

Title	肺組織検体を用いた肺非結核性抗酸菌症の病態解明
Sub Title	Elucidation of pathogenesis of pulmonary diseases due to nontuberculous mycobacteria using the human lungs
Author	長谷川, 直樹(Hasegawa, Naoki) 朝倉, 崇徳(Asakura, Takanori) 南宮, 湖(Namkoong, Ho)
Publisher	
Publication year	2025
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2024.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究では、肺非結核性抗酸菌症（肺NTM症）の病態解明を目的として、国内多施設で肺組織検体の収集体制を構築し、正常肺および肺NTM症を含む非嚢胞性気管支拡張症（NCFB）の病変肺を解析した。中枢・末梢気道由来の上皮細胞の特性をin vitroおよび病理組織で評価し、特にMUC5Bの末梢気道での異常発現、XBP1s経由の小胞体ストレス応答の関与を明らかにした。さらに、空間トランスクリプトーム解析により、分泌細胞関連遺伝子の亢進と線毛機能関連遺伝子の低下、IL-1経路を介した炎症とムチン発現の連関が示され、肺NTM症に特有の末梢気道病変の分子基盤を明確にした。 In this study, we aimed to elucidate the pathogenesis of pulmonary nontuberculous mycobacterial (NTM) disease by establishing a multi-institutional system for collecting lung tissue specimens in Japan. We analyzed diseased lungs from patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB), including those with pulmonary NTM disease, as well as normal lungs. The characteristics of epithelial cells derived from central and peripheral airways were evaluated both in vitro and in pathological tissue sections. Notably, we identified aberrant expression of MUC5B in the peripheral airways and the involvement of endoplasmic reticulum stress via XBP1s. Furthermore, spatial transcriptomic analysis revealed upregulation of genes associated with secretory cells, downregulation of genes related to ciliary function, and a strong association between IL-1 signaling and mucin expression. These findings defined the molecular basis of peripheral airway pathology specific to pulmonary NTM disease.
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2022～2024 課題番号：22H03122・23K24381 研究分野：呼吸器感染症、呼吸器内科学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_23K24381seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 7 年 6 月 2 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2022～2024

課題番号：22H03122・23K24381

研究課題名（和文）肺組織検体を用いた肺非結核性抗酸菌症の病態解明

研究課題名（英文）Elucidation of pathogenesis of pulmonary diseases due to nontuberculous mycobacteria using the human lungs

研究代表者

長谷川 直樹（Hasegawa, Naoki）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授

研究者番号：20198724

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、肺非結核性抗酸菌症（肺NTM症）の病態解明を目的として、国内多施設で肺組織検体の収集体制を構築し、正常肺および肺NTM症を含む非嚢胞性気管支拡張症（NCFB）の病変肺を解析した。中枢・末梢気道由来の上皮細胞の特性をin vitroおよび病理組織で評価し、特にMUC5Bの末梢気道での異常発現、XBPs経路の小胞体ストレス応答の関与を明らかにした。さらに、空間トランスクリプトーム解析により、分泌細胞関連遺伝子の亢進と線毛機能関連遺伝子の低下、IL-1経路を介した炎症とムチン発現の連関が示され、肺NTM症に特有の末梢気道病変の分子基盤を明確にした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

病理組織・培養細胞・空間トランスクリプトームの多層的手法で解析し、MUC5B選択的上昇、小胞体ストレス経路の活性化、線毛機能の破綻など、肺NTM症に特徴的な分子病態を同定した。さらに、IL-1経路の介在によるムチン制御機構を明らかにしたことで、慢性気道炎症の新たな理解と分子標的治療開発に寄与する成果を得た。肺NTM症は高齢者を中心に増加傾向にある難治性疾患であり、長期の抗菌薬治療に伴う副作用や耐性菌の問題が深刻である。本研究により、新規病態の実態が明らかとなり、抗菌薬以外の新たな治療標的への展望が開かれた。加えて、多施設での検体収集体制は、今後の肺疾患研究の基盤として広く応用可能である。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to elucidate the pathogenesis of pulmonary nontuberculous mycobacterial (NTM) disease by establishing a multi-institutional system for collecting lung tissue specimens in Japan. We analyzed diseased lungs from patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB), including those with pulmonary NTM disease, as well as normal lungs. The characteristics of epithelial cells derived from central and peripheral airways were evaluated both in vitro and in pathological tissue sections. Notably, we identified aberrant expression of MUC5B in the peripheral airways and the involvement of endoplasmic reticulum stress via XBPs. Furthermore, spatial transcriptomic analysis revealed upregulation of genes associated with secretory cells, downregulation of genes related to ciliary function, and a strong association between IL-1 signaling and mucin expression. These findings defined the molecular basis of peripheral airway pathology specific to pulmonary NTM disease.

