

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08623

研究課題名(和文) 間質性肺炎を標的とした膠原病に対する新規免疫複合療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel immune combination therapy for interstitial pneumonia associated with connective tissue disease

研究代表者

中村 祐太郎 (Nakamura, Yutaro)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60436962

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、肺における過剰な免疫炎症反応を抑制することで、治療選択の極めて限定された膠原病に伴う間質性肺炎に対し、治療ワクチンとしての研究基盤を確立することを目的とした。一方でこの間に膠原病に伴う間質性肺疾患においては臨床的に線維性病態の制御も極めて重要であることを示唆する研究結果も発表された。我々も肺生検の検体も用いて検討を行ったところ、関節リウマチの間質性肺疾患においては、炎症性病態も予後に影響は及ぼすものの、線維性病態の制御が病理組織学的にもより必要である可能性が強く示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は人の肺の外科的生検検体を用いた検討において、炎症性病態も重要であるが、より線維化病態が予後に与える影響が大きい可能性を示した。これらの結果より現状では、ほぼ炎症性病態のみを標的とした樹状細胞を用いた治療ワクチンの効果は限定的であり、さらに医学的効果のみならず臨床応用後の対費用効果の面からもその有用性は乏しいことが考慮された。以上から引き続き、人、マウスの検体を用いた検討をさらに進め、より効果的な膠原病に伴う間質性肺疾患の治療ターゲットを探索する研究を継続している。

研究成果の概要(英文)：We aimed to develop a novel therapeutic vaccine for the patients with interstitial pneumonia associated with connective tissue disease, suppressing local inflammation of the lung. We also analyzed the histological findings with human lung specimens from the patients with rheumatoid lung disease (RLD). Eventually we found that fibrotic components might be more important for the prognosis of RLD patients than inflammatory components.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：間質性肺炎 膠原病 樹状細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膠原病は全身に炎症をきたす難治性疾患であり、甚大な健康被害を与え続けている。特に肺病変のひとつである間質性肺炎は合併頻度が高く、多くの膠原病の予後不良因子であることから、その病態解析と有効な治療法の開発が切望されている。一方、樹状細胞(Dendritic Cell:DC)を介した免疫誘導の活性化は自己免疫疾患に必須の生体反応である。申請者らは、効率的で優れたDCの免疫調節能を利用し、動物モデルで各種腫瘍および感染症に、極めて有望なワクチンを開発してきた。本研究はこれらの技術を応用し、免疫反応を抑える制御性DCにより、肺における過剰な免疫炎症反応を抑制することで、治療選択の極めて限定された膠原病に伴う間質性肺炎に対し、治療ワクチンおよび複合免疫療法としての研究基盤を確立することを目的とした。

2. 研究の目的

上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに、本研究はマウスの関節リウマチに伴う間質性肺炎モデルを用いて制御性DCの治療応用に展開するための基盤となる研究を行ってきた。一方で、新たな線維化を抑制する薬剤の出現も併せて膠原病をはじめとした間質性肺疾患においては、近年急速に多くの事象が明らかとなってきた。従って、より現状に合わせた効率的かつ効果的な治療法の開発が望まれ、解明されてきた臨床病態をふまえた治療ターゲットの再検討が不可欠となった。膠原病の間質性肺疾患、特に本研究との関わりが深い関節リウマチに伴う間質性肺炎でも、予後不良群に共通する病態は、臨床的に線維性変化による可能性が示唆されてきている。これらの現状をふまえ我々は、進行性となる症例群の疾患進行因子の解析を、ヒトの肺組織も用いて同時に行ってきた。

3. 研究の方法

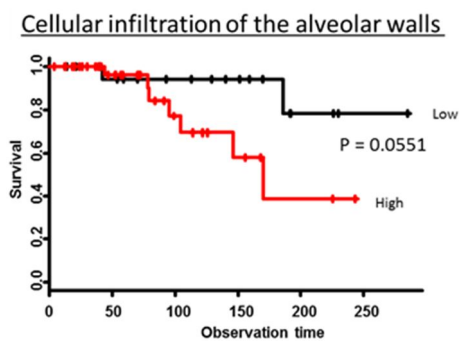
マウスモデルにて細胞治療の有効性の検討は継続してきたが、一方で前述の如くの観点からヒトの肺組織も用いて進行性で予後不良な経過を辿る症例群の予後に影響する病理学的変化の検討も同時に継続してきた。関節リウマチに伴う間質性肺疾患の外科的肺生検の病理組織学的各所見の有無および所見のスコア化を行い検討した。外科的肺生検を行った米国リウマチ学会の基準を満たすRAに伴う肺病変を来した症例60例余りを対象に肺胞壁の炎症細胞浸潤(alveolar inflammation)、線維化の沈着の程度(fibrosis)、線維芽細胞巣(fibroblastic foci)、リンパ濾胞の過形成(lymphoid aggregates with germinal centers)、顕微鏡的蜂巢肺(Microscopic honeycomb change)等の項目につき検討を行った。

4. 研究成果

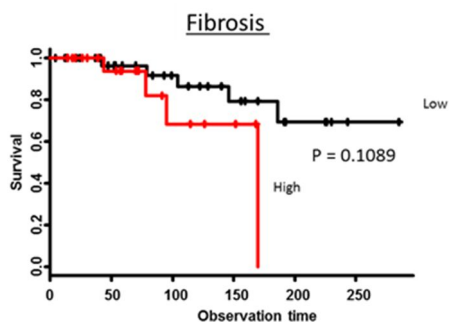
それぞれの所見において生命予後を比較したところ、肺胞壁の炎症細胞浸潤の程度の多い

症例群で予後不良の傾向を認めた (a) . 一方で線維化の程度が強い症例群 (b) , 顕微鏡的蜂巢肺が強い症例群 (c) でも同様に予後不良の傾向を認めた .

