

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08515

研究課題名(和文) 過敏性肺炎の肺線維化病態解明：抗原提示細胞と T細胞

研究課題名(英文) Elucidation of fibrosis in hypersensitivity pneumonitis: Antigen-presenting cells and gdT cells

研究代表者

宮崎 泰成 (Miyazaki, Yasunari)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：30396999

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)：抗原提示細胞・免疫細胞の連鎖によるアレルギー反応により過敏性肺炎は発症する。本研究では、アレルギー反応の連鎖過程において未解明である樹状細胞と T細胞が線維化にどのような役割を解明した。IL-17A産生の T cellは鳥関連過敏性肺炎では増加し、農夫肺モデルでは変化を認めないことがわかった。抗鳥関連過敏性肺炎モデルでconventional DC2が優位に増加しており、Th17への免疫連鎖に関連していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過敏性肺炎は特定の抗原に対する免疫・アレルギー反応で発症する間質性肺炎である。このうち慢性過敏性肺炎は潜在性に肺が線維化する。慢性・線維化するタイプはの5年生存率は30%と極めて予後不良である。本研究結果により特発性肺線維症にも共通する肺線維化のメカニズムが明らかになり、線維化をきたす間質性肺炎の治療の一助になると考える。

研究成果の概要(英文)：Hypersensitivity pneumonitis develops due to an allergic reaction caused by a chain of antigen-presenting cells and immune cells. In this study, we elucidated the roles of dendritic cells and T cells in fibrosis, which have not been elucidated in the chain process of allergic reactions. IL-17A-producing T cells were found to increase in bird-associated hypersensitivity pneumonitis, but not in the farmer's lung model. Conventional DC2 was predominantly increased in the anti-bird-associated hypersensitivity pneumonitis model, suggesting that it is related to immune linkage to Th17.

研究分野：びまん性肺疾患

キーワード：過敏性肺炎 樹状細胞 T細胞

### 1. 研究開始当初の背景

過敏性肺炎は感作が成立した個体において特異抗原を吸入して発症する免疫・アレルギー機序の間質性肺炎である。従来 Gell&Coombs の III 型アレルギー (特異抗体) と IV 型アレルギー (感作リンパ球) が肺局所で起きて発症すると考えられていた。我々の研究結果と他の研究者の報告を合わせると数週～数ヶ月以内に起こる急性・炎症と数ヶ月～数年に起こる慢性・線維化に至る過程があり肺線維症を発症すると考えられる (図 1)。

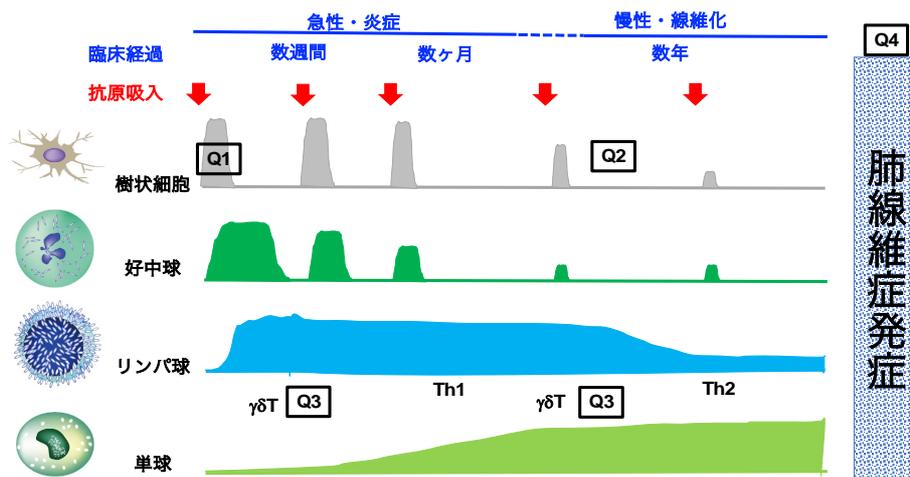


図 1 肺線維症の発症過程：抗原反復吸入後の免疫細胞の変化

### 2. 研究の目的

抗原提示細胞・免疫細胞の連鎖により本症は発症する。慢性・線維化する患者ではこのアレルギー性炎症がいつのまにか線維化にすり替わっている。そこで、本研究では、未解明である樹状細胞と $\gamma\delta T$ 細胞の役割を急性および慢性マウスモデル及び異なる抗原を用いて急性・炎症から慢性・線維化にシフトする仕組みを明らかにする。これらの研究によって過敏性肺炎における肺線維化のメカニズムが明らかになり治療の一助になると考える。

