

呼吸器内科学講座

【研究プロジェクト名および概要】

I. 喘息・COPD・気道系疾患に関する研究

アレルギー性疾患、慢性閉塞性肺疾患、気道系疾患は、患者症例数が多く医学的にも社会的にも重要な疾患である。これらの疾患の問題点を臨床研究および基礎研究にて解決して診断と治療に還元することを目的としている。

1. 生物学的製剤使用の難治性喘息の実態調査と治療効果の解析
2. 閉塞性肺疾患のフェノタイプ及びエンドタイプを評価することを目的とした前向きコホート研究
3. 気管支喘息患者に対する LAMA 投与に関する後方視的解析
4. 気道内及び腸内細菌叢と COPD 病期・予後との関連解析
5. 生物学的製剤使用の難治性喘息の粘液栓に関する CT 画像解析を用いた前向きコホート研究

II. 抗サイトカイン抗体と稀少呼吸器疾患、宿主免疫との関連に関する研究

肺胞蛋白症や播種性 MAC 症を中心に抗サイトカイン抗体の発現と発症機序の関連について研究を行っている。また、各稀少肺疾患の新規治療法の開発を目指し基礎・臨床研究を行っている。

1. 抗 IFN γ 自己抗体、抗 IL-6 自己抗体、抗 GM-CSF 自己抗体のスクリーニング系を用いて稀少呼吸器疾患、宿主免疫との関連を検討
2. 肺胞蛋白症の病態、治療における免疫細胞機能解析
3. iPS 細胞を用いた難治性遺伝性呼吸器疾患の病態解析と新規治療法開発
4. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する GM-CSF 吸入の臨床応用と劇症型に関する臨床研究
5. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する Biphasic cuirass ventilator (BCV) 併用下での全肺洗浄の有効性、安全性の検討
6. 肺胞蛋白症に対する Intrapulmonary percussive ventilation (IPV) の有効性の検討
7. 自己免疫性肺胞蛋白症に対する電子麻酔記録をもちいた全肺洗浄下の酸素化動態の解明と体位に関する後方視的解析
8. GM-CSF 欠損マウス、Csf2ra 欠損マウス、Csf2rb 欠損マウスを用いた肺胞蛋白症の病態解析

III. 肺癌に関する研究

肺癌治療は遺伝子診断を基礎にした個別化治療が進んでおり、肺癌の治療成績向上に向けた研究を行っている。さらに新規の抗癌剤や分子標的治療薬や免疫療法について、効果や有害事象予測因子の発見を目指している。

1. 口腔内・腸内細菌叢が及ぼす癌治療効果促進・抑制・治療耐性誘導メカニズムの解明
2. 肺癌免疫療法による凝固・線溶系システムへの影響に関する研究
3. 放射線治療が誘導する抗腫瘍免疫応答への影響解析
4. 小細胞肺癌の増殖抑制効果を持つ pSTAT3 阻害化合物の探索に関する研究
5. NSCLC 患者における CD74 発現と間質性肺炎 irAE との関連性についての研究
6. 免疫チェックポイント阻害薬の治療効果と血中アミノ酸・脂肪酸の関連性に関する研究
7. 非小細胞肺癌患者に免疫チェックポイント阻害薬の治療効果に影響する食生活に関する研究
8. 間質性肺炎合併肺癌患者における急性増悪の予測としての FDG-PET-CT 検査の有用性とそのメカニズムの解明

IV. 呼吸管理に関する研究

実地臨床で遭遇する肺機能・呼吸管理の問題をテーマとして取り上げ、症例のデータを集積し解析することによって、経過や予後に影響を与える重要な因子を同定し、臨床に役立てる研究を行っている。

1. 抜管後喉頭浮腫予測のためのカフフローテストの有用性の検討
2. 呼吸器疾患（間質性肺炎、進行肺癌）における 4 meter 歩行試験と予後との関連の検討
3. iVAPS モードの適応疾患と有用性、問題点の検討