研究分野：呼吸器感染症、呼吸器内科学

キーワード：肺非結核性抗酸菌(NTM)症 気管支拡張症 肺MAC症 分泌型ムチン MUC5B IL1経路 空間的トランスクリプトーム 末梢気道

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1 (共通)

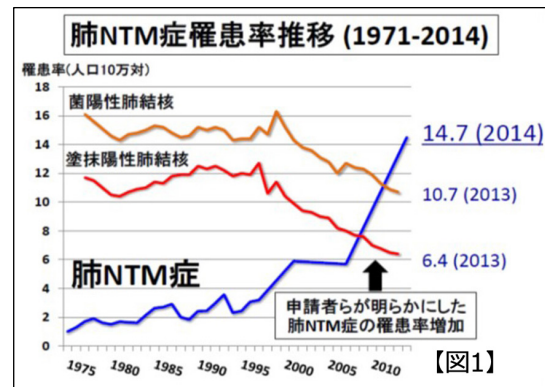
1. 研究開始当初の背景

非結核性抗酸菌 (NTM) 症は、結核菌およびらい菌を除く抗酸菌によって引き起こされる感染症であり、特に中高年女性や基礎的な肺疾患を有する患者において、慢性的かつ進行性の呼吸器感染症として発症することが多い。近年、世界的に本疾患の罹患率は増加の一途をたどっており、日本国内においてもその上昇傾向は著しい。すでに肺結核の罹患率を上回っており、社会的にも対策の重要性が高まっている (図 1)

(Namkoong H, et al. Emerg Infect Dis, 2016)。

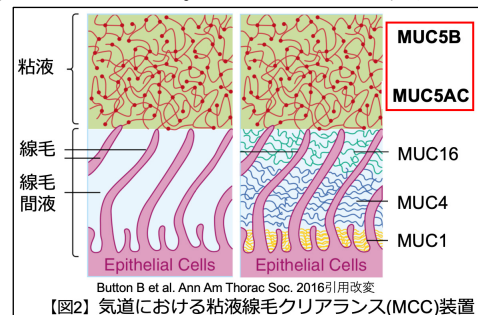
現在行われている肺 NTM 症の標準治療は、複数の抗菌薬を長期間にわたり併用する療法であるが、治療効果には限界があり、治療中断後の再発率も高い。中には長期にわたり、あるいは生涯にわたって抗菌薬を継続せざるを得ない患者も存在する。加えて、薬剤に対する副作用や耐性菌の出現は治療をさらに困難にし、最終的に致死となるケースも報告されている。

このように肺 NTM 症は治癒が難しい疾患であり、既存の抗菌薬治療だけでは十分な対応が困難であるにもかかわらず、新規薬剤の開発も停滞している。さらに、薬剤耐性 (AMR: Antimicrobial Resistance) の拡大を防ぐ観点からも、抗菌薬に依存しない新しい治療アプローチの確立が急務となっている。申請者は病態解明に向け、研究分担者とともに 2012 年から臨床検体 (遺伝子・血清・喀痰) や詳細な患者情報 (画像・肺機能検査) を含むデータベースを構築した。



NTM 症の大多数の症例では、画像上で気管支拡張病変を呈することが知られている (Asakura T, Hasegawa N et al. Respir Med, 2017)。気管支拡張症は、慢性的な呼吸器症状と画像上の気管支拡張所見を特徴とする疾患群であり、その原因は多岐にわたり、肺 NTM 症もその一因となる。本邦の 962 例の気管支拡張症患者では約 8 割の症例で肺 NTM 症の合併が認められ、同感染症が気管支拡張症の病態進行に関与している可能性が示唆された (現在査読中)。このような背景から、近年国内で著しく増加している肺 NTM 症において、気管支拡張病変に焦点を当てた病態解明が新たな知見につながると考えた。

気管支拡張症の代表的疾患である嚢胞性線維症 (CF) は、CF transmembrane conductance regulator (CFTR) 遺伝子の異常による常染色体劣性遺伝性疾患である。CFTR は Cl⁻チャネルとして機能し、その異常により粘液成分であるムチンが貯留し、粘液の粘稠性が増す結果、粘液線毛クリアランス (mucociliary clearance: MCC) が障害され、気管支拡張病変が形成される。MCC は、粘液層・線毛・線毛間液という三層構造からなり、それぞれに特異的なムチン (MUC タンパク) が含まれている (図 2)。この MCC 機構は、吸入された異物や微生物を粘液層で捕捉し、線毛の運動によって除去することで、気道防御の役割を担っている。