### 3. 研究の方法

#### 抗原提示細胞の役割

樹状細胞は急性から慢性に移る段階で重要な役割があると仮説を立て、鳥抗原 (ハト糞抽出物: PDE) (鳥関連過敏性肺炎モデル) と *Saccharopolyspora rectivirgula* (SR) (農夫肺モデル) を用いた急性モデルを用いて CD11b+ DC (cDC2) を欠失させるマウスと wild タイプマウスを比較して検討した。

#### 過敏性肺炎の抗原感作および発症機序における $\gamma\delta T$ 細胞の役割

$\gamma\delta T$ 細胞は急性から慢性に移る段階で重要な役割があると仮説を立て、鳥抗原 (ハト糞抽出物: PDE) を用いた急性モデルを用いて IL-17A 欠損マウスと wild タイプマウスを比較して検討した。

### 4. 研究成果

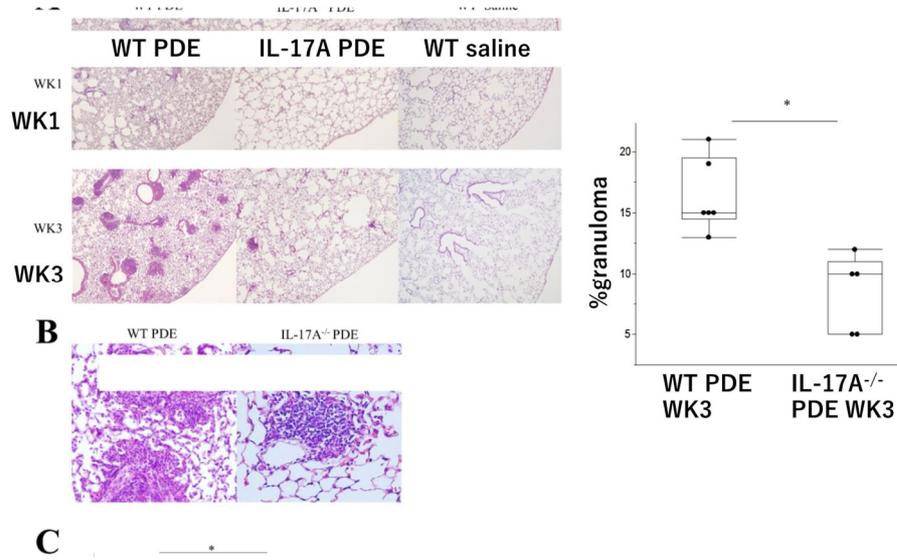
#### 抗原提示細胞の役割

- CD11b+ DC KO マウス (PDE) で inflammatory area が減少した conventional DC2 が優位に増加しており、Th17 への免疫連鎖に関連していることが示唆された。

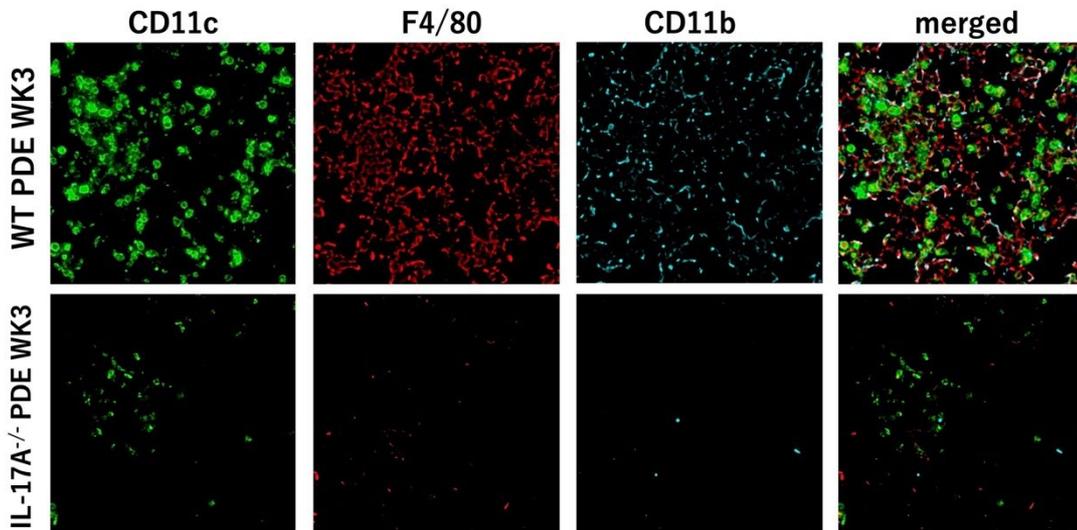
#### 過敏性肺炎の抗原感作および発症機序における $\gamma\delta T$ 細胞の役割

