

研究室紹介



埼玉医科大学病院 呼吸器内科

永田 真



埼玉医科大学病院呼吸器内科の現在の研究室の歴史は、1988年に東京大学物療内科から本学の旧第二内科に着任された坂本芳雄先生によって実質的に幕を開けたといつてもよい。本学卒業生(6回生)で当時大学院を卒業したばかりであった筆者は、生体から各種の細胞を取り出して、免疫学的実験手法を武器に疾患にアプローチする lung cell sociology の研究手法に目を見張ったものである。以降、卒業生を中心に、教室員が東京大学(旧物療内科)や獨協医科大学(旧アレルギー内科)などの国内他施設、また米国ウィスコンシン大学あるいはメイヨ・クリニック医科大学などに留学して持ち帰った実験手法、とくに当科の伝家の宝刀である好酸球研究、ならびにアレルギー免疫療法の研究を中心に、現在も気管支喘息あるいは好酸球性肺炎などの免疫・アレルギー学的疾患の基礎的あるいは臨床的研究プロジェクトが広く展開されている。また後述するが近年は仲村秀俊教授(慶應義塾大学出身)を中心とした COPD(慢性閉塞性肺疾患)の多角的臨床研究、そして睡眠時無呼吸症候群の臨床的研究がもうひとつの大きな柱となっている。これらのことから現在の呼吸器内科の研究は臨床研究が占める部分が非常に大きくなっており、外来あるいは病棟や、臨床検査室の場などが当科の重要な“研究室”でもあるといつてもよい。

免疫・アレルギー分野の *in vitro* での基礎的研究では、アレルギー疾患の重要なエフェクター細胞である好酸球の組織浸潤・活性化機構の解明を伝統的に行ってきた。またマウスの系での実験的気道炎症モデルをもちいて抑制性サイトカインや各種の化合物などの効果の検証を行っている。臨床的研究の基軸のひとつとして、気管支喘息患者さんから誘発喀痰や呼気凝縮液(EBC)を採取し、細胞分画や各種のサイトカイン・ケモカイン、また各種炎症性メディエーターを測定し気道炎症病態の解析を行ってきた。特に重症喘息に着目し、Type2炎症と非 Type2炎症の違いによる臨床病型に関して検討を行ってきた。そのなかで近年は特に、いわゆる Danger signal の一種である ATP の気

道由来サンプル中濃度と、喀痰中炎症細胞や炎症性メディエーターとの関連性、呼吸機能への影響等の検討を行っている。また EBC を用いて、脂質メディエーター、例えばマスト細胞由来の PGD2 が重症喘息気道では増加しており、これが呼吸機能低下に関連することなどを明らかにしている。アトピー型喘息に対するアレルギー免疫療法について、バイオマーカーとしての各種サイトカイン・ケモカインまた I 型アレルギーの阻止活性を有する特異的 IgG4 産生能などを検討している。現在の当科は、我が国の代表的なアレルギー研究の場のひとつといつても支障がないとおもわれる。国際的トップランクの医学雑誌をふくめ論文業績をこの領域におくりだしてきており、日本アレルギー学会の関東支部、そして日本の好酸球研究会の事務局をつとめている。筆者は 2021 年 10 月に横浜で開催される日本アレルギー学会学術大会会長を担当させていただく予定である。

当研究室のもうひとつの重要な柱は、前述したように仲村秀俊教授を中心とした COPD の多角的臨床研究、また睡眠時無呼吸症候群の臨床的研究である。COPD の急性増悪はその予後に影響を及ぼす臨床的に重要な病態である。仲村教授たちはその急性増悪に影響を与える因子の研究として、安定期の下気道の定着菌と増悪期の起因菌を半定量的 PCR 法により検出する検討を行ってきた。次に、慶應大学スポーツ医学研究センターとの共同研究として、COPD 患者のエネルギー消費と身体活動量との関連性について、二重標識水法を用いての臨床的検討を行い、有意義な新知見を集積しつつある。また本学リハビリテーション科と共同して、6分間歩行試験を用いた臨床研究、さらにエルゴメータを用いた心肺運動負荷試験も行っており、後述の非接触呼吸モニタリング装置での運動機能評価と運動療法の確立・普及など、高い臨床的意義をもたらす方向性を目指している。最近仲村教授たちは COPD 患者の血清および喀痰上清を採取し、病態と関連するバイオマーカーの研究を開始している。新規バイオマーカー候補として、慶應大学のコホート研究から得られた因子について検討中である。さ

らにまた最近、COPD患者の安静時および運動中呼吸運動の画像解析の研究を行っている。安静呼吸はFGセンサー（イデアクエストイノベーション社）、運動中の呼吸はKinectセンサー（千歳科学技術大学との共同研究）を用いて解析が可能であることを見出し、これらの手法は上記の研究に活用されはじめている。もう一点、睡眠時無呼吸症候群（Sleep apnea syndrome, SAS）に関する研究として、患者のCPAP療法のアドヒアランスに関連する因子の研究を過去10年以上にわたるポリソムノグラフィーと臨床データを用いて解析をすすめている。さらに保健医療学部との共同研究で3Dプリンターを用いた下顎形状解析によるSAS診断の可能性について研究を継続している。

