病, 小澤敬也 (東京大), 中尾真二 (金沢大), 松村 到 (近畿大) 編, 血液疾患最新の治療 2017-2019, 東京: 南江堂, 2017, p.119-22.
- 4) 大場理恵, 薄井紀子, 造血器 CQ3. 拳児希望を有する急性白血病に勧められる妊孕性温存療法は? 日本癌治療学会編, 小児, 思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン, 2017年版, 東京: 金原出版, 2017, p.123-4.
- 5) Usui N. Inotuzumab ozogamicin for acute lymphoblastic leukemia: clinical pharmacology and therapeutic results. In: Ueda T (Univ Fukui), ed. Chemotherapy for Leukemia: Novel Drugs and Treatment. Singapore; Springer, 2017. p.123-36.

V. その他

- 1) 伊藤勇太, 野田健太郎, 相羽恵介, 矢野真吾, 藤井常宏 (富士市立中央病院), Pegfilgrastim 投与後に薬剤誘発性血管炎を発症したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, 臨血 2017; 58(11): 2238-42.
- 2) Arakawa Y, Tamura M, Aiba K, Morikawa K, Aizawa D, Ikegami M, Yuda M, Nishikawa K. Significant response to ramucirumab monotherapy in chemotherapy-resistant recurrent alpha-fetoprotein-producing gastric cancer: a case report. *Oncol Lett* 2017; 14(3): 3039-42.
- 3) 西脇嘉一, 佐野公司, 神山祐太郎, 林 和美, 田上晋, 香取美津治, 増岡秀一, 相羽恵介, 成人劇症型再生不良性貧血に対する強度減弱前処置を用いた非血縁者間臍帯血移植, 臨血 2018; 59(1): 64-8.
- 4) 大場理恵, 薄井紀子, 伊藤勇太, 山内浩文, 町島智人, 石井敬人, 福島僚子, 横山洋紀, 塩田祐子, 矢萩裕一, 矢野真吾, 土橋史明, 相羽恵介, Azacitidine 治療が奏効し臍帯血移植を施行した骨髄線維化を伴う骨髄異形成症候群, 臨血 2017; 58(6): 601-6.

呼吸器内科

| | |
|------------|-------------------------|
| 教授: 桑野 和善 | 呼吸器内科学, 間質性肺炎, 慢性閉塞性肺疾患 |
| 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, 慢性閉塞性肺疾患, 気管支喘息 |
| 准教授: 荒屋 潤 | 呼吸器内科学, 間質性肺炎, 慢性閉塞性肺疾患 |
| 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

日本における呼吸器病学は、結核病学一辺倒の時代から、肺生理学中心の時代を経て、遺伝学、生化学、分子生物学における最新技術の進歩によって、感染症、肺癌、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、間質性肺炎など主要な呼吸器疾患の病態の解明が可能となった。高齢化社会の到来に伴い、呼吸器疾患の重要性は増している。COPD、特発性肺線維症、肺癌など加齢関連肺疾患の病態に関する研究が注目されている。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、呼吸器疾患の指導医が、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。本院、分院含めて出席する年4回の講演会は、著名な講演者を迎える講演会であり、その他にも、新薬や新たな医学の話題があるたびに、Up to dateな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

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。COPD患者の肺組織においてp62, ubiquitinの発現が増加しており、オートファジーによる分解が不十分であることを示している。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。

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が、我々は、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)。

我々は、これまで、COPD病態において、細胞老化とオートファジーが重要な役割を果たすことを発表してきた。現在、喫煙による細胞老化の分子機構、ミトコンドリアの恒常性維持機構についてさら

なる研究を進めており、新たな治療法の確立に寄与したいと考えている。

2) 特発性肺線維症 (IPF)

IPFの患者数は加齢とともに増加する。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細胞老化に陥っている。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。

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。

IPF肺では、線維化進展部位の肺上皮細胞や線維芽細胞において、オートファジー機能が低下している。肺上皮細胞では、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。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PFGR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)。

アジスロマイシンは、肺線維化モデルを抑制することが知られていたが、その機序が明らかではなかった。我々は、プレオマイシン肺臓炎モデルを用いて、その機序を検討した。アジスロマイシンは、オートファジー活性を軽度低下させる。TGF- β の向線維化作用は、NOX4を介する。オートファジー低下は、NOX4に対するユビキチンリガーゼであるCHIPの分解を低下させる。一方で、オートファジー低下は、もう一つのユビキチン・プロテアソーム活性を亢進させることによって、CHIPが結合するNOX4の分解を亢進させる。その結果、TGF- β の線維化作用が減弱する (Tsubouchi K, et al. Autophagy 2017; 13(8): 1420-34)。