- IL-17A 欠損マウスでは BAL 中の好中球、マクロファージの動員が減少した

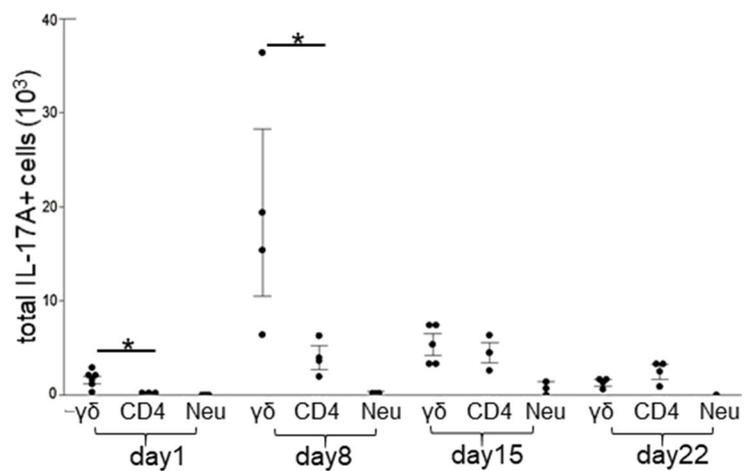
- IL-17A欠損マウスではBALF中CD11b+肺胞マクロファージが減少した
- IL-17A欠損マウスでは肉芽腫形成が抑制された



