

研究室紹介

埼玉医科大学病院 呼吸器内科*

永田 真
柚 知行

研究室メンバー（大学院生）：教授：永田真，仲村秀俊，柚知行，
准教授：中込一之，小林威仁（総合診療内科）講師：白畑亨，
内田義孝，（大学院生：家村秀俊，片山和紀，星野祐樹）

呼吸器内科の研究領域は、免疫・アレルギー、閉塞性肺疾患、感染症、びまん性肺疾患、悪性腫瘍など多岐にわたります。これらは各々がその病態機序、治療法が充分には確立されておらず、研究対象は無限にあるとも言えます。例えば新規のウイルス感染症がパンデミックに至り、その主たる病変部である呼吸器を専門とする医師は予防、機序、治療法の確立に向け更なる研究が求められています。

私たちの教室は、以前から上記各分野の基礎的、臨床的研究に携わってきました。日常の臨床から疑問を持ち解決する過程で、その疾患の病態を解明することや、よりよい治療法を見出すことが、実現可能な思考過程と方法を提供できると考えています。

免疫・アレルギー分野

気管支喘息を含むアレルギー疾患は増加の一途をたどり、“21世紀の国民病”ともいわれています。アレルギー疾患の特徴として、ひとりの患者がアレルギー素因を基盤とした、複数の疾患を合併します。また、体質的な要素が基盤にあるため治癒することは難しく、しばしば生涯にわたって患者を苦しめます。小児に多く見られていた食物アレルギーが、成人でも徐々にみられるようになり、高齢者の喘息死が問題となっていることなどはその一端を示しています。この分野の根本療法の確立や、包括的・全身的管理治療法の確立や、そしてとくに重症喘息の治療の改善はきわめて重要な研究テーマといえます。当院は大学病院としては本邦で初のアレルギーセンターを擁しており、埼玉県内

*専攻：臨床医学 研究系 専攻分野：内科学（呼吸器内科）

大学院基本学科：呼吸器内科

代表指導教員：永田 真，研究主任：柚 知行

連絡先：favre4mn@saitama-med.ac.jp

tsoma@saitama-med.ac.jp

TEL：049-276-1319（医局）

唯一のアレルギー疾患拠点病院に指定されています。私たちの教室はアレルギーセンターの中核として、関連学科との相互協力の上でアレルギー疾患の病態及び治療に関する臨床的・基礎的研究プロジェクトを進めています。

1. 喘息・アレルギー病態の免疫学的・臨床的研究：基礎病態であるアレルギー性炎症に焦点をあて、好酸球を中心とした炎症細胞を単離しての細胞生物学的実験手法を駆使して研究を進めており、多大な論文業績をあげています。日本では、アレルギー・好酸球研究の中心的存在であって、「アレルギー・好酸球研究会」事務局も当科に存在しています。活性化した好中球が好酸球浸潤を誘導する知見は、重症喘息における炎症病態の一因を解明したとして高い評価を受けています。現在アレルギー疾患における炎症機構の解明についてさらなる研究が進行中です。また喘息患者から得た呼気凝縮液や喀痰、血液などの臨床検体から病態解析を行い、基礎研究の臨床的関連性を追求するとともに、複数の英文論文業績を挙げてきています。

2. アレルゲン免疫療法の臨床的・細胞生物学的研究：アレルギー性気道疾患の根治療法として日本でいち早くアレルゲン免疫療法を行ってきており、その臨床効果や機序について多くの知見を報告しています。日本アレルギー学会発行のダニアレルギーおよびスギ花粉症についてのアレルゲン免疫療法手引書の作成においても、当科が中心的役割を担っています。現在、本療法の対象患者から得た臨床検体あるいは患者の免疫担当細胞から産生される各種炎症調節分子を測定し、その効果発現の機序を研究するとともに、さらに免疫療法の臨床的改良を目指したアプローチを行っています。

慢性閉塞性肺疾患（COPD）・睡眠時無呼吸：COPDや間質性肺炎（IP）では薬物治療が進歩し治療の手段が増えてきています。一方で、薬物療法に加え、呼吸リハビリテーションによる身体活動性の維持・向上が慢性呼吸器疾患

者の QOL と予後の改善に重要であることがわかってきました。私たちの研究室では、理工系研究者とリハビリテーション科と共同で、先進的な画像センシング技術を応用し、安静時の胸郭と腹部の呼吸運動を非接触の状態で解析し、診断、重症度、増悪の判定を可能とする新システムを開発しています。さらに患者負担が少ない運動機能検査として、Kinect センサーを応用した漸増負荷エルゴメーターによる測定システムの開発も進めています。本装置では運動中の患者の換気量と呼吸数をモニター可能であり、嫌気性代謝閾値の推定が可能で、呼吸器疾患患者に適切な運動処方を提供できるものと期待されます。