ピルフェニドンは、抗線維化薬であり、数少ない IPF に対する治療薬である。その作用は、抗炎症、抗線維化作用など多岐にわたるとされるが詳細は不明である。我々は、ピルフェニドンは、マイトファジーに必須の分子である PARK2 の発現を増加させることでマイトファジー活性を亢進させ、ROS 発現低下、PDGF 活性抑制を介して、mTOR 活性を抑制し、線維芽細胞増殖、筋線維芽細胞分化を抑制することを見出した (Kurita Y, et al. *Respir Res* 2017; 18(1): 114)。

IPF の線維化の過程は、肺上皮細胞の細胞死から始まると考えられている。実際に、IPF やブレオマイシン肺臓炎において、肺上皮細胞には、アポトーシスやネクローシスが認められる。ネクロトーシスは、プログラム細胞死であり、RIPK3 を介する。RIPK3 ノックアウトマウスは、ブレオマイシン肺臓炎に対して抵抗性があり、それは DAMPs の一つである HMGB1 や IL-1 の低下を伴っていた。ネクロトーシスの抑制は、IPF に対する治療戦略としての可能性がある (Lee JM, et al. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018; 59(2): 215-24)。

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、新規の診断法、治療の確立を目指す。

1) 気管支喘息の急性増悪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

気管支喘息の急性増悪の原因として、気道感染は重要である。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、気管支喘息の急性増悪における原因菌呼吸器微生物を明らかにした。さらに通常の検査法と比較して有意に鋭敏な検査法であることを証明した (Yoshii Y, et al. *BMC Pulm Med* 2017; 17(1): 150)。

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、化学療法も奏率が 30~40% と効果は不十分である。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、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)。さらに、同じ方法によって、肺癌の転移病巣や、TKI 抵抗性の肺癌において、高率に TKI に感受性のあるがん細胞を検出できることを証明した (Seki Y, et al. *ESMO Open* 2018; 3(2): e000292)。

3) COPD および気管支喘息患者における術後合併症の危険因子に関する検討

COPD や気管支喘息患者における周術期の合併症に関する検討は、現在の吸入薬が使用される 10 年以上前の検討である。今回我々の検討では、気管支喘息においては、喫煙歴や喘息の重症度が危険因子であり、COPD では、年齢、上腹部手術、長時間の手術がリスク因子であった。吸入薬の適切な使用は、合併症の予防に役立つと考えられる (Numata T, et al. *BMC Pulm Med* 2018; 18(1): 4)。