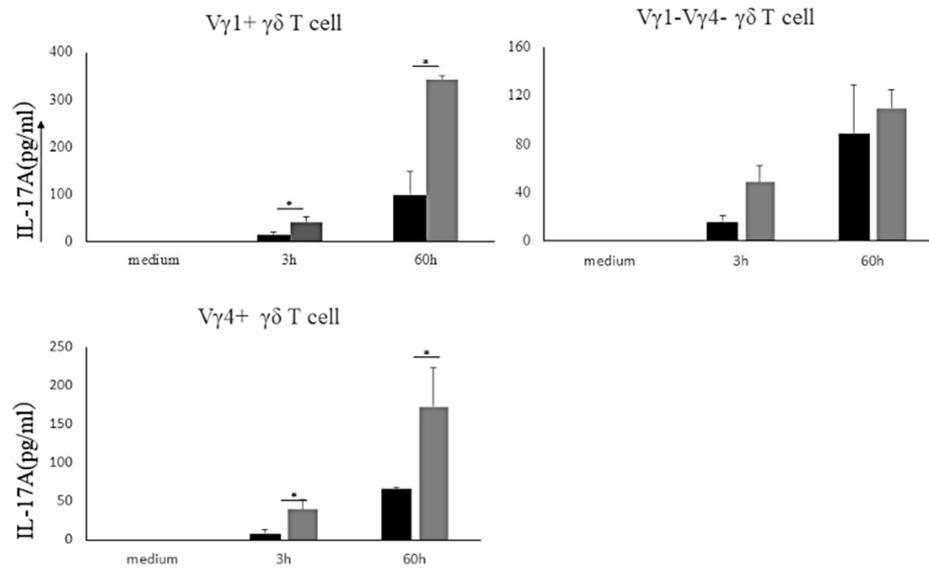
- IL-17A欠損マウスではマクロファージの集簇が抑制された



- $\gamma\delta$ T細胞は主要なIL-17Aの産生源であった



- PDE曝露歴ありのマウスの $\gamma\delta$ T細胞はIL-17A産生能が増強した



以上より、過敏性肺炎のマウスモデルにおいて、IL-17A は memory  $\gamma\delta$  T cell から産生され、ケモカインを介してマクロファージの集簇を誘導し肉芽腫形成に関与することが分かった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 宮崎 泰成, 恵島 将, 岡本 師	4. 巻 41
2. 論文標題 【びまん性肺疾患における多職種合議(MDD)診断とAI支援の現在と未来】過敏性肺炎の診断アプローチ (2020ATS/JRS/ALAT過敏性肺炎ガイドライン、2021CHEST過敏性肺炎ガイドライン)とMDDについて	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 呼吸器内科	6. 最初と最後の頁 119-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Ejima M, Okamoto T, Suzuki T, Miyazaki Y	4. 巻 60
2. 論文標題 Role of serum surfactant protein-D as a prognostic predictor in fibrotic hypersensitivity pneumonitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory investigation	6. 最初と最後の頁 369-378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2021.12.003	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 -
1. 著者名 白井 剛, 宮崎 泰成	4. 巻 67
2. 論文標題 臨床検査アップデート 鳥特異的IgG抗体 過敏性肺炎診断におけるイムノキャップ特異的IgG鳥測定の意義	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Media	6. 最初と最後の頁 501-505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 宮崎泰成	4. 巻 別冊
2. 論文標題 【呼吸器症候群(第3版)-その他の呼吸器疾患を含めて-】びまん性肺疾患 肉芽腫性肺疾患 肉芽腫性間質性肺炎	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 123-126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 立石 知也, 恵島 将, 宮崎 泰成	4. 巻 69
2. 論文標題 【間質性肺炎 徹底討論!-鳥からは逃げられない過敏性肺炎,放置してよいのかILA】慢性過敏性肺炎の診断と治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 呼吸器ジャーナル	6. 最初と最後の頁 403-412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 古澤 春彦, 宮崎 泰成	4. 巻 40
2. 論文標題 慢性過敏性肺炎の遺伝子発現解析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 呼吸器内科	6. 最初と最後の頁 182-189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 筒井 俊晴, 宮崎 泰成	4. 巻 40
2. 論文標題 【過敏性肺炎ガイドラインを読み解く】抗原回避試験	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 呼吸器内科	6. 最初と最後の頁 164-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Katayanagi S, Setoguchi Y, Kitagawa S, Okamoto T, Miyazaki Y	4. 巻 161
2. 論文標題 Alternative gene expression by TOLLIP variant is associated with lung function in chronic hypersensitivity pneumonitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chest	6. 最初と最後の頁 458-469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chest.2021.08.052	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 Ejima Masaru, Okamoto Tsukasa, Suzuki Takafumi, Anzai Tatsuhiko, Takahashi Kunihiro, Miyazaki Yasunari	4. 巻 21
2. 論文標題 Efficacy of treatment with corticosteroids for fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a propensity score-matched cohort analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC PULMONARY MEDICINE	6. 最初と最後の頁 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-021-01608-1	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 Shirai T, Tanino Y, Nikaido T, Takaku Y, Hashimoto S, Taguchi Y, Baba T, Ogura T, Kataoka K, Nakayama M, Yamada Y, Matsushima S, Nakayama S, Miyazaki Y	4. 巻 70
2. 論文標題 Screening and diagnosis of acute and chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis by serum IgG and IgA antibodies to bird antigens with ImmunoCAP	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergology international	6. 最初と最後の頁 208-214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.09.003	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 Takashi Yamana, Tsukasa Okamoto, Masahiro Ishizuka, Satoshi Hanzawa, Masaru Ejima, Sho Shibata, Yasunari Miyazaki	4. 巻 206
2. 論文標題 IL-17A-Secreting Memory T Cells Play a Pivotal Role in Sensitization and Development of Hypersensitivity Pneumonitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of immunology	6. 最初と最後の頁 355-365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2000198	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 Kerri A Johansson, Hayley Barnes, Anne-Pauline Bellanger, et al.	4. 巻 17