V. びまん性肺疾患・間質性肺疾患・急性肺損傷に関する研究

間質性肺炎の急性増悪や線維化進行のメカニズムの解明を中心に末梢血や気管支肺胞洗浄細胞、細胞株、動物モデルを用いて細胞・分子レベルでの病態解明に取り組んでいる。また臨床データの集積・解析により治療効果・予後の解析や治療効果のバイオマーカーの解析も行っている。

1. 抗線維化薬の治療効果予測因子の探究・長期投与例の解析
2. 早期 IPF に対する Nintedanib 治療の有効性の検討
3. 間質性肺炎特異的な末梢血 immune gene signature の同定と画像解析、及び間質性肺炎発症機序解明
4. 3次元イメージングを用いた肺線維化過程における血管・神経ダイナミクス解明
5. 膠原病関連ILDにおけるマクロファージの機能的変化と発症機序の解明
6. 口腔内・気管内・腸内細菌叢の間質性肺炎発症・急性増悪への影響の解明、及び病態の進行・予後への

影響の解明

7. 抗 MDA-5 抗体陽性間質性肺炎発症・進行に関する機能病態解析
8. 健診発見の Interstitial lung abnormality の疫学および観察レジストリー研究

VI. 呼吸器感染症に関する研究

人口の超高齢化による肺炎死亡の増加、医療技術の進歩に伴う日和見感染症の増加、耐性菌増加による難治性感染症の増加や COVID-19 流行など 21 世紀においても感染症は重要な位置を占めている。疾患リスク因子の検討や新たな病原微生物同定法の開発および緑膿菌をはじめとした難治性慢性下気道感染の病態制御を目指した研究に取り組んでいる。

1. 肺ノカルジア症の適切な初期治療法の開発
2. 多剤耐性緑膿菌に対する新規治療法の開発
3. 非結核性抗酸菌感染症の感染発症の機序解明と感染進行・治療抵抗性関連バイオマーカーの同定
4. COVID19 感染症に対する細胞性免疫応答のメカニズム、および重症化のメカニズムの解明
5. 熊本県下の COVID-19 感染重症患者の疫学調査及び観察研究

【教職員および大学院生】

教授	坂上 拓郎
准教授	一安 秀範
特任講師	岡本 真一郎
講師	富田 雄介
助教	増永 愛子
助教	徳永 健太郎 (ICU)
助教	猿渡 功一
助教	吉田 知栄子
特任助教	堀尾 雄甲
特任助教	猪山 慎治
特任助教	濱田 昌平
特任助教	坂田 晋也
特任助教	赤池 公孝
特任助教	岡林比呂子
医員	城臺安見子
医員	村本 啓
医員	石丸 裕子
医員	福嶋 一晃
医員	穴井 盛靖
医員	今村 光佑
大学院(博士課程)	田嶋 祐香
大学院(博士課程)	後藤 由比古

【研究プロジェクト】

研究統括 I, II, III, IV, V, VI
I, II, IV, V
VI
II, III, V, VI
I, III, V
IV
III
I, II, IV
I, II, VI
III
V, VI
III
III, V
I, III, V
III
I, VI
I, III
III
I, V
III, VI
III, VI
III, VI

【連絡先】 電話: 096-373-5012、FAX: 096-373-5328 【ホームページ】 <https://kumamoto-respir.com/>

【E-mail】 kokyukinaika@kumamoto-u.ac.jp

【特殊技術・特殊装置】

1. 呼気 NO 測定装置、スパイロメーター、Unrestrained Whole Body Plethysmography、MostGraph、呼気 CO 測定装置、高二酸化炭素換気応答測定装置
2. コンバックス走査式超音波気管支鏡ガイド下生検(EBUS-TBNA)による診断手技
3. ポータブル気管支内視鏡システム
4. PCR 装置、in situ PCR 装置、Western-blot 装置、ELISA 用吸光光度計、沈降抗体検査
5. 実体顕微鏡、蛍光顕微鏡、クライオスタット装置、サイトスピン装置
6. 細胞培養用インキュベーター、ティッシュオーガニバスシステム、クリーンベンチ
7. 共焦点レーザー顕微鏡、フローサイトメーター・セルソーター、病理画像解析ソフトウェア STRATA QUEST