「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、気管支鏡カンファレンス、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、及び手術前検討、手術後症例を用いて、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」3編の論文はすでに発表した(Yoshii Y, et al. *BMC Pulm Med* 2017; 17(1): 150, Yoshii Y, et al. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48(11-12): 782-8, Shimizu K, et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2009-16)。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(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行い、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) Yanagisawa H, Hashimoto M, Minagawa S, Takasaka N, Ma R, Moermans C, Ito S, Araya J, Budelsky A, Goodsell A, Baron JL, Nishimura SL. Role of IL-17A in murine models of COPD airway disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017; 312(1): 122-30.
- 2) Horikiri T, Hara H, Saito N, Araya J, Takasaka N, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Yoshii Y, Wakui H, Minagawa S, Ishikawa T, Shimizu K, Numata T, Arihiro S, Kaneko Y, Nakayama K, Matsuura T, Matsuura M, Fujiwara M, Okayasu I, Ito S, Kuwano K. Increased levels of prostaglandin E-major urinary metabolite (PGE-MUM) in chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Respir Med* 2017; 122: 43-50.
- 3) Tone K, Fujisaki R, Yamazaki T, Makimura K. Enhancing melting curve analysis for the discrimination of loop-mediated isothermal amplification products from four pathogenic molds: use of inorganic pyrophosphatase and its effect in reducing the variance in melting temperature values. *J Microbiol Methods* 2017; 132: 41-5.
- 4) Nakayama T, Yamazaki T, Yo A, Tone K, Mahdi Alshahni M, Fujisaki R, Makimura K. Detection of fungi from an indoor environment using loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method. *Biocontrol Sci* 2017; 22(2): 97-104.
- 5) Yamakawa H, Hagiwara E, Kitamura H, Yamanaka Y, Ikeda S, Sekine A, Baba T, Okudela K, Iwasawa T, Takemura T, Kuwano K, Ogura T. Serum KL-6 and surfactant protein-D as monitoring and predictive markers of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *J Thorac Dis* 2017; 9(2): 362-71.
- 6) Ogata-Suetsugu S, Yanagihara T, Hamada N, Ikeda-Harada C, Yokoyama T, Suzuki K, Kawaguchi T, Maeyama T, Kuwano K, Nakanishi Y. Amphiregulin suppresses epithelial cell apoptosis in lipopolysaccharide-induced lung injury in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 484(2): 422-8.
- 7) Kawaguchi T, Yanagihara T, Yokoyama T, Ogata-Suetsugu S, Hamada N, Harada-Ikeda C, Suzuki K, Maeyama T, Kuwano K, Nakanishi Y. Probulcol attenuates hyperoxia-induced lung injury in mice. *PLoS One* 2017; 12(4): e0175129.
- 8) Kurita Y, Araya J, Minagawa S, Hara H, Ichikawa A, Saito N, Kadota T, Tsubouchi K, Sato N, Yoshida M, Kobayashi K, Ito S, Fujita Y, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Wakui H, Yoshii Y, Ishikawa T, Numata T, Kaneko Y, Asano H, Yamashita M, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Kuwano K. Pirfenidone inhibits myofibroblast differentiation and lung fibrosis development during insufficient mitophagy. *Respir Res* 2017; 18(1): 114.
- 9) Yoshii Y, Okuda KI, Yamada S, Nagakura M, Sugimoto S, Nagano T, Okabe T, Kojima H, Iwamoto T, Kuwano K, Mizunoe Y. Norgestimate inhibits staphylococcal biofilm formation and resensitizes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to β -lactam antibiotics. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2017; 3: 18.
- 10) Tsubouchi K, Araya J, Minagawa S, Hara H, Ichikawa A, Saito N, Kadota T, Sato N, Yoshida M, Kurita Y, Kobayashi K, Ito S, Fujita Y, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Wakui H, Yoshii Y, Ishikawa T, Numata T, Kaneko Y, Asano H, Ya-

