

研究助成 2022 – 感染症領域 –

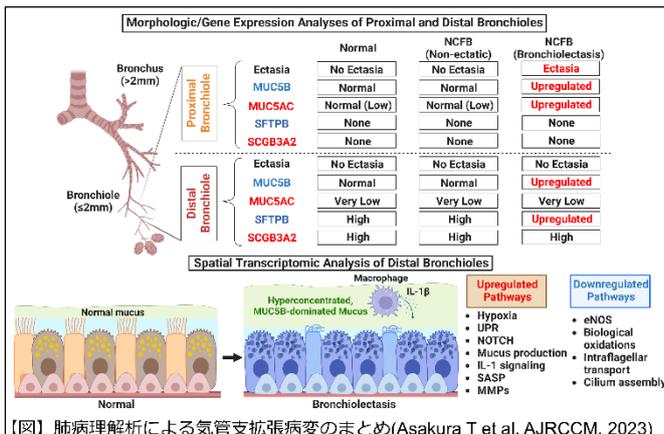
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	北里大学薬学部臨床医学（生体制御学）
氏 名	朝倉 崇徳
研 究 テーマ	網羅的遺伝子解析を用いた肺非結核性抗酸菌症の病態解明

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。（図表、写真等の貼付を含む）

成果①肺非結核性抗酸菌(NTM)症を含む非嚢胞性線維症性気管支拡張症(Non-cystic fibrosis bronchiectasis: NCFB)において、末梢気道におけるムチン、特に MUC5B の過剰産生・貯留が重要であり、IL-1 経路が治療標的となりうることを明らかにした(Asakura T et al, AJRCCM, 2023)。

【目的】NCFB では「粘液栓と気管支拡張を特徴とした細気管支が主病変である」という仮説を検証する。
 【方法・結果】 HE 染色で評価した標本全体の面積に占める細気管支の割合は、疾患肺の細気管支で有意に高く、末梢気道における気管支拡張病変を示した。疾患肺において、遠位細気管支特異的のマーカである SFTPB および SCGB3A2 の発現が上昇し、これらの蛋白質は NCFB 患者由来の喀痰上清においても上昇していた。一方、中枢気道特異的のマーカである UGT2A1 や NTS は正常肺および疾患肺における中枢気道だけに発現し、細気管支における気管支拡張所見を支持した。疾患肺の近位・遠位細気管支はともに粘液栓が多くみられ、近位細気管支は MUC5B と MUC5AC が共に上昇していたが、遠位細気管支では MUC5B が選択的に上昇していた。粘液栓ではムチン産生に強く関与する IL-1β を発現するマクロファージの割合が多くみられた。NCFB 患者の喀痰由来上清で刺激したヒト初代気道上皮細胞では MUC5B と MUC5AC が有意に上昇し、IL1R1 のノックアウトにより低下することを確認した。空間的トランスクリプトーム解析では、分泌細胞、低酸素、インターロイキンに関する経路の発現が上昇し、線毛形成に関する経路が低下していた(図)。
 【考察】これまで気管支拡張症は Bronchus の拡張、つまり“Bronchiectasis”として中枢気道病変に着目されていたが、本研究では気道部位特異的分子マーカーを用いることで細気管支病変を評価し、Bronchioles の拡張を示す“Bronchiolectasis”の概念が重要であることを明らかにした。



【図】肺病理解析による気管支拡張病変のまとめ(Asakura T et al. AJRCCM, 2023)

成果②肺 NTM 症において、立位・吸気呼気 CT を用いた画像評価により、気管支拡張部が主に近位細気管支(第 8-9 世代)に起こること、立位 CT による気道病変の評価がより 1 秒量と相関すること、気管支拡張病変を有する部位で立位による肺の拡張が低下することを明らかにした(現在論文投稿準備中)。