【英文論文】

1. Hamada S, Muramoto K, Akaike K, Okabayashi H, Masunaga A, Tomita Y, Ichiyasu H, Sakagami T. The impact of factor Xa inhibitors on bleeding risk in patients with respiratory diseases. *Sci Rep.* 2024 Feb 19;14(1):4039.
2. Du C, Cai J, Tang J, Chen Y, Díaz-Peña R, Tomita Y, Jassem J, Zhao J, Zheng D, Tu Z. Cell-free DNA methylation profile potential in the diagnosis of lung squamous cell carcinoma. *Thorac Dis.* 2024 Jan 30;16(1):553-563.
3. Imai M, Okabayashi H, Akaike K, Hamada S, Masunaga A, Ichiyasu H, Sakagami T. Comparison of nintedanib-induced gastrointestinal adverse events between patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease and idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Investig.* 2024 Feb 22;62(3):317-321.

4. Sakata Y, Saito G, Sakata S, Oya Y, Tamiya M, Suzuki H, Shibaki R, Okada A, Yokoyama T, Matsumoto H, Otsuki T, Sato Y, Junji U, Tsukita Y, Inaba M, Ikeda H, Arai D, Maruyama H, Hara S, Tsumura S, Morinaga J, Sakagami T. Osimertinib as first-line treatment for elderly patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer in a real-world setting (OSI-FACT-EP). *Lung Cancer*. 2023 Dec;186:107426.
5. Ichikado K, Ichiyasu H, Iyonaga K, Kawamura K, Higashi N, Johkoh T, Fujimoto K, Morinaga J, Yoshida M, Mitsuzaki K, Suga M, Tanabe N, Handa T, Hirai T, Sakagami T. An observational cohort study of interstitial lung abnormalities (ILAs) in a large Japanese health screening population (Kumamoto ILA study in Japan: KILA-J). *BMC Pulm Med*. 2023 Jun 8;23(1):199.
6. Mito R, Iriki T, Fujiwara Y, Pan C, Ikeda T, Nohara T, Suzuki M, Sakagami T, Komohara Y. Onionin A inhibits small-cell lung cancer proliferation through suppressing STAT3 activation induced by macrophages-derived IL-6 and cell-cell interaction with tumor-associated macrophage. *Hum Cell*. 2023 May;36(3):1068-1080.
7. Tomita Y, Sakata S, Imamura K, Iyama S, Jodai T, Saruwatari K, Hamada S, Akaike K, Anai M, Fukusima K, Takaki A, Tsukamoto H, Goto Y, Motozono C, Sugata K, Satou Y, Ueno T, Ikeda T, Sakagami T. Association of Clostridium butyricum Therapy Using the Live Bacterial Product CBM588 with the Survival of Patients with Lung Cancer Receiving Chemoimmunotherapy Combinations. *Cancers (Basel)*. 2023 Dec 21;16(1):47.
8. Sakagami T. Evolution of asthma treatment goals. *Respir Investig*. 2023 May;61(3):333-334.
9. Imaji M, Fujimoto D, Sato Y, Sakata Y, Oya Y, Tamiya M, Suzuki H, Ikeda H, Kijima T, Matsumoto H, Kanazu M, Hino A, Inaba M, Tsukita Y, Arai D, Maruyama H, Hara S, Tsumura S, Kobe H, Sumikawa H, Sakata S, Yamamoto N. Safety and efficacy of osimertinib rechallenge or continuation after pneumonitis: A multicentre retrospective cohort study. *Eur J Cancer*. 2023 Jan;179:15-24.
10. Tanaka K, Chamoto K, Saeki S, Hatae R, Ikematsu Y, Sakai K, Ando N, Sonomura K, Kojima S, Taketsuna M, Kim YH, Yoshida H, Ozasa H, Sakamori Y, Hirano T, Matsuda F, Hirai T, Nishio K, Sakagami T, Fukushima M, Nakanishi Y, Honjo T, Okamoto I. Combination bevacizumab and nivolumab treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Sci Transl Med*. 2022 Dec 14;14(675):eabq0021.
11. A novel murine model of autoimmune dysautonomia by $\alpha 3$ nicotinic AChR immunization. Yamakawa M, Nakane S, Ihara E, Tawara N, Ikeda H, Igarashi Y, Komohara Y, Takamatsu K, Ikeda T, Tomita Y, Murai S, Ando Y, Mukaino A, Ogawa Y, Ueda M. *Front Neurosci*. 2022 Nov 23;16:1006923.
