

## グループ名

# 間質性肺疾患の病態解析・トランスレーショナル・臨床研究

阪本 考司 病院講師

## はじめに

原因不明で進行性・難治性の特発性肺線維症を代表に、多彩な臨床像と経過を示す間質性肺疾患 (ILD) の病態メカニズムは不明な点が多いです。当研究グループでは、①当教室が国内外の研究機関と連携して継続的に取り組んできた病態基礎研究技術を礎にして、②ILD の専門診療施設としての特性を生かして診療の経過で得られた臨床サンプルのバンキングと分子生物学的分析、さらには③東海地区に広がる関連臨床施設との多施設共同臨床研究を相互に進展させることによって、ILD の病態解明や臨床問題の解決に繋がる新しい知見を発信しています。

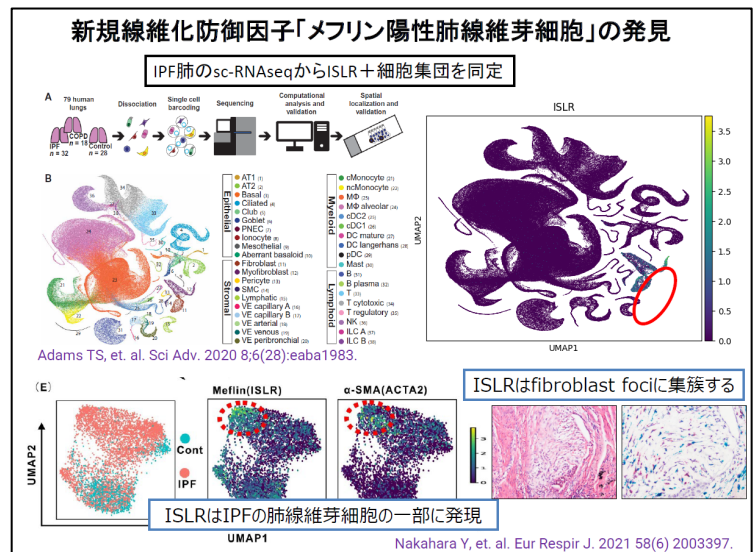
また、新規治療薬候補の開発治験やレジストリ研究・疫学調査など、間質性肺疾患に関わる全国規模・世界規模の研究にも積極的に参加し、間質性肺疾患の研究進展に協力しています。

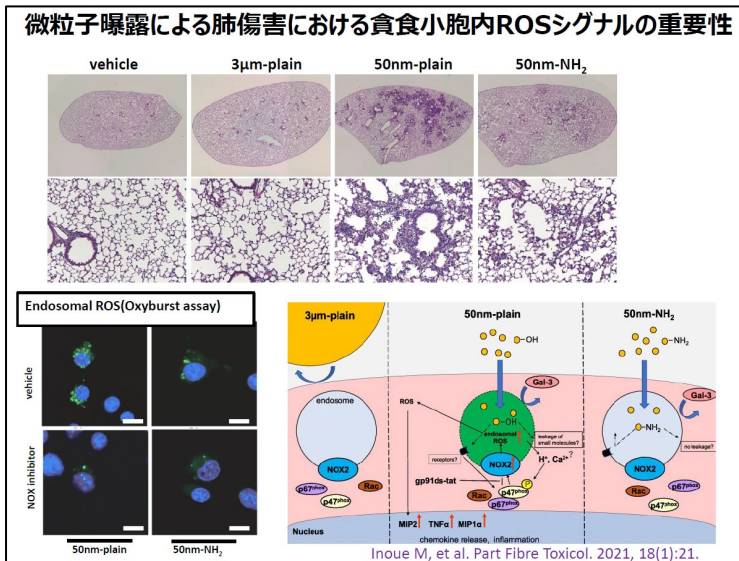
## 主な研究テーマ

### ① 肺線維化および肺傷害の病態解析と治療標的の開発

特発性肺線維症を代表に、間質性肺疾患の中でも難治・予後不良の患者さんは進行性に肺線維化を来すことが特徴であり、肺線維化の制御機構の一層の理解によって新たな治療の開発につながると考えられています。我々も①肺線維症症例由来の臨床サンプルの分子生物学的な分析、②遺伝子改変マウスにおける肺線維症モデルの作成と解析、③臨床検体及びマウス由来の肺細胞初代培養系と遺伝子組み換え技術を用いた解析、といった技術を駆使して肺線維症の形成に関与する肺細胞の新たな機能を解析しています。この目的のため、国内外の研究者との連携も積極的に推進しています。