なかでも、MUC5B および MUC5AC といった分泌型ムチンは MCC における主要な構成要素であり、これらの異常が気管支拡張症の発症・進展に関わることが報告されている (Roy MG et al. Nature, 2014; Henderson AG et al. JCI, 2014)。さらに、原発性線毛運動不全症 (PCD) では線毛の機能異常により MCC が低下し、気管支拡張症を呈することが知られている。肺 NTM 症においても、線毛機能障害や CFTR 機能の低下との関連が指摘されている (Fowler CJ et al. AJRCCM, 2013; Szymanski EP et al. AJRCCM, 2015) が、ムチンに焦点を当てた病態解明はこれまで十分に行われていない。

2. 研究の目的

本研究は、医学的・社会的に重要な肺 NTM 症の病態解明に向けて、申請者が集積してきた病理組織、および前向きに取得した組織・細胞を用い、近年発展してきた空間的トランスクリプトームや一細胞解析を施行する。これにより、①肺 NTM 症の病理組織の分子生物学的特徴および②特異的な新規細胞集団の存在を明らかにすることを目的とする

3. 研究の方法

(1) 病理組織を用いた定量解析

日本および米国において収集された、NTM 症の既往を含む非嚢胞性気管支拡張症 (NCFB) および健常肺の肺組織標本を用いて解析を行った。中枢から末梢に至る気道病変について、H&E 染色、AB-PAS 染色、RNA in situ hybridization、免疫組織染色を用いて評価を実施した。特に細気管支領域における粘液栓の形成、分泌型ムチン (MUC5B および MUC5AC) の発現、ならびにムチン関連遺伝子の発現動態について詳細に検討した。

(2) 核を用いた scMultiome 解析のための予備的検討

新規に得られた正常(コントロール)および肺 NTM 症の切除肺(気管支拡張部位含む)を細かく刻んだ後に酵素で 30 分間、遠心後別条件の酵素を含む HBSS で 10 分間処理し、その後 40 μ m フィルターを通過させた細胞を肺細胞として取得した。scRNA 解析と scATAC 解析を同時に施行する scMultiome 解析が登場したため、核条件について調整した。

(3) GeoMX を用いた空間的トランスクリプトームによる解析

米国 NanoString 社が開発した GeoMx™ Digital Spatial Profiler(DSP)を用いた。FFPE 組織から 5 μ m の未染色標本を作製し、HE 染色のガイド下に注目画像領域(Regions of interest: ROIs)を設定する。ROIs としては特に気道上皮・粘液栓(mucus plugs)の発現細胞の違いに着目した。それぞれの ROIs から集めた oligos を PCR で増幅し、Illumina NextSeq により解析する。得られたデータは Quality control と Normalization 後に主成分分析および t 分布型確率的近傍埋め込み法(t-SNE)により、群間の差を可視化する。正常群、NCFB の気管支拡張部および非気管支拡張部の 3 群間の気道上皮および粘液下組織の発現変動遺伝子(Differentially expressed genes: DEGs)、を比較検討した。Gene Set Enrichment Analysis(GSEA)により、遺伝子群の機能表現を探索した。また、得られた結果は RNA in situ hybridization、免疫組織染色を用いて検証した。

4. 研究成果

(1)-1. NTM 感染症既往を含む NCFB における末梢肺および粘液閉塞の病理学的検討

NTM 感染症の既往を有する NCFB 患者の切除肺を対象として、末梢肺領域および粘液閉塞の病変を評価した。用いた材料は、日本人肺 NTM 症・気管支拡張症患者の切除肺組織と、ノースカロライナ大学で収集された健常肺組織である。各標本について全体の面積で正規化した上で比較解析を行った結果、疾患肺では末梢気道の占める割合が有意に高く、気管支拡張病変が末梢気道を主座として生じている可能性が示唆された。さらに、疾患肺内の病変評価では、気管支拡張を呈する領域(NCFB-E)と非拡張領域(NCFB-NE)が混在しており、NCFB-E において顕著な粘液閉塞が確認された。

