

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：12603

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08140

研究課題名（和文）難治性重症呼吸器疾患におけるマクロファージ・フロントに着目した新規治療法の開発

研究課題名（英文）Development of new treatment strategy for intractable severe respiratory disease focusing on the macrophage-FROUNT

研究代表者

山内 康宏（Yamauchi, Yasuhiro）

東京外国語大学・保健管理センター・教授

研究者番号：00323585

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：難治性呼吸器疾患である肺線維症において線維化の制御は重要である。肺線維化においてマクロファージ（M ϕ ）を中心とした炎症性細胞の関与が示唆されている。M ϕ の遊走・浸潤を媒介するケモカイン受容体CCR2に結合してシグナルを促進する「フロント」分子の存在が報告されており、我々は、マウス肺線維症モデルを用いて、フロント阻害剤による肺線維化への影響について検討した。

肺線維症モデルにおいて、フロント阻害剤投与群で肺線維化の抑制を認めた。フロント阻害剤がM ϕ の遊走活性を抑制することが判明した。肺線維化においてフロントを介した機序が存在し、フロント阻害剤が線維化を制御できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、難治性呼吸器疾患においてマクロファージ（M ϕ ）は様々な重要な役割を示すことが示されてきたが、そのM ϕ を制御する分子に着目した治療法に関する報告は明らかではなかった。今回の我々の検討では、M ϕ の遊走に関する分子であるフロントに着目し、フロント阻害剤がM ϕ の遊走能を制御することを示し、またその制御により、呼吸器疾患モデルの病態改善を示すことができた。

研究成果の概要（英文）：In the treatment strategy for pulmonary fibrosis, intractable respiratory disease, it is important to control progression of fibrosis. Inflammatory cells, including macrophages, are suggested to play important roles in the mechanism of pulmonary fibrosis. 'FROUNT' is a molecule that interacts with chemokine receptor CCR2 and regulates the migratory ability of macrophages. In this study, we evaluated the effects of a FROUNT inhibitor on pulmonary fibrosis using a mouse model.

Reduction of pulmonary fibrosis in the FROUNT inhibitor-treated group was demonstrated in a model of pulmonary fibrosis. This FROUNT inhibitor was shown to regulate the migratory ability of macrophages. Our results suggested that a FROUNT inhibitor might be a candidate for the treatment of pulmonary fibrosis, through the inhibitory effects on macrophage migration.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：難治性重症呼吸器疾患 気道炎症 マクロファージ フロント フロント阻害剤

1. 研究開始当初の背景

急性呼吸窮迫症候群(ARDS)・間質性肺炎/肺線維症・慢性閉塞性肺疾患(COPD)・難治性重症喘息等を含む難治性重症呼吸器疾患は、重篤な呼吸不全を来し生命予後に強く影響する。これらの病態には気道・肺胞領域における炎症性病態とその組織線維化が強く影響していると考えられる。現在では一般に炎症性病態に対して副腎皮質ステロイド剤(CS)が用いられることが多いが、CS単独では炎症全てを制御するのは難しく、また線維化を抑制することも難しいため、新たな炎症制御および線維化抑制に向けた治療法の探索が必須である。

特に気道には多くのマクロファージ(M₂)が存在し気道炎症に重要な役割を果たしていると推測されるが現在 M₂ を target とした治療法は明らかではない。近年 M₂ の遊走・浸潤に重要な役割を果たすケモカイン受容体結合分子「フロント (FROUNT)」が発見され炎症性病態に深く関与する可能性が示唆されている。更に「フロント」阻害剤が見出され「フロント」を介した M₂ による炎症病態の制御に向けた治療法の探索が有望となった。しかしながら現時点では難治性重症呼吸器疾患における気道炎症の病態での「フロント」の機能と「フロント阻害剤」の効果についての十分な探索はなされていない。

従って本研究では「フロント」関連病態の探索(呼吸器疾患の臨床検体とマウス疾患モデル)及び「フロント阻害剤」による影響を評価し、今後の臨床医療への橋渡し研究を目標とする。

2. 研究の目的

難治性重症呼吸器疾患における「フロント」を介した M₂ の浸潤による気道炎症および組織線維化の病態を解析し、「フロント阻害剤」による遷延性気道炎症および組織線維化への影響を検討し、M₂ を target とした難治性重症呼吸器疾患への治療アプローチを確立することを目的とする。

今回は、マウス肺線維症モデルを用いて、in vivo の検討として、プレオマイシン誘導性の肺線維症へのフロント阻害剤の効果を検討する。特に、組織学的な肺組織への影響を評価するために、気道・肺胞領域における線維化および炎症性病態と M₂ への影響に関して検討する。さらに、in vitro の検討として、組織線維化における機序について、フロント阻害剤による単球の遊走への影響について検討を進めることとする。

3. 研究の方法

In vivo の検討として、マウス肺線維症モデルにおいて、フロント阻害剤を経口投与し、肺障害の程度が軽減されるかを検証した。肺障害の程度は、肺組織の病理学的評価、動物 CT による画像評価、コラーゲン沈着の定量、肺組織中の炎症細胞やサイトカインの測定などにて検証した。

In vitro の検討として、マウスから得られた primary の骨髄単球に対して、フロント阻害剤がその遊走能に与える影響について検証した。

4 . 研究成果

マウス肺線維症モデルを用いた *in vivo* の検討で、フロント阻害剤投与群では非投与群と比較し、肺組織への M の集積が抑制され、肺線維症の程度が軽減されていた。 *In vitro* の検討では、フロント阻害剤は、マウスの骨髄単球の遊走機能を抑制することが示された。

プレオマイシン誘導性肺線維症モデルにおいて、フロント阻害剤は単球・M の遊走機能を阻害することにより、肺線維症を軽減することが示唆された。難治性呼吸器疾患である肺線維症の治療において、フロント阻害剤の有効性が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

特になし

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	漆山 博和 (Urushiyama Hirokazu) (20725303)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	
研究分担者	相馬 邦彦 (Souma Kunihiko) (20806583)	東京大学・医学部附属病院・特任臨床医 (12601)	
研究分担者	城 大祐 (Jo Taisuke) (30376470)	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・特任准教授 (12601)	
研究分担者	寺島 裕也 (Terashima Yuuya) (90538729)	東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・講師 (32660)	

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
---------	---------