

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08648

研究課題名(和文) 上葉優位型肺線維症の病態解明に基づく新規バイオマーカーと治療標的の探索

研究課題名(英文) Pathogenesis of pleuroparenchymal fibroelastosis

研究代表者

谷澤 公伸 (Tanizawa, Kiminobu)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：20639140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：(1)肺移植患者で画像的なPPFEを認めた59例のうち、28例に病理学的なPPFEが見られ、気腔内の線維化や肺胞壁の弾性繊維増生で区別された。(2)PPFEとUIPの肺組織の遺伝子発現を比較すると、PPFE群ではADAMTS4、IL-6、selectin E、EGR3など106の遺伝子の発現が亢進していた。(3)造血幹細胞移植後の晩期性肺障害患者の肺移植待機予後は、他の間質性肺疾患と同等であり、非間質性肺疾患よりも不良だった。(4)サルコイドーシスにおいて、経時的な呼吸機能の悪化は予後不良因子だった。心臓超音波検査での心室中隔菲薄化が長期的な左室機能低下と関連した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

(1)画像的なPPFEと病理学的なPPFEを照合し、今後の診断基準の作成の基礎データとなりうる結果を明らかにした。(2)PPFEに特徴的な発現亢進を示す遺伝子を同定し、バイオマーカーや治療標的の可能性を示した。(3)肺移植待機患者群において、造血幹細胞移植後の晩期性肺障害患者の予後を明らかにした。(4)サルコイドーシスにおいて、呼吸機能の経時的な評価や心臓超音波検査の臨床的な意義を示した。

研究成果の概要(英文)：(1) Of 59 lung transplantation recipients with radiological PPFE-like lesion, 28 had pathological PPFE, which was characterized by intra-alveolar fibrosis and the deposition of elastic fibers. Radiological findings and post-transplant survival were similar between idiopathic and secondary cases with pathological PPFE. (2) There were 106 genes, including ADAMTS4, IL-6, selectin E, and EGR3, whose expression was increased in PPFE lung specimens compared to UIP. (3) Patients with late-onset non-infectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation had a similar outcome to those with interstitial lung diseases and a worse outcome than those with non-ILD diseases. (4) Lung function decline was associated with shorter survival time in patients with sarcoidosis. Basal interventricular septum thinning was late-onset left ventricular dysfunction in sarcoidosis.

研究分野：臨床呼吸器学

キーワード：上葉優位型肺線維症 PPFE 肺移植 造血幹細胞移植 サルコイドーシス

## 1. 研究開始当初の背景

### (1)PPFE は本邦から提唱された難治性の慢性呼吸器疾患だが、臨床像は未整理である。

上葉優位型肺線維症は、1992年に京都大学胸部疾患研究所の網谷良一らが、世界に先駆けて提唱した疾患である。2005年以降、PPFEとして国際的にも認知されるようになり、2013年にはじめて特発性間質性肺炎の国際分類に加えられた。難治性の間質性肺疾患を代表する特発性肺線維症 idiopathic pulmonary fibrosis(IPF)とは明らかに異なる疾患であり、特発性のほか、造血幹細胞移植や化学療法の晩発性肺障害、肺移植後の慢性拒絶反応としても報告されている。既存の薬物療法には反応せず、多くの症例で慢性進行や難治性気胸合併の結果、致死的な経過をたどり、あるいは肺移植を要する。新規治療の開発や治験遂行には、国際的な診断基準の確立が急務であり、コアとなる臨床像を確定する必要がある。PPFEは国際的に認知されてから日が浅く、かつ希少疾患であるために、多角的なコホート研究が十分になされておらず、臨床的な特徴、画像所見、病理所見が未整理のままである。

### (2)PPFE の遺伝的な背景は未解明である。

特発性肺線維症 IPF においては、*MUC5B* の遺伝子多型やテロメア関連遺伝子の遺伝子変異が、遺伝的な背景として同定、確立されている。PPFE においては、テロメア関連遺伝子の遺伝子異常が散発的に報告されているのみで、網羅的な遺伝子解析による検討は行われていない。