【目的】肺 NTM 症における CT 画像を用いて気道・体積病変を定量評価し、臨床的相関を明らかにする。
 【方法・結果】気管支拡張病変 (E) は非気管支拡張部位 (NE) に比べ、有意に認識可能な世代の数が多く (平均 9.1 vs 7.8 世代)、一度狭小化後、第 8 世代以降における内腔面積が有意に増加した。第 7 世代までの E、および第 8 世代までの NE では、気道断面積の割合 (WA%) が %FEV1 と中等度の逆相関、内腔面積が %FEV1 と高度の相関を示した。全肺体積は立位の方が有意に大きく (p<0.001)、FVC との相関は立位 p=0.74, 臥位 p=0.72 であった。気管支拡張、浸潤影、結節、空洞のうち、いずれかの病変がある肺葉の肺体積差 (立位-臥位) は、病変のない肺葉と比較して有意に小さかった。気管支拡張や浸潤影のある肺葉では、それぞれの病変のない肺葉と比較して有意に肺体積差が小さかった。しかし、空洞や結節のある肺葉においては、病変がない肺葉との間で肺体積差に有意差はなかった。
 【考察】CT 画像を用いて、E では NE で観察できない第 8 世代以降の拡張を確認した。気道内腔面積や気道断面積の割合は肺機能と関連し、重症度評価に有用である可能性が示唆された。また、肺 NTM 症において、気管支拡張および浸潤影のある肺葉は臥位から立位における肺体積変化に影響した。これらの結果は成果①の病理で見られた重症例の結果を CT で確認することができ、気管支拡張病変の重要性を示した。

研究助成 2022 – 感染症領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	北里大学薬学部臨床医学（生体制御学
氏 名	朝倉 崇徳
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のabstractは含めない。 	
1	<u>Asakura T</u> , 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*. Proximal and Distal Bronchioles Contribute to the Pathogenesis of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis (NCFB). <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2023 Nov 28;. doi: 10.1164/rccm.202306-1093OC.
2	Tanaka H, <u>Asakura T#</u> , Okamori S, Furuuchi K, Yagi M, Nakayama Y, Kuramoto J, Yagi K, Hase I, Kamata H, Fujirawa K, Nakao A, Masugi Y, Sato Y, Kanai Y, Namkoong H, Fukunaga K, Nakagawa T, Morimoto K, Fujita M, Hasegawa N. Distinctive clinical features of radiological pleuroparenchymal fibroelastosis with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: A multicenter retrospective cohort study. <i>Int J Infect Dis</i> . 2024 Sep 4:107233. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107233.
3	Mikami Y, Grubb BR, Rogers TD, Dang H, <u>Asakura T</u> , Kota P, Gilmore RC, Okuda K, Morton LC, Sun L, Chen G, Wykoff JA, Ehre C, Vilar J, van Heusden C, Livraghi-Butrico A, Gentzsch M, Button B, Stutts MJ, Randell SH, O'Neal WK, Boucher RC*. Chronic airway epithelial hypoxia exacerbates injury in muco-obstructive lung disease through mucus hyperconcentration. <i>Sci Transl Med</i> 2023; 15: eabo7728.
4	Sun L, Walls SA, Dang H, Quinney NL, Sears PR, Sadritabrizi T, Hasegawa K, Okuda K, <u>Asakura T</u> , Chang X, Zheng M, Mikami Y, Dizmond FU, Danilova D, Zhou L, Deshmukh A, Cholon DM, Radicioni G, Rogers TD, Kissner WJ, Markovetz MR, Guhr Lee TN, Gutay MI, Esther CR, Chua M, Grubb BR, Ehre C, Kesimer M, Hill DB, Ostrowski LE, Button B, Gentzsch M, Robinson C, Olivier KN, Freeman AF, Randell SH, O'Neal WK, Boucher RC, Chen G. Dysregulated Airway Host Defense in Hyper IgE Syndrome due to STAT3 Mutations. <i>bioRxiv</i> . 2024 Aug 15:2024.08.14.607930. doi: 10.1101/2024.08.14.607930.
5	Tanaka H, Chubachi S#, <u>Asakura T#</u> , Namkoong H, Azekawa S, Otake S, Nakagawara K, Fukushima T, Lee H, Watase M, Sakurai K, Kusumoto T, Masaki K, Kamata H, Ishii M, Hasegawa N, Okada Y, Koike R, Kitagawa Y, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K. Prognostic significance of chronic kidney disease and impaired renal function in Japanese patients with COVID-19. <i>BMC Infect Dis</i> . 2024 May 25;24(1):527. doi: 10.1186/s12879-024-09414-w.
6	Sakurai K, Chubachi S#, <u>Asakura T#</u> , Namkoong H, Tanaka H, Azekawa S, Shimada T, Otake S, Nakagawara K, Fukushima T, Lee H, Watase M, Kusumoto T, Masaki K, Kamata H, Ishii M, Hasegawa N, Okada Y, Koike R, Kitagawa Y, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K. Prognostic significance of hypertension history and blood pressure on admission in Japanese patients with coronavirus disease 2019: integrative analysis from the Japan COVID-19 Task Force. <i>Hypertens Res</i> 2023.