(1)-2. NCFB 末梢気道における MUC5B 優位の粘液閉塞の同定

NCFB においては、MUC5B の増加に伴う喀痰の粘稠化が報告されている。これまでの研究では中枢気道の生検標本から MUC5AC の上昇が示されていたが、MUC5B の産生部位に関しては明らかでなかった。本研究では、NCFB 肺組織を対象に RNA in situ hybridization および免疫染色を用いて、MUC5B および MUC5AC の発現局在を解析した。その結果、NCFB-E の末梢気道では、健常肺および NCFB-NE と比較して MUC5B RNA およびタンパク質の発現が有意に増加していた。特に、MUC5B は SCGB3A2 や SFTPB といった末梢気道マーカーと共局在しており、正常肺には見られない所見であった。なお、日米両国の NCFB-E 末梢気道間で MUC5B および MUC5AC の発現量に有意差は認められなかった。また、MUC5B の上昇に関連するとされるミチンシャペロン分子である AGR2 および XBP1s の発現も増加していた。

(2) 核を用いた scMultiome 解析のための予備的検討

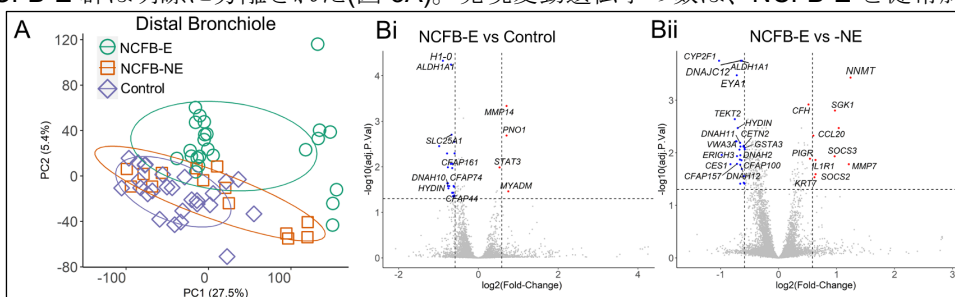
国内 6 施設で前向きに外科切除肺を集積する体制を新規に構築した。そこから得られた切除肺を用いて予備的検討を施行した。核の抽出時間を最適化し、正常肺から、上皮細胞および血球細胞を含む細胞集団を scMultiome 解析で同定した。

(3) GeoMX を用いた空間的トランスクリプトームによる解析

対象には、日本および米国の NCFB 患者から得られた切除肺組織および健常対照肺を用い、病理組織染色に基づいて定義された末梢気道上皮および粘液栓(mucus plug)領域を空間的に選択し、RNA 発現プロファイルを定量的に解析した。

解析の結果、拡張病変を伴う NCFB 肺(NCFB-E)における末梢気道上皮の遺伝子発現プロファイルは、健常肺および非拡張領域(NCFB-NE)と明確に異なっており、主成分分析(PCA)によっても NCFB-E 群は明瞭に分離された(図 3A)。発現変動遺伝子の数は、NCFB-E と健常肺

の比較で 59 遺伝子、NCFB-NE との比較でも顕著な差を認め、疾患病変部における特徴的な分子異常の存在を裏付けた。具体的

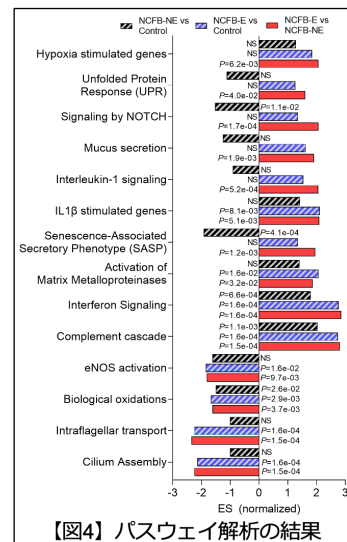


【図3】(A)遠位細気管支を用いたGeoMXによる空間的トランスクリプトームによる主成分分析。NCFB-E:気管支拡張症部; -NE:非気管支拡張部。(B) 各々の比較による発現変動遺伝子。

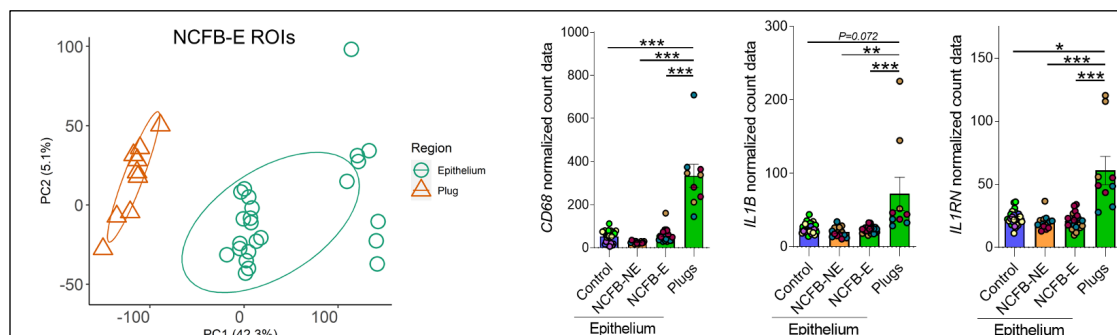
には、MMP14 や炎症関連転写因子 STAT3 などの炎症・リモデリング関連遺伝子の発現上昇に加え、線毛運動関連遺伝子 (DNAH10、HYDIN、DNAH11 など) の発現低下が認められ、粘液排出機構の破綻が示唆された(図 3B)。