### (3)PPFE に特異的なバイオマーカーや治療標的は未確立である。

PPFE の病態はほとんど解明されておらず、動物モデルも確立されていない。患者検体を用いた網羅的なバイオマーカー探索は行われておらず、治療標的も定まっていない。

## 2. 研究の目的

- (1)上葉優位型肺線維症 pleuroparenchymal fibroelastosis(PPFE)の臨床像の解明
- (2)PPFE の病態解明に基づくバイオマーカーの同定と治療標的の探索

## 3. 研究の方法

- (1)肺移植患者において、画像的な PPFE 所見と病理学的な PPFE 所見を照合し、特発性 PPFE と続発性 PPFE の臨床像、画像、病理所見、移植後生命予後を比較する。
- (2)PPFE パターンと UIP パターンの肺組織を用いて、遺伝子発現の網羅的な解析を行う。
- (3)脳死肺移植登録患者において、幹細胞移植後晩発性肺障害患者の待機予後を解析する。
- (4)サルコイドーシスにおける呼吸機能の経時的な低下や心室中隔菲薄化の意義を検討する。

## 4. 研究成果

- (1)肺移植を施行された PPFE 患者を対象に、摘出肺の病理所見、画像所見を検討した。画像的な PPFE 様所見を認めた 59 例のうち、28 例に病理学的な PPFE 所見が見られ、画像所見と病理所見に乖離の見られる症例では、気腔内の線維化や肺胞壁の弾性繊維増生が乏しかった(図 1)。病理学的な PPFE を有する症例は、るいそう、air trapping、扁平胸郭が特徴であった。特発性 PPFE と続発性 PPFE を比較すると、続発性では non-specific interstitial pneumonia パターン、閉塞性細気管支炎、肉芽腫が多く見られたが、画像所見や肺移植後の生命予後に違いはなかった。

図 1. 画像的な PPFE 所見と病理学的な PPFE の異同 (左は病理学的な PPFE あり、右はなし)

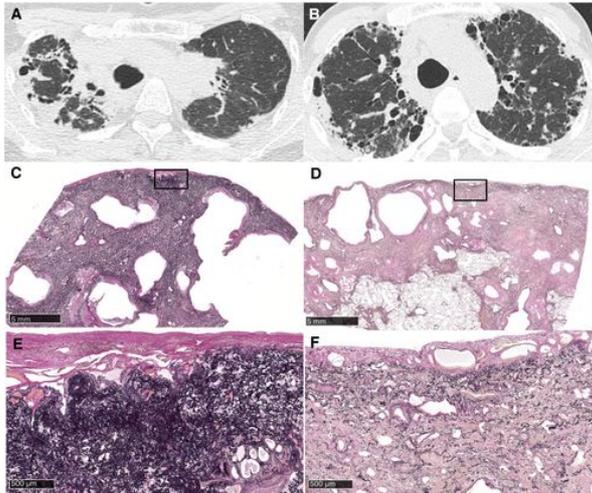
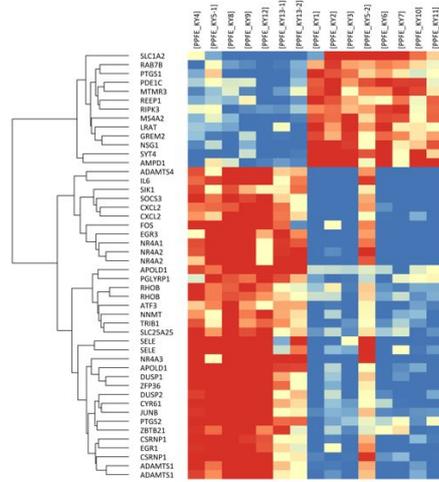