COPD では疾患の進行と平行して筋肉量と体重の減少が顕著となり、フレイル、サルコペニアを併発し、QOL が低下します。私たちは、スポーツ、栄養関連の研究者および放射線科と共同で、COPD 患者のエネルギー代謝の研究を実施し、そのデータに基づく栄養、運動療法の改善とバイオマーカーの研究を継続しています。特に CT による気腫、気道病変、筋肉量や体組成の解析、前述の画像解析システムを応用した呼吸運動解析など、最新のテクノロジーを駆使して、COPD における体重減少のメカニズムに迫り、エネルギー必要量を推定可能なバイオマーカーの解明と栄養、運動療法の確立を目指し、研究を続けています。

また当科では IP と睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の患者数が県内有数であり、診療実績を生かした様々な臨床研究を実施し、多数の学会発表を行っています。一例として OSA 診断と重症度判定に対する顔面形態の 3D プリンターによる解析の有用性を英文論文発表しました。現在原発性アルドステロン血症と OSA の関連、鼻腔通気度と CPAP アドヒアランスの関係など、複数診療科での共同研究の企画を進めています。

びまん性呼吸器疾患分野：びまん性肺疾患は間質性肺炎を中心に、ガイドライン、気管支鏡によるクライオ肺生検、抗線維化薬など検査方法、診断、治療法が目覚ましく進歩しています。私たちの研究室では間質性肺炎の多施設共同臨床観察研究や本学生化学教室と共同で、肺疾患患者血液中 extracellular vesicle 上分子を指標とした診断マーカーの開発に関する研究を行っています。また、気管支肺胞洗浄液 (BALF) を活用した新規バイオマーカーの探索や間質性肺炎の病態解析を進めています。

感染症：当科は新興感染症としての COVID-19 に他内科と共同診療に従事しています。本学の他科や他施設と COVID-19 重症化の治療や免疫学的解析に基づく予測バイオマーカー探索研究を進めています。

呼吸器悪性腫瘍：私たちの研究室は以前から各種薬物治療の多施設共同研究に参加し、新規治療法の探索検証を進めています。

◆ 研究室の目指す方向性

臨床医学に根ざし、基礎と臨床の連関性を常に意識した包括的な取り組みを進めていくことを基本としています。

得られた新規の知見は世界に発信していくことが基本的な方向性です。

免疫・アレルギー部門では、喘息・アレルギーに関与する炎症性分子を分析し、病態評価や治療効果の評価が可能となる新規バイオマーカーの探索を進めています。また本学免疫学や、当院の小児科、耳鼻科、皮膚科との共同研究において、関連気道疾患や免疫応答の検討に取り組んでいます。アレルギー反応の主役となる好酸球などの炎症性細胞の浸潤・活性化の機序、またこれらに対する治療薬の効果を検討し、新規データを他の手法や臨床とリンクさせて研究の次期ステップを検討して進めています。

COPD をはじめとした慢性呼吸器疾患の機能解析部門では、理工系研究者との共同研究を積極的に推進し、最新の理工学技術を診療に生かす努力を継続しています。特に呼吸運動の画像解析は SAS, COPD, 間質性肺炎など、様々な疾患の診断や治療効果判定に有用と考えられ、COPD における体重減少のメカニズムの解明にも役立つ可能性があります。

◆ 研究者への指導方針

米国では専門医の育成には研究体験が必須であると認識されています。呼吸器・アレルギー分野の専門的知識を適正に活用し、精度の高い分析結果に立脚した、論理的思考能力をもった内科領域の専門医として、自律的に成長し続けることができるよう指導していきます。臨床・基礎研究を立案でき、後輩医師を指導し、学会で活躍でき、本学や医学に貢献できるリーダー的医師とすることが目標です。研究成果は国際学会で発表し、希望に応じて海外留学を指導しています。過去の大学院生は在籍中に 2~4 点の英文論文を完成できています。

◆ 論文業績

- 1) Hoshino Y, Soma T, Uchida Y, Shiko Y, Nakagome K, Nagata M. Treatment Resistance in Severe Asthma Patients With a Combination of High Fraction of Exhaled Nitric Oxide and Low Blood Eosinophil Counts. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 836635.
- 2) Shirahata T, Nishida Y, Sato H, Yogi S, Akagami T, Nagata M, Tanaka S, Nakamura H, Katsukawa F. Impact of non-exercise activity thermogenesis on physical activity in patients with COPD. *Sci Prog.* 2022; 105(3): 368504221117064.
- 3) Shirahata T, Sato H, Yogi S, Inoue K, Niitsu M, Miyazawa H, Akagami T, Soma M, Mio T, Nagata M, Nishida Y, Tanaka S, Katsukawa F, Nakamura H. Possible association of high-density lipoprotein cholesterol levels with trunk muscle deficits and decrease in energy expenditure in patients with or at risk for COPD: A pilot study. *Respir Investig.* 2022; 60(5): 720-4.
- 4) Ohmura K, Suzuki M, Soma M, Yamazaki S, Uchida Y,