パスウェイ解析の結果、NCFB-E 末梢気道では、粘液産生経路、IL1 シグナル伝達、低酸素応答、ER ストレス応答、細胞老化、補体系活性化などの経路が有意に亢進しており、慢性炎症および細胞ストレス環境の形成が病態進行に深く関与していることが示唆された。一方、線毛細胞の維持・機能に関わる経路は顕著に抑制されており(図 4)、これは bronchiectasis における典型的な線毛消失像と一致した。これらの結果は RNA in situ hybridization、免疫組織染色で検証した。

さらに、粘液栓部位に対する空間解析では、RNA 発現プロファイルが末梢気道上皮とは大きく異なっており、特に IL1B および IL1RN といった炎症性サイトカイン遺伝子の発現が粘液栓内で顕著であった。免疫染色解析と合わせた検討により、これらの IL-1 β 発現は主に CD68 陽性マクロファージ由来であり、好中球ではないことが示された(図 5)。これらの知見は、粘液栓内に浸潤するマクロファージが IL-1 β を介して粘液産生を誘導・維持する中心的役割を果たしていることを示した。



【図4】パスウェイ解析の結果



【図5】(A) 疾患由来の上皮細胞および粘液栓由来の主成分分析結果。(B) CD68、IL1B、IL1RNの発現遺伝子レベル。

本研究によって、NCFB における末梢気道は単なる構造変化の場ではなく、分泌細胞の選択的拡張や粘液産生遺伝子の異常発現、慢性炎症・低酸素・ストレス応答などの複合的病態が集積する重要な疾患部位であることが明らかとなった。GeoMx 空間トランスクリプトーム解析により、病変の微細構造単位における発現変化を空間的に把握することで、これまで不明であった気道病変の局所的異常を高解像度で捉えることが可能となった。本解析は、将来的な気道疾患に対する部位特異的な治療戦略の構築や、新たなバイオマーカー探索にも資する知見であり、非抗菌薬的介入を含む新たな治療標的の開発に向けた基盤情報を提供するものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Morita A, Yagi K, Asakura T, Namkoong H, Sato Y, Ogawa T, Kusumoto T, Suzuki S, Tanaka H, Lee H, Okamori S, Azekawa S, Nakagawara K, Kaji M, Nagao G, Funatsu Y, Kimizuka Y, Kamata H, Nishimura T, Ishii M, Fukunaga K, Hasegawa N.	4. 巻 23
2. 論文標題 Longitudinal significance of six-minute walk test in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an observational study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 106515
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12890-023-02528-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 —

1. 著者名 Kaji Masanori, Namkoong Ho, Nagao Genta, Azekawa Shuhei, Nakagawara Kensuke, Tanaka Hiromu, Morita Atsuh, Asakura Takanori, Kamata Hirofumi, Uwamino Yoshifumi, Yoshida Mitsunori, Fukunaga Koichi, Hasegawa Naoki	4. 巻 Volume 16
2. 論文標題 Nasopharyngeal Mycobacterium abscessus Infection: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Infection and Drug Resistance	6. 最初と最後の頁 3955～3963
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/IDR.S415197	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 —

1. 著者名 Morita Atsuh, Namkoong Ho, Yagi Kazuma, Asakura Takanori, Hosoya Makoto, Tanaka Hiromu, Lee Ho, Ogawa Takunori, Kusumoto Tatsuya, Azekawa Shuhei, Nakagawara Kensuke, Kamata Hirofumi, Ishii Makoto, Fukunaga Koichi, Ozawa Hiroyuki, Hasegawa Naoki	4. 巻 Volume 15
2. 論文標題 Early-Phase Adverse Effects and Management of Liposomal Amikacin Inhalation for Refractory Mycobacterium avium Complex Lung Disease in Real-World Settings	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Infection and Drug Resistance	6. 最初と最後の頁 4001～4011
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/IDR.S373783	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 —