図 2 PPFE と UIP の肺組織 マイクロアレイ解析によるヒートマップ



(2)PPFE パターンおよび通常型間質性肺炎 usual interstitial pneumonia(UIP)パターンと病理診断された肺組織(PPFE7 例、UIP8 例)から RNA を抽出し、マイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現解析を施行した。PPFE 群では 106 遺伝子で発現亢進(FC 比>2)、47 遺伝子で発現低下が見られた(図 2)。発現が亢進した遺伝子には *ADAMTS4*、*IL-6*、*selectin E*、*EGR3*が含まれた。

(3)脳死肺移植登録患者 303 例の移植待機予後を解析し、続発性 PPFE の主たる原因である同種血液幹細胞移植後の晩期非感染性呼吸器合併症 late-onset non-infectious pulmonary complications (LONIPC)(32 例)の予後が、他の間質性肺疾患と同等であり、非間質性肺疾患(COPD、リンパ脈管筋腫症、肺高血圧症など)よりも不良であることを示した。LONIPCs 症例の待機中生存期間の中央値は 43. 1 カ月で、なかでも PPFE を含む拘束性閉塞性移植片対宿主病(GVHD) 混合性 GVHD は予後不良だった。

(4)PPFE 同様に上葉優位の肺病変をきたすサルコイドーシスを対象に後ろ向きの観察研究を行い、経時的な呼吸機能(FVC、DLC0)の悪化が生命予後不良の予測因子であること(図 3)、心臓超音波検査での心室中隔菲薄化が長期的な左室機能低下と関連すること(図 4)を明らかにした。

図 3 サルコイドーシスにおける経時的な呼吸機能低下、生理学的指標、肺高血圧症と生命予後

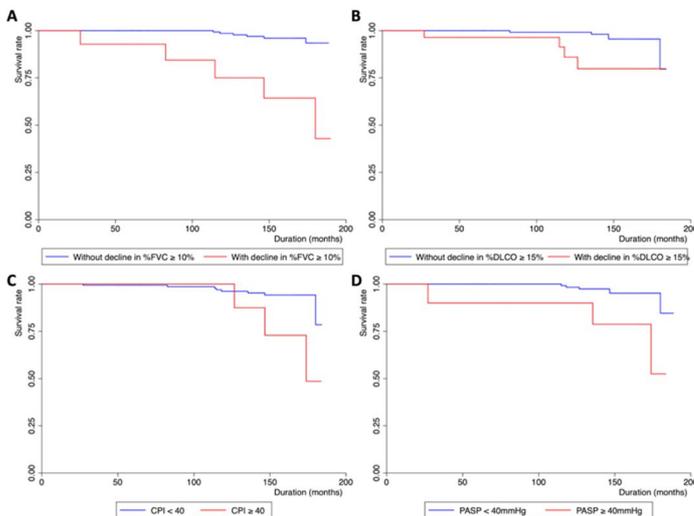
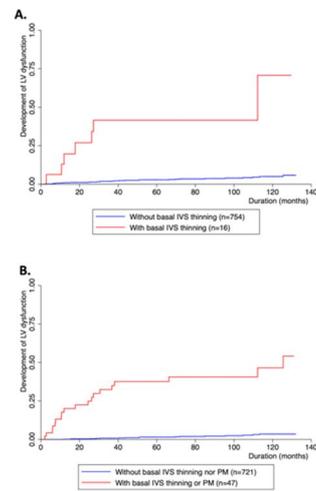