- mashita M, Odaka M, Morikawa T, Nakayama K, Nakanishi Y, Kuwano K. Azithromycin attenuates myofibroblast differentiation and lung fibrosis development through proteasomal degradation of NOX4. *Autophagy* 2017; 13(8): 1420-34.
- 11) 山中友美絵, 萩原恵里, 山川英晃, 関根朗雅, 馬場智尚, 小松 茂, 小倉高志. イソニアジド単独耐性肺結核症の臨床的特徴と培養陰性化日数の検討. *結核* 2017; 92(8): 513-8.
 - 12) Kamii Y, Matsui H, Ohgiya M, Matsuki M, Nagoshi S, Kohno S, Sato A, Ohta K. Investigation of chronic obstructive pulmonary disease patients discharged without home mechanical ventilation after in-hospital use of acute non-invasive ventilation. *Med Res Arch* 2017; 5(8): 1-12.
 - 13) Gotts JE, Abbott J, Fang X, Yanagisawa H, Takasaka N, Nishimura SL, Calfee CS, Matthay MA. Cigarette smoke exposure worsens endotoxin-induced lung injury and pulmonary edema in mice. *Nicotine Tob Res* 2017; 19(9): 1033-9.
 - 14) Yokoyama T, Yanagihara T, Suzuki K, Hamada N, Tsubouchi K, Ogata-Suetsugu S, Mikumo H, Ikeda-Harada C, Maeyama T, Kuwano K, Nakanishi Y. Depletion of club cells attenuates bleomycin-induced lung injury and fibrosis in mice. *J Inflamm (Lond)* 2017; 14: 20.
 - 15) 沼田尊功, 稲木俊介, 小島 淳, 石川威夫, 原 弘道, 中山勝敏, 桑野和善. 当院における肺 Mycobacterium abscessus complex 感染症の臨床的検討. *結核* 2017; 92(10): 587-93.
 - 16) Yoshii Y, Shimizu K, Morozumi M, Chiba N, Ubukata K, Uruga H, Hanada S, Wakui H, Minagawa S, Hara H, Numata T, Saito K, Araya J, Nakayama K, Kishi K, Kuwano K. Detection of pathogens by real-time PCR in adult patients with acute exacerbation of bronchial asthma. *BMC Pulm Med* 2017; 17(1): 150.
 - 17) Suzuki K, Yanagihara T, Yokoyama T, Maeyama T, Ogata-Suetsugu S, Arimura-Omori M, Mikumo H, Hamada N, Harada E, Kuwano K, Harada T, Nakanishi Y. Bax-inhibiting peptide attenuates bleomycin-induced lung injury in mice. *Biol Open* 2017; 6(12): 1869-75.
- ## II. 総 説
- 1) 門田 宰, 吉岡祐亮, 藤田 雄, 落谷孝広. 細胞外小胞・エクソソーム研究の最前線 臨床応用を目指して. *日薬理誌* 2017; 149(3): 119-22.
 - 2) 小林賢司, 荒屋 潤, 皆川俊介, 原 弘道, 齊藤那由多, 門田 宰, 佐藤奈穂子, 吉田昌弘, 坪内和哉, 栗田裕輔, 伊藤三郎, 藤田 雄, 高坂直樹, 内海裕文, 柳澤治彦, 橋本典生, 和久井大, 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. PARK2 介在性マイトファジーによる特発性肺線維症病態の制御. *分子呼吸器病* 2017; 21(1): 107-11.
 - 3) 荒屋 潤, 皆川俊介, 原 弘道, 桑野和善. 【呼吸器疾患と慢性炎症】呼吸器疾患とオートファジー. 別冊 *Bio Clin* 2017; 6(1): 58-63.
 - 4) 齊藤那由多, 荒屋 潤, 伊藤三郎, 桑野和善. Lamin B1 発現低下の COPD 病態における役割. *分子呼吸器病* 2017; 21(1): 70-3.
 - 5) Kadota T, Yoshioka Y, Fujita Y, Kuwano K, Ochiya T. Extracellular vesicles in lung cancer-From bench to bedside. *Semin Cell Dev Biol* 2017; 67: 39-47.
 - 6) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道, 皆川俊介. 【細胞老化 update】加齢関連肺疾患における細胞老化とオートファジー. *アンチ・エイジ医* 2017; 13(4): 49-56.
 - 7) 関 好孝, 河野隆志. 【肺がん-個別化医療の時代】EGFR・ALK 以外の遺伝子変異とその治療薬. *カレントセラピー* 2017; 35(8): 736-42.
 - 8) 田村休応, 須藤一起, 田村研治. 【がん転移学(下)-がん転移のメカニズムと治療戦略: その基礎と臨床-】原発臓器別の転移性腫瘍(転移がん)の治療子宮体癌. *日臨* 2017; 75(増刊9 がん転移学(下)): 259-62.
- ## III. 学会発表
- 1) 金子由美, 中山勝敏, 川本浩徳, 伊藤晶彦, 市川昌博, 齊藤那由多, 坪内和哉, 佐藤奈穂子, 吉田昌弘, 栗田裕輔, 内海裕文, 柳澤治彦, 橋本典生, 和久井大, 皆川俊介, 石川威夫, 沼田尊功, 原 弘道, 荒屋 潤, 小林伸行, 近藤一博, 桑野和善. (ポスター) 新規の virus 関連疲労指標は喘息の難治性や増悪と関連する. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
 - 2) 桑野和善. (特別講演 3) 肺線維症の病態と新たな治療標的-細胞死, 細胞老化とオートファジー-. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
 - 3) 佐藤奈穂子, 荒屋 潤, 皆川俊介, 原 弘道, 齊藤那由多, 坪内和哉, 吉田昌弘, 栗田裕輔, 市川昌博, 小林賢司, 伊藤三郎, 石川威夫, 沼田尊功, 金子由美, 尾高 真, 森川利昭, 中山勝敏, 桑野和善. (ミニシンポジウム) PARK2 ノックアウトマウスに対する長期喫煙曝露の検討. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
 - 4) 宮川英恵, 関 好孝, 齋藤桂介, 小島彩子, 保坂悠介, 渡邊直昭, 藤崎育実, 細田千晶, 劉 楷, 関 文, 木下 陽, 竹田 宏, 桑野和善. (ポスター) 術前肺