- Komiyama K, Shirahata T, Miyashita T, Nagata M, Nakamura H. Predicting the presence and severity of obstructive sleep apnea based on mandibular measurements using quantitative analysis of facial profiles via three-dimensional photogrammetry. *Respir Investig*. 2022; 60(2): 300-8.
- 5) Uchida T, Nakagome K, Iemura H, Naito E, Miyauchi S, Uchida Y, Soma T, Nagata M. Clinical evaluation of rush immunotherapy using house dust mite allergen in Japanese asthmatics. *Asia Pac Allergy*. 2021; 11: e32.
 - 6) Miyauchi S, Nakagome K, Noguchi T, Kobayashi T, Ueda Y, Soma T, Nagata M. Japanese cedar pollen upregulates the effector functions of eosinophils. *Asia Pac Allergy*. 2021; 11: e26.
 - 7) Sato H, Nakamura H, Nishida Y, Shirahata T, Yogi S, Akagami T, Soma M, Inoue K, Niitsu M, Mio T, Miyashita T, Nagata M, Nakae S, Yamada Y, Tanaka S, Katsukawa F. Energy expenditure and physical activity in COPD by doubly labelled water method and an accelerometer. *ERJ Open Res*. 2021; 7(2): 00407-2020.
 - 8) Shirahata T, Sato H, Yogi S, Inoue K, Niitsu M, Akagami T, Soma M, Mio T, Nagata M, Nakae S, Nishida Y, Tanaka S, Katsukawa F, Nakamura H. The product of trunk muscle area and density on the CT image is a good indicator of energy expenditure in patients with or at risk for COPD. *Respir Res*. 2021; 22(1): 18.
 - 9) Nishida Y, Nakamura H, Sasaki S, Shirahata T, Sato H, Yogi S, Yamada Y, Nakae S, Tanaka S, Katsukawa F. Evaluation of energy intake by brief-type self-administered diet history questionnaire among male patients with stable/at risk for chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res*. 2021; 8(1): e000807.
 - 10) Soma T, Uchida Y, Nakagome K, Hoshi R, Nagata M. Eicosanoids seasonally impact pulmonary function in asthmatic patients with Japanese cedar pollinosis. *Allergol Int*. 2020; 69(4): 594-600.
 - 11) Nakagome K, Shimizu T, Bochkov YA, Noguchi T, Kobayashi T, Soma T, Ueki S, Gern JE, Nagata M. Cadherin-related family member 3 upregulates the effector functions of eosinophils. *Allergy*. 2020; 75(7): 1805-9.
 - 12) Uchida Y, Soma T, Nakagome K, Kobayashi T, Nagata M. Implications of prostaglandin D2 and leukotrienes in exhaled breath condensates of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 123(1): 81-8.
 - 13) Soma T, Iemura H, Naito E, Miyauchi S, Uchida Y, Nakagome K, Nagata M. Implication of fraction of exhaled nitric oxide and blood eosinophil count in severe asthma. *Allergol Int*. 2018; 67S: S3-S11.
 - 14) Aoki H, Nakamura H. Non-Contact Respiration Measurement during Exercise Tolerance Test by Using Kinect Sensor. *Sports (Basel)*. 2018; 6(1): 23.
 - 15) Shirahata T, Nakamura H, Nakajima T, Nakamura M, Chubachi S, Yoshida S, Tsuduki K, Mashimo S, Takahashi S, Minematsu N, Tateno H, Asano K, Fujishima S, Betsuyaku T. Plasma sE-cadherin and the plasma sE-cadherin/sVE-cadherin ratio are potential biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease. *Biomarkers*. 2018; 23: 414-21.
 - 16) Noguchi T, Nakagome K, Kobayashi T, Uchida Y, Soma T, Nakamoto H, Nagata M. Periostin upregulates the effector functions of eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138: 1449-52.
 - 17) Utsugi H, Nakamura H, Suzuki T, Maeno T, Nagata M, Kanazawa M. Associations of lifelong cigarette consumption and hypertension with airflow limitation in primary care clinic outpatients in Japan. *Respir Investig*. 2016; 54: 35-43.
 - 18) Nishihara F, Nakagome K, Kobayashi T, Noguchi T, Araki R, Uchida Y, Soma T, Nagata M. Trans-basement membrane migration of eosinophils induced by LPS-stimulated neutrophils from human peripheral blood *in vitro*. *ERJ Open Res*. 2015; 1.
 - 19) Kobayashi T, Takaku Y, Yokote A, Miyazawa H, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Interferon- β augments eosinophil adhesion-inducing activity of endothelial cells. *Eur Respir J* 2008; 32: 1540-1547.
 - 20) Kikuchi I, Kikuchi S, Kobayashi T, Hagiwara K, Sakamoto Y, Kanazawa M, Nagata M. Eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34: 760-5.