図 4 心室中隔菲薄化と左室機能低下の発症



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Korogi Yohei, Tanaka Nozomi, Yoshifuji Hajime, Tazaki Junichi, Kubo Takeshi, Tanizawa Kiminobu	4. 巻 8
2. 論文標題 Complete occlusion of right pulmonary artery in Behcet disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respirology Case Reports	6. 最初と最後の頁 e00594
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/rcr2.594	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 Tanizawa Kiminobu, Handa Tomohiro, Nagai Sonoko, Yokomatsu Takafumi, Ueda Seigen, Ikezoe Kohei, Ogino Shumpei, Hirai Toyohiro, Izumi Takateru	4. 巻 60
2. 論文標題 Basal interventricular septum thinning and long-term left ventricular function in patients with sarcoidosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 385 ~ 392
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.resinv.2022.02.001	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 Tanizawa Kiminobu, Handa Tomohiro, Nagai Sonoko, Ikezoe Kohei, Kubo Takeshi, Yokomatsu Takafumi, Ueda Seigen, Fushimi Yasutaka, Ogino Shumpei, Watanabe Kizuku, Nakatsuka Yoshinari, Hirai Toyohiro, Izumi Takateru	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 Lung function decline in sarcoidosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.resinv.2022.02.009	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 Ikegami Naoya, Nakajima Naoki, Yoshizawa Akihiko, Handa Tomohiro, Chen Yoshikawa Toyofumi, Kubo Takeshi, Tanizawa Kiminobu, et al.	4. 巻 80
2. 論文標題 Clinical, radiological and pathological features of idiopathic and secondary interstitial pneumonia with pleuroparenchymal fibroelastosis in patients undergoing lung transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 665 ~ 676
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/his.14595	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9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Naoya Ikegami, Naoki Nakajima, Kiminobu Tanizawa, Akihiko Yoshizawa, Tomohiro Handa, Fengshi Chen, Takeshi Kubo, Akihiro Ohsumi, Masatsugu Hamaji, Daisuke Nakajima, Yojiro Yutaka, Kizuku Watanabe, Yoshinari Nakatuka, Yuko Murase, Tomoko Nakanishi, Takashi Niwamoto, Kazuo Chin, Hiroshi Date and Toyohiro Hirai
2. 発表標題 Clinical and pathological features of idiopathic and secondary pleuroparenchymal fibroelastosis in patients undergoing lung transplantation
3. 学会等名 European Respiratory Society 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiminobu Tanizawa, Tomohiro Handa, Sonoko Nagai, Takashi Yokomatsu, Seigen Ueda, Takeshi Kubo, Yasutaka Fushimi, Shunpei Ogino, Kousuke Ohta, Kohei Ikezoe, Yutaka Ito, Kizuku Watanabe, Yoshinari Nakatsuka, Takateru Izumi and Toyohiro Hirai
2. 発表標題 Clinical significance of interventricular septal thinning in Japanese sarcoidosis patients
3. 学会等名 World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiminobu Tanizawa, Tomohiro Handa, Sonoko Nagai, Takashi Yokomatsu, Shogen Ueda, Takeshi Kubo, Yasutaka Fushimi, Shunpei Ogino, Kousuke Ohta, Kohei Ikezoe, Yutaka Ito, Kizuku Watanabe, Yoshinari Nakatsuka, Takateru Izumi and Toyohiro Hirai
2. 発表標題 Long-term outcome of Japanese sarcoidosis patients with pulmonary hypertension
3. 学会等名 World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷澤公伸
2. 発表標題 間質性肺炎：AI診断の現状と未来
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷澤公伸
2. 発表標題 非対称性のある特発性肺線維症の定量的評価
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷澤公伸
2. 発表標題 PPFE肺組織のマイクロアレイ解析
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷澤公伸
2. 発表標題 特発性肺線維症における肺気腫合併の定量的な評価
3. 学会等名 第119回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池上直弥
2. 発表標題 当院で脳死肺移植登録を行った同種血液幹細胞移植後晩期非感染性呼吸器合併症症例の待機予後
3. 学会等名 第38回日本肺および心肺移植研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoya Ikegami
2. 発表標題 Prognosis of Japanese patients with late-onset non-infectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation registered for lung transplantation
3. 学会等名 APSR 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021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	松田 文彦 (Matsuda Fumihiko) (50212220)	京都大学・医学研究科・教授  (14301)	
研究分担者	伊達 洋至 (Date Hiroshi) (60252962)	京都大学・医学研究科・教授  (14301)	

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