- 機能検査で発見された COPD 合併手術例への治療介入に関する臨床的検討. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
- 5) 吉田昌弘, 皆川俊介, 荒屋 潤, 原 弘道, 市川晶博, 斉藤那由多, 佐藤奈穂子, 坪内和哉, 栗田裕輔, 石川威夫, 沼田尊功, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. (ミニシンポジウム) 新規細胞死フェロトシスの COPD 病態への関与. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京, 4 月.
 - 6) Kadota T, Yoshioka Y, Fujita Y, Araya J, Kuwano K, Ochiya T. (Symposium Session 17: EVs in Tissue Repair and Inflammation) Myofibroblast-derived extracellular vesicles promote epithelial cell senescence in idiopathic pulmonary fibrosis. ISEV2017 (International Society for Extracellular Vesicles Annual Meeting). Toronto, May.
 - 7) Kamii Y, Suzuki J, Matsui H, Matsuki M, Nagoshi S, Ohgiya M, Inoue E, Kawashima M, Ohshima N, Yamane A, Ohta K. (Poster) Comparison of clinical features of chronic pulmonary aspergillosis between patients with and without eosinophilia. ATS 2017 (American Thoracic Society 2017 International Conference). Washington, D.C., May.
 - 8) 石川威夫, 山田真紗美, 川本浩徳, 伊藤晶彦, 市川晶博, 斉藤那由多, 坪内和哉, 栗田裕輔, 内海裕文, 和久井大, 皆川俊介, 沼田尊功, 荒屋 潤, 金子由美, 中山勝敏, 桑野和善. (口頭) 当院におけるびまん性肺出血症例の臨床的検討. 第 40 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会. 長崎, 6 月.
 - 9) 沼田尊功, 皆川俊介, 石川威夫, 原 弘道, 荒屋 潤, 中山勝敏, 桑野和善. (ポスター) 当院における重症気管支喘息患者に対する mepolizumab 使用例の検討. 第 66 回日本アレルギー学会学術大会. 東京, 6 月.
 - 10) 関 好孝, 小島彩子, 保坂悠介, 渡邊直昭, 細田千晶, 劉 楷, 宮川英恵, 木下 陽, 齋藤桂介, 桑野和善. (ポスター) 当院におけるシスプラチン含有ショートハイドレーション化学療法 of 70 歳以上の高齢者における忍容性の検討. 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 神戸, 7 月.
 - 11) Saito N, Araya J, Ito S, Kadota T, Yoshida M, Ichikawa A, Kurita Y, Tsubouchi K, Sato N, Kobayashi K, Minagawa S, Hara H, Kawamoto H, Ito A, Utsumi H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Wakui H, Ishikawa T, Numata T, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Role of lamin B1 in COPD pathogenesis. ERS2017 (European Respiratory Society International Congress 2017). Milan, Sept.
 - 12) Tsubouchi K, Araya J, Minagawa S, Hara H, Saito N, Ichikawa A, Sato N, Yoshida M, Kurita Y, Numata T, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. (Poster) Azithromycin-mediated CHIP regulation promotes proteasomal degradation of NOX4. ERS International Congress 2017 (The 27th International Congress of the European Respiratory Society). Milan, Sept.
 - 13) Yoshida M, Minagawa S, Araya J, Hara H, Hosaka Y, Ichikawa A, Saito N, Tsubouchi K, Nakayama K, Kuwano K. (Poster) Involvement of ferroptosis in COPD pathogenesis. ERS International Congress 2017 (The 27th International Congress of the European Respiratory Society). Milan, Sept.
 - 14) 細田千晶, 関 好孝, 宮川英恵, 栗田裕輔, 桑野和善. (ポスター) 高齢者進行非小細胞肺癌に対する EGFR-TKI の有効性と安全性に関する検討. 第 58 回日本肺癌学会学術集会. 横浜, 10 月.
 - 15) Watanabe S, Takeda Y, Kawamoto H, Fujimoto S, Naka G, Sugiyama H. (Poster) Propensity score-adjusted survival analysis of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to EGFR-TKI. IASLC WCLC 2017 (International Association for the study of Lung Cancer 18th World Conference on Lung Cancer). Yokohama, Oct.
 - 16) Tamura N, Horinouchi H, Sekine K, Matsumoto Y, Murakami S, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, Yamamoto N, Ohe Y. (Poster) Efficacy of subsequent cytotoxic chemotherapy after nivolumab for patients with advanced non-small cell lung cancer. ESMO (European Society for Medical Oncology) Asia 2017 Congress. Singapore, Nov.
 - 17) Kazuyori T, Tamura N, Sasaki R, Hirano Y, Tone K, Shinohara W, Kojima A, Kuwano K. (Poster) The effect of carboplatin paclitaxel and bevacizumab for advanced non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion. APSR 2017 (22nd Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology). Sydney, Nov.
 - 18) Tone K, Ogawa H, Makimura K. (Poster) Utility of Bjerkantera adusta specific real-time PCR method for detection of itraconazole responders in unexplained chronic cough patients. APSR 2017 (22nd Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology). Sydney, Nov.
 - 19) Fujimoto S, Suzuki M, Ibusuki R, Tamura K, Matsubayashi S, Sakamoto K, Shiozawa A, Kobayashi K, Yamamoto S, Miyawaki E, Hashimoto M, Ishii S, Morino E, Takasaki J, Naka G, Sato T, Iikura M, Izumi S, Takeda Y, Sugiyama H. (Oral) Clinical investigation of the efficacy of the pulse oximetry "Capno-EyeR" in respiratory failure patients-comparison between PaCO₂, PvCO₂, PtcCO₂ and EtCO₂.