線維化組織の形成を司る線維芽細胞の多様性が最近注目されています。当グループは本学腫瘍病理学教室榎本教授のグループおよび Yale 大学呼吸器内科 Kaminski 教授のグループとの共同研究を行い、線維症肺に特徴的に増加し、肺を線維化から守るために機能する「メフリン陽性線維芽細胞群」の存在を明らかにしました(参考文献 1)。また、国立循環器病研究センター日野先生らとの共同研究により、この細胞群の網羅的 RNA 発現解析から肺における機能が未知であったサイトカイン BMP3b の抗線維化因子としての新機能を発見しました(参考文献 2)。





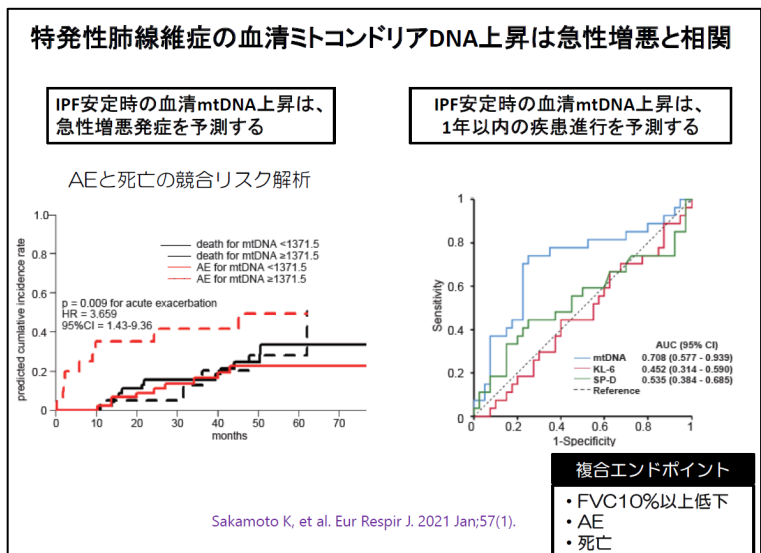
一方、PM2.5をはじめとする大気中微粒子の健康への影響が危惧されています。呼吸を通じた微小粒子状物質の吸入は呼吸器疾患を悪化させることが知られています。肺線維症においても、その経過で突如発症ししばしば死亡に至る急性増悪と大気中微小粒子状物質濃度との相関が疫学的に示されています。当グループでは微粒子吸引に続発する肺傷害および線維化のメカニズムの解明を治療・予防に生かすべく研究しています。肺の掃除役であるマクロファージが粒子を取り込んだ

後の細胞内分布と炎症経路の解析から新たな治療標的を発見(参考文献3)しており、今後微粒子吸引による肺傷害治療への応用を検討しています。

## ② びまん性肺疾患における新しい診断指標の探索

間質性肺疾患は様々な要素を誘因として発症・進行し、患者さん毎の病気の経過に個人差が大きく予想が難しいため、治療の判断の助けとなる検査指標(バイオマーカー)の開発が望まれます。肺線維症に突如合併し死亡に至る急性増悪についても、発症の予測が困難で早期の予防や介入等対策が取りにくいことが問題です。我々は、当教室の関連施設であり全国的にも間質性肺炎診療実績の高い公立陶生病院 呼吸器アレルギー疾患内科と共同研究でこの問題にアプローチしました。細胞がストレスを受けるとミトコンドリアから放出されるDNAを指標にすると、特発性肺線維症患者さんの血液の分析でその後の急性増悪の発症率に大きな違いがあることを公立陶生病院・Yale 大学呼吸器内科との共同研究で見出しました(参考文献4)。今後も本学や共同研究機関と連携して間質性肺疾患の診療の問題点を解決できる診断指標の開発を進めていきます。

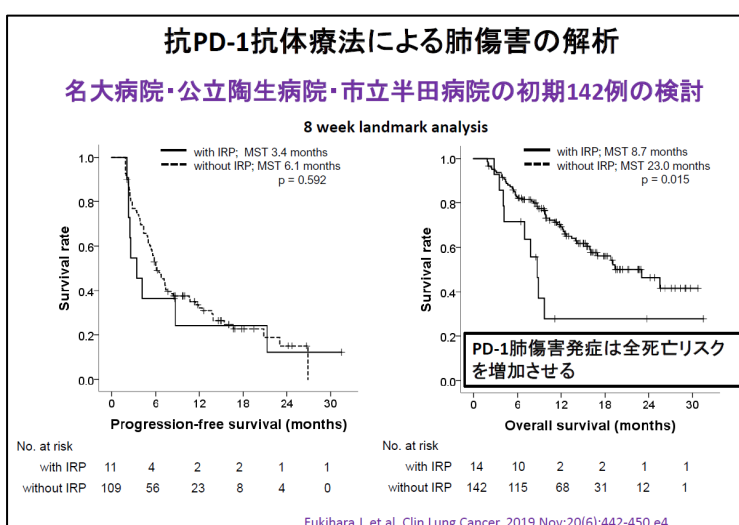
びまん性肺疾患の診断に際しては現在、外科手術や気管支鏡検査による肺組織の生検がしばしば用いられます。血液検査に比べて肺の中で起こっている細胞の変化を直接反映するため診断有用性が高いのですが、患者さんに苦痛や侵襲を伴う欠点があります。当グループでは、気管支鏡検査の際に採取される肺胞洗浄液や患者さんの呼気に含まれる水蒸気にも微量に含まれる粒子状成分に着目して、より患者さんに負担をかけずに繰り返して分析でき、肺の状態を反映する診断指標の開発にも着手しています。