7	Ozawa T, <u>Asakura T#</u> , Chubachi S, Namkoong H, Tanaka H, Lee K, Fukushima T, Otake S, Nakagawara K, Watase M, Masaki K, Kamata H, Ishii M, Hasegawa N, Harada N, Ueda T, Ueda S, Ishiguro T, Arimura K, Saito F, Yoshiyama T, Nakano Y, Mutoh Y, Suzuki Y, Edahiro R, Murakami K, Okada Y, Koike R, Kitagawa Y, Tokunaga K, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K. Use of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and an oxygen requirement to predict disease severity in patients with COVID-19. <i>Respir Investig</i> 2023; 61: 454-459.
8	Azekawa S, Chubachi S#, <u>Asakura T#</u> , Namkoong H, Sato Y, Edahiro R, Lee H, Tanaka H, Otake S, Nakagawara K, Fukushima T, Watase M, Sakurai K, Kusumoto T, Masaki K, Kamata H, Ishii M, Hasegawa N, Okada Y, Koike R, Kitagawa Y, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K. Serum KL-6 levels predict clinical outcomes and are associated with MUC1 polymorphism in Japanese patients with COVID-19. <i>BMJ Open Respir Res</i> . 2023;10(1). doi: 10.1136/bmjresp-2023-001625.
9	Azekawa S, Maetani T, Chubachi S#, <u>Asakura T#</u> , Tanabe N, Shiraishi Y, Namkoong H, Tanaka H, Shimada T, Fukushima T, Otake S, Nakagawara K, Watase M, Terai H, Sasaki M, Ueda S, Kato Y, Harada N, Suzuki S, Yoshida S, Tateno H, Yamada Y, Jinzaki M, Hirai T, Okada Y, Koike R, Ishii M, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K. CT-derived vertebral bone mineral density is a useful biomarker to predict COVID-19 outcome. <i>Bone</i> . 2024 Jul;184:117095. doi: 10.1016/j.bone.2024.117095.
10	Tanaka H, Chubachi S, <u>Asakura T</u> , Namkoong H, Azekawa S, Otake S, Nakagawara K, Fukushima T, Lee H, Watase M, Sakurai K, Kusumoto T, Masaki K, Kamata H, Ishii M, Hasegawa N, Okada Y, Koike R, Kitagawa Y, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K. Characteristics and clinical effectiveness of COVID-19 vaccination in hospitalized patients in Omicron-dominated epidemic wave - a nationwide study in Japan. <i>Int J Infect Dis</i> 2023; 132: 84-88.