2. 論文標題 Exposure Assessment Tools for Hypersensitivity Pneumonitis. An Official American Thoracic Society Workshop Report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of the American Thoracic Society	6. 最初と最後の頁 1501-1509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1513/AnnalsATS.202008-942ST	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 Yukihisa Inoue, Tsukasa Okamoto, Takayuki Honda, Yoshihisa Nukui, Takumi Akashi, Tamiko Takemura, Minoru Tozuka, Yasunari Miyazaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Disruption in the balance between apolipoprotein A-I and mast cell chymase in chronic hypersensitivity pneumonitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunity, inflammation and disease	6. 最初と最後の頁 659-671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iid3.355	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 Ulrich Costabel, Yasunari Miyazaki, Annie Pardo, Dirk Koschel, Francesco Bonella, Paolo Spagnolo, Josune Guzman, Christopher J Ryerson, Moises Selman	4. 巻 6
2. 論文標題 Hypersensitivity pneumonitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature reviews. Disease primers	6. 最初と最後の頁 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41572-020-0191-z	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 Satoshi Hanzawa, Tomoya Tateishi, Masahiro Ishizuka, Yukihisa Inoue, Takayuki Honda, Tatsuo Kawahara, Makoto Tomita, Yasunari Miyazaki	4. 巻 20
2. 論文標題 Changes in serum KL-6 levels during short-term strict antigen avoidance are associated with the prognosis of patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis caused by avian antigens.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory investigation	6. 最初と最後の頁 S2212-S5345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2020.05.007	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 Tomoya Tateishi, Takeshi Johkoh, Fumikazu Sakai, Yasunari Miyazaki, Takashi Ogura, Kazuya Ichikado, Takafumi Suda, Yoshio Taguchi, Yoshikazu Inoue, Tamiko Takemura, Thomas V Colby, Hiromitsu Sumikawa, Kiminori Fujimoto, Hiroaki Arakawa, Suhail Raof, Naohiko Inase	4. 巻 38
2. 論文標題 High-resolution CT features distinguishing usual interstitial pneumonia pattern in chronic hypersensitivity pneumonitis from those with idiopathic pulmonary fibrosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese journal of radiology	6. 最初と最後の頁 524-532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-020-00932-6	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13件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮崎泰成
2. 発表標題 アレルギー性肺疾患（類縁疾患）の基本から最新情報まで 過敏性肺炎
3. 学会等名 第8回総合アレルギー講習会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮崎泰成
2. 発表標題 教育講演3 過敏性肺炎
3. 学会等名 第6回日本アレルギー学会関東地方会 日本アレルギー学会関東地方会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎泰成
2. 発表標題 教育講演 1 過敏性肺炎をめぐる最近の話題
3. 学会等名 第41回日本サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会総（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎泰成
2. 発表標題 シンポジウム 7 生活環境汚染とアレルギー 生活環境汚染と肺疾患
3. 学会等名 日本アレルギー学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎泰成
2. 発表標題 敏性肺炎国際ガイドラインの問題点と展望 ACCPガイドラインとの整合性
3. 学会等名 日本呼吸器学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎泰成
2. 発表標題 過敏性肺炎の診断アップデート 原因抗原の特定
3. 学会等名 日本呼吸器学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎泰成
2. 発表標題 慢性過敏性肺炎の診断と治療
3. 学会等名 日本呼吸器学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下 将平, 岡本 師, 本多 隆行, 白井 剛, 石塚 聖洋, 立石 知也, 伏見 清秀, 宮崎 泰成
2. 発表標題 DPC病名を用いた日本における過敏性肺炎の疫学的研究
3. 学会等名 日本呼吸器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高澤 聖子, 岡本 師, 三ツ村 隆弘, 須原 宏造, 本多 隆行, 白井 剛, 石塚 聖洋, 立石 知也, 宮崎 泰成
2. 発表標題 左右差のある慢性過敏性肺炎の臨床的特徴
3. 学会等名 日本呼吸器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 飯島 裕基, 榊原 里江, 本多 隆行, 三ツ村 隆弘, 白井 剛, 石塚 聖洋, 岡本 師, 立石 知也, 玉岡 明洋, 宮崎 泰成
2. 発表標題 慢性過敏性肺炎に対する抗線維化薬使用例の検討
3. 学会等名 日本呼吸器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片柳 真司, 岡本 師, 瀬戸口 靖弘, 宮崎 泰成
2. 発表標題 本邦の慢性過敏性肺炎におけるMUC5Bプロモーター多型の解析
3. 学会等名 日本呼吸器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河原 達雄, 飯島 裕基, 本多 隆行, 白井 剛, 石塚 聖洋, 岡本 師, 立石 知也, 玉岡 明洋, 宮崎 泰成
2. 発表標題 吸入誘発試験を施行した加湿器肺6例の検討
3. 学会等名 日本呼吸器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎泰成
2. 発表標題 慢性過敏性肺炎における進行性線維化フェノタイプ
3. 学会等名 日本呼吸器学会（招待講演）
4. 発表年 2020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

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