1. 著者名 Tanaka Hiromu, Asakura Takanori, Suzuki Shoji, Okamori Satoshi, Kusumoto Tatsuya, Ogawa Takunori, Uno Shunsuke, Morita Atsuh, Lee Ho, Namkoong Ho, Kamata Hirofumi, Sato Yasunori, Uwamino Yoshifumi, Nishimura Tomoyasu, Ishii Makoto, Fukunaga Koichi, Hasegawa Naoki	4. 巻 22
2. 論文標題 Osteoporosis in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a cross-sectional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-022-01991-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 —

1. 著者名 Ozawa Takuya, Namkoong Ho, Takaya Risako, Takahashi Yusuke, Fukunaga Koichi, Enoki Yuki, Taguchi Kazuaki, Kizu Junko, Matsumoto Kazuaki, Hasegawa Naoki	4. 巻 22
2. 論文標題 Analysis of adverse drug events in pulmonary Mycobacterium avium complex disease using spontaneous reporting system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-022-07568-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Asakura T, Okuda K, Chen G, Dang H, Kato T, Mikami Y, Schworer SA, Gilmore RC, Radicioni G, Hawkins P, Barbosa Cardenas SM, Saito M, Cawley AM, De la Cruz G, Chua M, Alexis NE, Masugi Y, Noone PG, Ribeiro CMP, Kesimer M, Olivier KN, Hasegawa N, Randell SH, O'Neal WK, Boucher RC.	4. 巻 209
2. 論文標題 Proximal and Distal Bronchioles Contribute to the Pathogenesis of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 374～389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.202306-10930C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanaka Hiromu, Asakura Takanori, Okamori Satoshi, Furuuchi Koji, Yagi Mitsuaki, Nakayama Yuji, Kuramoto Junko, Yagi Kazuma, Hase Isano, Kamata Hirofumi, Fujiwara Keiji, Nakao Akira, Masugi Yohei, Sato Yasunori, Kanai Yae, Namkoong Ho, Fukunaga Koichi, Nakagawa Taku, Morimoto Kozo, Fujita Masaki, Hasegawa Naoki	4. 巻 148
2. 論文標題 Distinctive clinical features of radiological pleuroparenchymal fibroelastosis with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: A multicenter retrospective cohort study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 107233～107233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2024.107233	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Onozato Ryuta, Miyata Jun, Asakura Takanori, Namkoong Ho, Asano Koichiro, Hasegawa Naoki, Fukunaga Koichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Development of allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with nontuberculous mycobacterial - pulmonary disease successfully treated with dupilumab: A case report and literature review	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Respirology Case Reports	6. 最初と最後の頁 e01432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rcr2.1432	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 —

1. 著者名 Morita Atsuhō, Namkoong Ho, Uwamino Yoshifumi, Mitarai Satoshi, Aono Akio, Asakura Takanori, Yagi Kazuma, Tanaka Hiromu, Azekawa Shuhei, Nakagawara Kensuke, Kaji Masanori, Nagao Genta, Kamata Hirofumi, Matsushita Hiromichi, Fukunaga Koichi, Hasegawa Naoki	4. 巻 30
2. 論文標題 Comparing minimum inhibitory concentrations of amikacin for pulmonary Mycobacterium avium complex disease: An analysis of culture media differences	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 159～163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2023.09.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Wang Ping, Morimoto Kozo, Hasegawa Naoki, Hassan Mariam, Chatterjee Anjan	4. 巻 10
2. 論文標題 Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease added burden to COPD and bronchiectasis in Japan	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 ERJ Open Research	6. 最初と最後の頁 00911～2023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/23120541.00911-2023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 —

1. 著者名 Uwamino Yoshifumi, Aoki Wataru, Inose Rika, Kamoshita Yuka, Mikita Kei, Namkoong Ho, Nishimura Tomoyasu, Matsushita Hiromichi, Hasegawa Naoki	4. 巻 12
2. 論文標題 Minimum inhibitory concentrations of azithromycin in clinical isolates of <i>Mycobacterium avium</i> complex in Japan	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Microbiology Spectrum	6. 最初と最後の頁 e0021824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/spectrum.00218-24	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 —