### ③ 間質性肺疾患の実診療データを用いた臨床研究

現在の我が国においては、高齢人口の増加や分子標的治療薬や免疫抗体製剤をはじめとして医療薬の開発の進歩と複雑化に伴って、近年ILDの有病率が増加するとともに多様化しています。また高分解能CTの普及によりILDの発見率も増加しています。一方でILDに対する診断指針や治療薬についてもこの10-20年で大きな変化があり、従来の報告に基づく知見では診療の判断が困難であるケースも増えています。当グループでは最近の医療の進歩に伴って出現するILDに関わる新たな問題点について実際の診療情報の解析を用いて明らかにしていきます。この目的のため、東海地方を中心に存在する当教室の関連施設と協力して取り組んでいます。

一例として、がん治療の新たな薬物療法として登場した免疫チェックポイント阻害薬の免疫関連副作用として比較的高頻度で起こる薬剤起因性ILDについて、その経過とがん治療に及ぼす影響などについて多施設共同研究を紹介します(参考文献5)。免疫チェックポイント阻害薬の一つPD-1阻害薬で治療した肺がん患者さんの経過追跡では、免疫関連有害事象に見られる他の臓器の副作用と異なり、間質性肺疾患についてはがんの治療効果やその後の生命予後に良い影響を与えない“招かれざる副作用”であることが明らかとなりました。今後も医療環境の変化に伴い変化し続ける間質性肺疾患の分析を進めていきます。



### おわりに

以上のように、びまん性肺疾患に関連した事象に広く着目して、基礎—橋渡し—臨床とバランスの取れた研究活動を進めることを目標にグループ一同取り組んでおります。研究内容へのご質問・共同研究のお問い合わせなどはメールでご連絡ください。

本記事に関する連絡先：名古屋大学医学部呼吸器内科 病院講師 阪本 考司

(e-mail: sakakoji@med.nagoya-u.ac.jp)

### 参考文献

1. Suzuki A, Sakamoto K, Nakahara Y, Enomoto A, Hino J, Ando A, Inoue M, Shiraki Y, Omote N, Kusaka M, Fukihara J, Hashimoto N. BMP3b Is a Novel Antifibrotic Molecule Regulated by Meflin in Lung Fibroblasts. Am J Respir Cell Mol Biol. 2022 Oct;67(4):446-458.
2. Nakahara Y, Hashimoto N, Sakamoto K, Enomoto A, Adams TS, Yokoi T, Omote N, Poli S, Ando A,

Wakahara K, Suzuki A, Inoue M, Hara A, Mizutani Y, Imaizumi K, Kawabe T, Rosas IO, Takahashi M, Kaminski N, Hasegawa Y. Fibroblasts positive for meflin have anti-fibrotic properties in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2021 Dec;58(6).

3. Inoue M, Sakamoto K, Suzuki A, Nakai S, Ando A, Shiraki Y, Nakahara Y, Omura M, Enomoto A, Nakase I, Sawada M, Hashimoto N. Size and surface modification of silica nanoparticles affect the severity of lung toxicity by modulating endosomal ROS generation in macrophages. *Part Fibre Toxicol.* 2021 Jun 17;18(1):21.

4. Sakamoto K, Furukawa T, Yamano Y, Kataoka K, Teramachi R, Walia A, Suzuki A, Inoue M, Nakahara Y, Ryu C, Hashimoto N, Kondoh Y. Serum mitochondrial DNA predicts the risk of acute exacerbation and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2021 Jan;57(1).

5. Fukihara J, Sakamoto K, Koyama J, Ito T, Iwano S, Morise M, Ogawa M, Kondoh Y, Kimura T, Hashimoto N, Hasegawa Y. Prognostic Impact and Risk Factors of Immune-Related Pneumonitis in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Received Programmed Death 1 Inhibitors. *Clin Lung Cancer.* 2019 Nov;20(6):442-450.e4.