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023年2月	第228回内科学会東北地方会、朝倉崇徳「急増する慢性呼吸器感染症、肺非結核性抗酸菌(NTM)症診療のコツ」
2	2023年2月	Marsico Lung Institute Friday Seminar, University of North Carolina at Chapel Hill, Takanori Asakura, MUC5B-Dominated Mucus Hyperproduction in the Bronchiolectatic Airway of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis (NCFB)
3	2023年4月	第63回日本呼吸器学科期学術講演会、朝倉崇徳「第26回アジア太平洋呼吸器学会学術集会（APSR2022）に参加して」
4	2023年4月	第63回日本呼吸器学会学術講演会、朝倉崇徳「びまん性汎細気管支炎と気管支拡張症における末梢気道病変」
5	2023年4月	第63回日本呼吸器学会学術講演会、朝倉崇徳「肺NTM症診療における健康関連QOL—排菌陰性化以外のエンドポイントとしての可能性—」
6	2023年5月	American Thoracic Society International Conference 2023、Takanori Asakura, Spatial transcriptional profiling of the bronchiolectatic lungs with non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB)
7	2023年6月	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会学術講演会、朝倉崇徳「日本の現状と国際ガイドラインとのGap」
8	2023年6月	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会学術講演会、朝倉崇徳「気管支拡張症(NCFB)と肺非結核性抗酸菌(NTM)症における慢性下気道感染」
9	2023年8月	第63回臨床呼吸機能講習会、朝倉崇徳「気管支拡張症の最近の話題」
10	2023年11月	第26回東京呼吸病態研究会、朝倉崇徳「近位および遠位細気管支は非嚢胞性線維症性気管支拡張症(NCFB)の病態に重要である」(優秀演題賞受賞)
11	2024年2月	Marsico Lung Institute Friday Seminar, University of North Carolina at Chapel Hill, Takanori Asakura, Characterization of Bronchioles in the Pathogenesis of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis
12	2024年4月	第64回日本呼吸器学会学術講演会、朝倉崇徳「解剖・病態生理・分子生物学的解析から迫る気管支拡張症における粘液栓の臨床的意義」
13	2024年4月	第64回日本呼吸器学会学術講演会、朝倉崇徳「解剖・病態生理・分子生物学的解析から迫る気管支拡張症における粘液栓の臨床的意義」
14	2024年4月	第64回日本呼吸器学会学術講演会、朝倉崇徳「末梢気道に着目した気管支拡張症の新規病態解明」(日本呼吸器学会学会奨励賞受賞)
15	2024年4月	第64回日本呼吸器学会学術講演会、加治正憲、朝倉崇徳ら「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」

16	2024年5月	American Thoracic Society International Conference 2024、Takanori Asakura, Incidence and Prevalence of Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis in Japan
17	2024年5月	American Thoracic Society International Conference 2024、Kaji Masanori, Takanori Asakura et al. Morphological Quantitative Evaluation of the Airway Using Supine and Upright Computed Tomography in Patients With
18	2024年5月	UJA(海外日本人研究者ネットワーク)論文賞、朝倉崇徳「近位および遠位細気管支は非嚢胞性線維症性気管支拡張症の病態に重要である」(UJA 特別賞受賞)
19	2024年5月	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会学術講演会、朝倉崇徳「レジストリ研究からみえてきたもの」
20	2024年8月	第64回臨床呼吸機能講習会、朝倉 崇徳「症例で学ぶ気管支拡張症」
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2025年4月	第65回呼吸器学会学術講演会、小澤拓矢、朝倉崇徳ら「本邦の肺非結核性抗酸菌症 (NTM) を含む気管支拡張症の増悪因子」
2	2025年4月	第65回呼吸器学会学術講演会、加治正憲、朝倉崇徳ら「肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症の立位/臥位胸部 CT を用いた肺体積の定量評価」
3	2024年10月	Morita A, Ishii M#, Asakura T# et al. (#Co-corresponding) Direct reprogramming of mouse fibroblasts into self-renewable alveolar epithelial-like cells. <i>NPJ Regen Med.</i> (in revision)
4	2024年11月	Tanaka H, Kamata H, Ishii M, Asakura T et al. Sectm1a Suppresses IL-17A Production in Gamma-delta T Cells during Pneumococcal Pneumonia. <i>Am J Respir Cell Mol Biol.</i> (in revision)
5	2024年11月	Kaji M, Asakura T et al. Morphological Quantitative Evaluation of the Airway Using Supine and Upright Computed Tomography in Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis and Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. (in preparation)