1. 著者名 Hosoda Kanji, Koyama Nobuhiro, Shigeno Satoru, Nishimura Tomoyasu, Hasegawa Naoki, Kanamoto Akihiko, Ohshiro Taichi, Tomoda Hiroshi	4. 巻 68
2. 論文標題 Mavintramycin A is a promising antibiotic for treating complex infectious disease	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 e0091723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/aac.00917-23	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Morimoto Kozo, Nonaka Mizu, Yamazaki Yoshitaka, Nakagawa Taku, Takasaki Jin, Tsuyuguchi Kazunari, Kitada Seigo, Jumadilova Zhanna, Yuen Dayton W., Ciesielska Monika, Hasegawa Naoki	4. 巻 62
2. 論文標題 Amikacin liposome inhalation suspension for Mycobacterium avium complex pulmonary disease: A subgroup analysis of Japanese patients in the randomized, phase 3, CONVERT study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 284～290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2023.12.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Shigeno Satoru, Kadowaki Miyu, Nagai Kenichiro, Hosoda Kanji, Terahara Takeshi, Nishimura Tomoyasu, Hasegawa Naoki, Tomoda Hiroshi, Ohshiro Taichi	4. 巻 77
2. 論文標題 New polycyclic tetramate macrolactams with antimycobacterial activity produced by marine-derived Streptomyces sp. KKMA-0239	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 265～271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-024-00710-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Thapa Jeewan, Chizimu Joseph Yamweka, Kitamura Soyoka, Akapelwa Mwangala Lonah, Suwanthada Pondpan, Miura Nami, Toyting Jirachaya, Nishimura Tomoyasu, Hasegawa Naoki, Nishiuchi Yukiko, Gordon Stephen V., Nakajima Chie, Suzuki Yasuhiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Characterization of DNA Gyrase Activity and Elucidation of the Impact of Amino Acid Substitution in GyrA on Fluoroquinolone Resistance in Mycobacterium avium	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Microbiology Spectrum	6. 最初と最後の頁 e0508822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/spectrum.05088-22	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 —

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 18件／うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Takanori Asakura
2. 発表標題 MUC5B-dominated mucus hyperproduction in the bronchiolectatic airway of non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB)
3. 学会等名 米国胸部疾患学会2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷川直樹
2. 発表標題 非結核性抗酸菌症の検査と治療.
3. 学会等名 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷川 直樹
2. 発表標題 非嚢胞性線維症性気管支拡張症の病態と治療
3. 学会等名 第64回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 長谷川 直樹
2. 発表標題 気管支拡張症と感染症
3. 学会等名 第64回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 田中 拓、鎌田 浩史、石井 誠、朝倉 崇徳、南宮 湖、森田 篤帆、楠本 竜也、阿瀬川 周平、中川原 賢亮、加治 正憲、長尾 元太、朝倉 啓介、西村 知泰、長谷川 直樹、福永 興壺
2. 発表標題 Sectm1aは肺炎球菌感染時にgdT細胞のIL-17A産生を抑制し細菌排除に影響を及ぼす
3. 学会等名 第64回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 加治 正憲、朝倉 崇徳、田中 拓、南宮 湖、中鉢 正太郎、長尾 元太、森田 篤帆、阿瀬川 周平、中川原 賢亮、福永 直輝、鎌田 浩史、山田 祥岳、福永 興壺、長谷川 直樹
2. 発表標題 肺非結核性抗酸菌（NTM）症の胸部CTを用いた気道病変の形態的定量評価
3. 学会等名 第64回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 木田 博、中川 拓、藤田 浩平、伊藤 明広、森本 耕三、北 俊之、渡邊 彰、露口 一成、川島 正裕、長谷川 直樹、渡邊 覚、佐藤 敦夫、塩沢 綾子、南宮 湖、朝倉 崇徳、井上 義一、小川 賢二
2. 発表標題 空洞のない結節・気管支拡張型肺MAC症に対する間欠的治療と連日治療の多施設共同非盲検ランダム化比較試験（iREC）
3. 学会等名 第64回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 森本 耕三、長谷川 直樹、Ping Wang、Mariam Hassan
2. 発表標題 非結核性抗酸菌性肺疾患の併発により喘息患者の入院負担は増加する
3. 学会等名 第64回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名
M Kaji, T Asakura, H Tanaka, H Namkoong, S Chubachi, G Nagao, A Morita, S Azekawa, K Nakagawara, N Fukunaga, H Kamata, Y Yamada, N Hasegawa, K Fukunaga
2. 発表標題
Morphological Quantitative Evaluation of the Airway Using Supine and Upright Computed Tomography in Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis and Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease
3. 学会等名
米国胸部疾患学会2024（招待講演）（国際学会）
4. 発表年
2024年

1. 発表者名
K Fujita, T Nakagawa, M Miki, A Ito, H Namkoong, T Asakura, K Morimoto, N Hasegawa, T Kita, A Watanabe, K Tsuyuguchi, M Kawashima, A Shiozawa, S Watanabe, A Sato, T Kato, Y Kimizuka, H Harada, I Owan, H Hashimoto, A Saito-Moriya, Y Inoue, K Ogawa
2. 発表標題
Intermittent Versus Daily Treatment for Noncavitary Nodular Bronchiectatic Mycobacteria Avium Complex Lung Disease With Rifampicin, Ethambutol, and Clarithromycin (iREC): An Open-label, Multicenter, Randomized Controlled Trial
3. 学会等名
米国胸部疾患学会2024（招待講演）（国際学会）
4. 発表年
2024年