APSR 2017 (22nd Congress of the Asian Pacific Society of Respirology). Sydney, Nov.

- 20) Yamakawa H, Kitamura H, Takemura T, Yamanka Y, Katano T, Tabata E, Shintani R, Sadoyama S, Ikeda S, Okuda R, Sekine A, Oda T, Baba T, Okudela K, Iso S, Iwasawa T, Komatsu S, Hagiwara E, Sato S, Suzuki Y, Ogura T. (Poster) Prognostic factor and disease behavior of fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. APSR 2017 (22nd Congress of the Asian Pacific Society of Respirology). Sydney, Nov.

Hashimoto M, Kuwano K. Drug reaction or metastatic lung cancer? *Cleve Clin J Med* 2017; 84(12) : 914-5.

IV. 著 書

- 1) 渡部淳子, 藤原 豊. 第1章: 肺癌 非小細胞肺癌 Osimertinib. 大津 敦 (国立がん研究センター東病院) 総監修. エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2017. 大阪: メディカルレビュー社, 2017. p.80-2.
- 2) 桑野和善. 3. 呼吸器疾患 4. 間質性肺疾患 3-20. 特発性間質性肺炎 (IIPs). 猿田享男 (慶應義塾大), 北村惣一郎 (国立循環器病研究センター) 監修. 1336 専門家による私の治療. 2017-18 年度版. 東京: 日本医事新報社, 2017. p.208-10.

V. その他

- 1) Hashimoto M, Kuriwa S, Kojima A, Shinhuku K, Sato A, Sasaki R, Hasegawa T, Ito A, Utsumi H, Yanagisawa H, Wakui H, Minagawa S, Kojima J, Numata T, Hara H, Araya J, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Mild lung tuberculosis in a patient suffering from status epilepticus caused by the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Intern Med* 2017; 56(4) : 429-33.
- 2) Watanabe S, Kaneko Y, Kawamoto H, Maehara T, Baba Y, Fujisaki I, Saito N, Ryu K, Seki A, Horikiri T, Kinoshita A, Takeda H, Saito K, Kuwano K. Paradoxical response with increased tumor necrosis factor- α levels to anti-tuberculosis treatment in a patient with disseminated tuberculosis. *Respir Med Case Rep* 2017; 20: 201-4.
- 3) Baba Y, Kaneko Y, Fujisaki I, Kawamoto H, Yamauchi H, Ryu K, Saito N, Watanabe S, Horikiri T, Yoshii Y, Seki A, Kinoshita A, Takeda H, Saito K, Kuwano K. Diffuse Large B-cell Lymphoma Coexistent with Tuberculous Pleurisy Diagnosed by Diagnostic Thoracoscopy. *Med Res Arch* 2017; 5(6) : 1-13.
- 4) Hosoda C, Hosaka Y, Ryu K, Kinoshita A, Saito K, Kuwano K. Pleuritis associated with primary Sjogren syndrome. *Respir Case Rep* 2017; 6(2) : e00285.
- 5) Hara H, Utsumi H, Wakui H, Yanagisawa H,