12. Jodai Y, Hamada S, Yamada M, Masuda Y, Anai M, Jodai T, Tomita Y, Saeki S, Ichiyasu H, Sakagami T. Primary lung sebaceous carcinoma successfully treated with radiotherapy and pembrolizumab: a case report. *Thorac Cancer*. 2023 Jan;14(3):331-335.
13. Imamura K, Tomita Y, Sato R, Ikeda T, Iyama S, Jodai T, Takahashi M, Takaki A, Akaike K, Hamada S, Sakata S, Saruwatari K, Saeki S, Ikeda K, Suzuki M, Sakagami T. Clinical Implications and Molecular Characterization of Drebrin-Positive, Tumor-Infiltrating Exhausted T Cells in Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 8;23(22):13723.
14. Akaike K, Saruwatari K, Matsushima R, Fujino K, Morinaga J, Oda S, Takahashi H, Shiraishi S, Okabayashi H, Hamada S, Tomita Y, Masunaga A, Saeki S, Ikeda K, Ichiyasu H, Suzuki M, Sakagami T. Clinical impact of SUVmax of interstitial lesions in lung cancer patients with interstitial lung disease who underwent pulmonary resection. *J Thorac Dis*. 2022 Oct;14(10):3801-3810.
15. Sato Y, Sumikawa H, Shibaki R, Morimoto T, Sakata Y, Oya Y, Tamiya M, Suzuki H, Matsumoto H, Yokoi T, Hashimoto K, Kobe H, Hino A, Inaba M, Tsukita Y, Ikeda H, Arai D, Maruyama H, Hara S, Tsumura S, Sakata S, Fujimoto D. Drug-Related Pneumonitis Induced by Osimertinib as First-Line Treatment for Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Real-World Setting. *Chest*. 2022 Nov;162(5):1188-1198.
16. Ikeda T and Tomita Y. Statistical concern regarding the relationship of change in mucus plug score with airflow over time. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Nov 15;206(10):1299.
17. Tomita Y, Goto Y, Sakata S, Imamura K, Minemura A, Oka K, Hayashi A, Jodai T, Akaike K, Anai M, Hamada S, Iyama S, Saruwatari K, Saeki S, Takahashi M, Ikeda T, Sakagami T. Clostridium butyricum therapy restores the decreased efficacy of immune checkpoint blockade in lung cancer patients receiving proton pump inhibitors. *Onc Immunology*. 2022 May 27;11(1):2081010.
18. Hirotake Tsukamoto, Yoshihiro Komohara, Yusuke Tomita, Yuji Miura, Takanobu Motoshima, Kosuke Imamura, Toshiaki Kimura, Tokunori Ikeda, Yukio Fujiwara, Hiromu Yano, Tomomi Kamba, Takuro Sakagami, Hiroyuki Oshiumi. Aging-associated and CD4 T cell-dependent ectopic CXCL13 activation predisposes to anti-PD-1 therapy-induced adverse events. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022. 119 (29) e2205378119.
19. Shinchi, Y., Ishizuka, S., Komohara, Y. et al. The expression of PD-1 ligand 1 on macrophages and its clinical impacts and mechanisms in lung adenocarcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 71, 2645–2661 (2022).
20. Sakata S, Otsubo K, Yoshida H, Ito K, Nakamura A, Teraoka S, Matsumoto N, Shiraishi Y, Haratani K, Tamiya M, Ikeda S, Miura S, Tanizaki J, Omori S, Yoshioka H, Hata A, Yamamoto N, Nakagawa K. Real-world data on NGS using the OncoPrint DxTT for detecting genetic alterations in non-small-cell lung cancer: WJOG13019L. *Cancer Sci*. 2022;113:221-228.
21. Fujimoto D, Akamatsu H, Morimoto T, Wakuda K, Sato Y, Kawa Y, Yokoyama T, Tamiya M, Hiraoka R, Shingu N, Ikeda H, Tamiya A, Kanazu M, Miyauchi E, Miura S, Yanai M, Yomota M, Morinaga R, Yokoi T, Hata A, Suzuki H, Matsumoto H, Sakata S, Furuya N, Harutani Y, Nakachi I, Otsuki A, Uematsu S, Hara S, Yokoo K, Sugimoto T, Yamamoto N. Histologic transformation of epidermal growth factor receptor-mutated lung cancer. *Eur J Cancer*. 2022;166:41-50.