1. 発表者名
H Tanaka, H Kamata, M Ishii, T Asakura, H Namkoong, A Morita, T Kusumoto, S Azekawa, K Nakagawara, M Kaji, G Nagao, K Asakura, T Nishimura, N Hasegawa, K Fukunaga
2. 発表標題
Sectm1a Suppresses IL-17a Production of Gamma-delta T Cells and Influences Bacterial Clearance During Pneumococcal Pneumonia
3. 学会等名
米国胸部疾患学会2024（招待講演）（国際学会）
4. 発表年
2024年

1. 発表者名
長尾 元太、南宮 湖、大石 朱美、朝倉 崇徳、田中 拓、森田 篤帆、阿瀬川 周平、中川原 賢亮、加治 正憲、鎌田 浩史、西村 知泰、福永 興壺、長谷川 直樹
2. 発表標題
CFTRバリエントを有する日本時集団肺非結核性抗酸菌症(NTM)症・気管支拡張症(BE)の臨床的特徴の検討
3. 学会等名
第63回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年
2023年

1. 発表者名 森本 耕三、長谷川 直樹、Ping Wang、Sarah Burns、Mariam Hassan、Anjan Chatterjee
2. 発表標題 治療抵抗性非結核性抗酸菌性肺疾患患者の入院状況
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森田 篤帆、南宮 湖、八木 一馬、朝倉 崇徳、細谷 誠、田中 拓、阿瀬川 周平、中川原 賢亮、加治 正憲、長尾 元太、鎌田 浩史、上糞 義典、青野 昭男、御手洗 聡、小澤 宏之、福永 興壺、長谷川 直樹
2. 発表標題 肺Mycobacterium avium/intracellulare (MAI) 症へのアミカシンリポソーム吸入懸濁液 (ALIS) 導入後長期評価
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中 拓、朝倉 崇徳、岡森 慧、古内 浩司、八木 光昭、八木 一馬、長谷 衣佐乃、鎌田 浩史、藤原 啓司、南宮 湖、福永 興壺、小川 賢二、森本 耕三、藤田 昌樹、長谷川 直樹
2. 発表標題 PPFEパターンの画像所見を認める肺非結核性抗酸菌患者の臨床的特徴
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加治 正憲、南宮 湖、長尾 元太、阿瀬川 周平、中川原 賢亮、田中 拓、森田 篤帆、朝倉 崇徳、鎌田 浩史、上糞 義典、吉田 光範、福永 興壺、長谷川 直樹
2. 発表標題 肺に病変を認めないMycobacterium abscessus subsp abscessusによる咽頭炎の一例
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名	T Asakura, H Dang, K Okuda, G Chen, T Kato, Y Mikami, RC Gilmore, P Hawkins, SA Schworer, Y Masugi, N Hasegawa, SH Randell, WK O'Neal, RC Boucher
2. 発表標題	Spatial transcriptional profiling of the bronchiolectatic lungs with non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB)
3. 学会等名	米国胸部疾患学会2023（招待講演）（国際学会）
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	T Kinjo, K Morimoto, M Yoshida, J-Y Chien, K Fujiwara, T Asakura, H Nagano, A Aono, Y Murase, Y Morishige, R Jou, N Hasegawa, Y Hoshino, M Ato, P-R Hsueh, S Mitarai
2. 発表標題	Clinical Features of Dominant Circulating Clones of Mycobacterium Abscessus Species in Non-cystic Fibrosis Patients in Japan and Taiwan
3. 学会等名	米国胸部疾患学会2023（招待講演）（国際学会）
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	H Tanaka, T Asakura, S Okamori, K Furuuchi, M Yagi, K Yagi, I Hase, H Kamata, K Fujiwara, H Namkoong, K Fukunaga, K Ogawa, K Morimoto, M Fujita, N Hasegawa
2. 発表標題	Radiological Pleuroparenchymal Fibroelastosis Pattern in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Multicenter Retrospective Study
3. 学会等名	米国胸部疾患学会2023（招待講演）（国際学会）
4. 発表年	2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	朝倉 崇徳 (Asakura Takanori) (10645609)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・共同研究員 (32612)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	南宮 湖 (Namkoong Ho) (50594644)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師 (32612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	ノースカロライナ大学チャペル ヒル校	米国衛生研究所		