当科研究室のひとつの特徴は、多くの研究組織の流れが複合的に入り込んだ“多民族国家”を形成していることである。教室員の出身校・出身医局も多岐にわたるとともに、例えば *in vitro* での好酸球研究では当大学病院の小児科や総合診療内科の大学院生をおあずかりし、また東京大学、東京慈恵会医科大学、山梨大学などから編入大学院生などのかたちで国内留学を受け入れ、多くの論文業績をあげてきている。当科の研究室は限りなく開放的であって、そして本学の資産として学内外の研究者の育成に役立ってほしいと願うものである。今後も埼玉医科大学における臨床系教室のなかで、本学の掲げるリサーチマインドの涵養をより一層牽引していく存在であるよう、さらなる努力と前進を続けてまいりたいと考える。

代表的論文

- 1) Nagata M, Saito K, Tsuchiya K, Sakamoto Y. Leukotriene D4 upregulates eosinophil adhesion via the cysteinyl leukotriene 1 receptor. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 676-80.
- 2) Nagata M, Saito K, Kikuchi I, Tabe K, Hagiwara K, Kanazawa M, Sakamoto Y. Immunotherapy attenuates eosinophil transendothelial migration induced by the supernatants of antigen-stimulated mononuclear cells from atopic asthmatics. *Int Archives Allergy Immunol* 2004; 134: 21-4.
- 3) 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.
- 4) 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: 1540-7.
- 5) Soma T, Takaku Y, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Uematsu K, Nagata M. Inhibitory effect of budesonide alone and in combination with formoterol on IL-5 and RANTES production from mononuclear cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146: 22-7.
- 6) Takaku Y, Nakagome K, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. IFN- γ -inducible protein of 10 kDa upregulates the effector functions of eosinophils through β 2 integrin and CXCR3. *Respir Res* 2011; 12: 138.
- 7) Takaku Y, Soma T, Nishihara F, Nakagome K, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 161: 107-17.
- 8) Soma T, Kobayashi T, Yokote A, Nagata M. Theophylline attenuates the adhesiveness of endothelial cells augmented with interferon- γ in the presence of TNF- α for blood eosinophils. *Allergol Int* 2014; 63 suppl1: 63-5.
- 9) Nakagome K, Bochkov YA, Ashraf S, Brockman-Schneider RA, Evans MD, Pasic TR, Gern JE. Effects of rhinovirus species on viral replication and cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 332-41
- 10) Kobayashi T, Soma T, Noguchi T, Nakagome K, Nakamoto H, Kita H, Nagata M. ATP drives eosinophil effector responses through P2 purinergic receptors. *Allergol Int* 2015; 64: 30-6.
- 11) 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: 1-10.
- 12) Takaku Y, Soma T, Uchida Y, Kobayashi T, Nakagome K, Nagata M. CXC chemokine superfamily induced by Interferon- γ in asthma: a cross-sectional observational study. *Asthma Res Pract* 2016; 2: 6.
- 13) 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.
- 14) Nakagome K, Shoda H, Shirai T, Nishihara F, Soma T, Uchida Y, Sakamoto Y, Nagata M. Eosinophil transendothelial migration induced by the bronchoalveolar lavage fluid of acute eosinophilic pneumonia. *Respirology* 2017; 22: 913-21.
- 15) 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; 67: 3-11.
- 16) Nakagome K, Nakamura Y, Kobayashi T, Ohta S, Ono J, Kobayashi K, Ikebuchi K, Noguchi T, Soma T, Yamauchi K, Izuhara K, Nagata M. Elevated periostin concentrations in the bronchoalveolar lavage fluid of eosinophilic

- pneumonia. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 178: 264-71.
- 17) Nakagome K, Nagata M. Involvement and Possible Role of Eosinophils in Asthma Exacerbation. *Front Immunol* 2018; 9: 2220.
 - 18) 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; S1081-1206(19): 30292-3
 - 19) Ueda Y, Nakagome K, Kobayashi T, Noguchi T, Soma T, Ohashi-Doi K, Tokuyama K, Nagata M. *Dermatophagoides farinae* upregulates the effector functions of eosinophils through $\alpha M\beta 2$ integrin and PAR-2. *Int Arch Allergy Immunol* 2019; 178: 295-306.
 - 20) Aoki H, Nakamura H. Non-contact respiration measurement during exercise tolerance test by using kinect sensor. *Sports (Basel)* 2018 Mar 13; 6(1). pii: E23.
 - 21) Shirahata T, Nakamura H, et al. Plasma sE-cadherin and the plasma sE-cadherin/sVE-cadherin ratio are potential biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease. *Biomarkers* 2018; 23: 414-21.
 - 22) Utsugi H, Nakamura H, et al. Associations of lifelong cigarette consumption and hypertension with airflow limitation in outpatients of primary care clinics in Japan. *Respir Invest* 2016; 54: 35-43.
 - 23) Nakajima T, Nakamura H, et al. Plasma Cathepsin S and Cathepsin S/Cystatin C Ratios Are Potential Biomarkers for COPD. *Dis Markers* 2016; 2016: 4093870.
 - 24) Nakamura M, Nakamura H, et al. Plasma cytokine profiles related to smoking-sensitivity and phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomarkers* 2014; 19: 368-77.
 - 25) Miyazaki M, Nakamura H, et al. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. *Respir Res* 2014; 15: 13.