22. Hayashi H, Yonesaka K, Nakamura A, Fujimoto D, Azuma K, Sakata S, Tachihara M, Ikeda S, Yokoyama T, Hataji O, Yano Y, Hirano K, Daga H, Okada H, Chiba Y, Sakai K, Nishio K, Yamamoto N, Nakagawa K. Alternating therapy with osimertinib and afatinib for treatment-naive patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: A single-group, open-label phase 2 trial (WJOG10818L). *Lung Cancer*. 2022;168:38-45.
23. Anai M, Saruwatari K, Ikeda T, Oda S, Tajima Y, Jodai T, Sakata S, Iyama S, Tomita Y, Saeki S, Ichiyasu H, Sakagami T. Clinical impact of cerebral infarction in patients with non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*. 2022 May;27(5):863-870.
24. Moriyasu Anai, Chieko Yoshida, Kazutaka Ozono, Hirotsugu Furukawa, Yuko Ishimaru, Shinya Sakata, Koichi Saruwatari, Kei Muramoto, Yusuke Tomita, Sho Saeki, Hidenori Ichiyasu, and Takuro Sakagami. Successful concomitant therapy with mepolizumab and dupilumab for atypical eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int*. 2022 Apr;71(2):259-261.
25. Shiraishi Y, Shimose T, Tsuchiya-Kawano Y, Ishii H, Daga H, Ito K, Saruwatari K, Okamoto I. Forthcoming Phase II Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Chemotherapy for Small Cell Lung Cancer with Brain Metastases. *Cancer Manag Res*. 2022;14:3449-3453.
26. Sato R, Imamura K, Semba T, Tomita Y, Saeki S, Ikeda K, Komohara Y, Suzuki M, Sakagami T, Saya H, Arima Y. TGF- β signaling activated by cancer-associated fibroblasts determines the histological signature of lung adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2021 Sep 15;81(18):4751-4765.
27. Tomita Y, Ikeda T, Sato R, Sakagami T. Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An in silico analysis. *Immun Inflamm Dis*. 2020 Dec;8(4):684-694.
28. Tomita Y, Sato R, Ikeda T, Sakagami T. BCG vaccine may generate cross-reactive T cells against SARS-CoV-2: In silico analyses and a hypothesis. *Vaccine*. 2020 Sep 22;38(41):6352-6356.
29. Tomita Y, Ikeda T, Sakata S, Saruwatari K, Sato R, Iyama S, Jodai T, Akaike K, Ishizuka S, Saeki S, Sakagami T. Association of Probiotic *Clostridium butyricum* Therapy with Survival and Response to Immune Checkpoint Blockade in Patients with Lung Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2020 Oct;8(10):1236-1242.