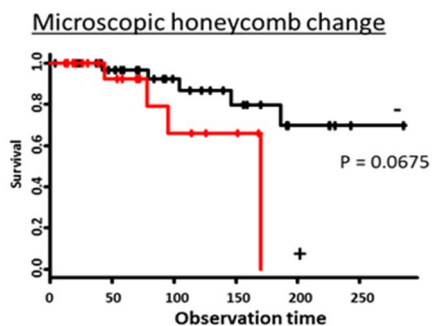
(a)



(b)



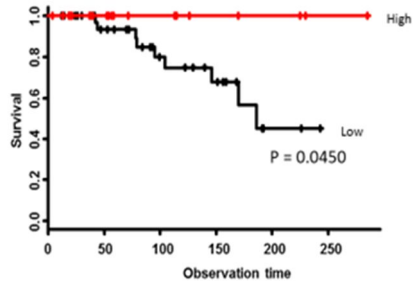
(c)



さらに興味深いことにリンパ濾胞の過形成を来した症例群においては、有意に予後良好であった (d) 一方、線維芽細胞巢の多く認められた症例群 (e) では有意に予後不良であった . これらの結果から関節リウマチの間質性肺疾患においては、炎症性病態も予後にある程度影響を及ぼすものの、線維性病態の制御がより重要である可能性が強く示唆された .

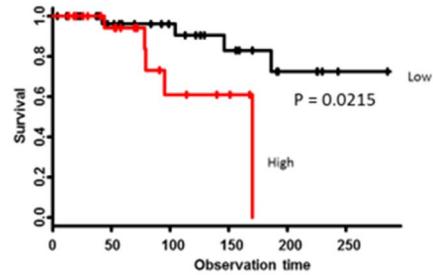
(d)

Lymphoid aggregates with germinal centers



(e)

Fibroblastic Foci



以上より細胞治療は比較的安全で有望な治療ではあるが、主として炎症病態を標的とすることが特徴であることから、少なくとも関節リウマチの間質性肺疾患については抗炎症を誘導する治療のみでは、進行性の病態には効果が限定的であることが強く考慮された。さらに医学的効果のみならず臨床応用後の費用対効果の面からもその有用性は乏しいことが考慮された。さらに特発性肺線維症とは異なり必ずしも全例が悪化の経過を辿らないことも明らかとなっており、どのような症例が治療対象となるかについての検討が重要な課題となっている。また各膠原病によっても異なる病態を示す可能性が強く示唆される報告があり、検討が必要である。以上から引き続き、人、マウスの検体を用いた検討をさらに進め、より効果的な膠原病に伴う間質性肺疾患の治療ターゲットを探索する研究を継続している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Suzuki Yuzo, Karayama Masato, et al.	4. 巻 15
2. 論文標題 Assessment of Immune-Related Interstitial Lung Disease in Patients With NSCLC Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Multicenter Prospective Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 1317 ~ 1327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2020.04.002	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 Tanaka Kazuki, Enomoto Noriyuki, et al.	4. 巻 64
2. 論文標題 Development of a novel T cell oriented vaccine using CTL/Th hybrid epitope long peptide and biodegradable microparticles, against an intracellular bacterium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 666 ~ 678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12836	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 Aono Yuya, Nakamura Yutaro, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Prognostic significance of forced vital capacity decline prior to and following antifibrotic therapy in idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Advances in Respiratory Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1753466620953783	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 Nakamura Yutaro, Mori Kazutaka, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Prognostic and Clinical Value of Cluster Analysis in Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis Phenotypes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1498 ~ 1498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10071498	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 Saku Aiko, Fujisawa Tomoyuki, et al.	4. 巻 182
2. 論文標題 Prognostic significance of peripheral blood monocyte and neutrophil counts in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 106420 ~ 106420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2021.106420	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 Katsumata M, Hozumi H, et al.	4. 巻 154
2. 論文標題 Frequency and clinical relevance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in idiopathic interstitial pneumonias	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respir Med	6. 最初と最後の頁 102-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2019.06.016.	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 Kono M, Nakamura Y, et al.	4. 巻 57
2. 論文標題 Prognostic impact of an early marginal decline in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis patients treated with pirfenidone.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respir Investig.	6. 最初と最後の頁 552-560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2019.07.003.	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 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Nakamura Y
2. 発表標題 Clinical value of cluster analysis of unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias phenotypes.
3. 学会等名 30th International Congress of the European Respiratory Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kono M, Nakamura Y, et al.
2. 発表標題 Clinical significance of the lower-lobe interstitial lung disease in patients with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis.
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference (国際学会)
4. 発表年 2019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	須田 隆文 (Suda Takafumi) (30291397)	浜松医科大学・医学部・教授 (13802)	

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