

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591153

研究課題名(和文) 特発性肺線維症における炎症細胞アポトーシス誘導因子の臨床応用

研究課題名(英文) Clinical application of apoptosis-inducible factor for inflammatory cells from patients with idiopathic pulmonary fibrosis

研究代表者

濡木 真一 (Nureki, Shin-ichi)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：50423702

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：特発性肺線維症において気管支肺胞洗浄液中RCAS1濃度は非特異的間質性肺炎を含めたコントロール群と比較して有意に高値であった。抗RCAS1抗体を用いた特発性肺線維症の肺組織に対する免疫染色では、肺胞マクロファージ，II型肺胞上皮細胞，リンパ濾胞のBリンパ球，リンパ濾胞周囲のTリンパ球，線維芽細胞巢の線維芽細胞においてRCAS1陽性であった。特発性肺線維症において血清中RCAS1濃度は健常ボランティアと比較して有意に高値であった。血清中RCAS1濃度は気管支肺胞洗浄液中RCAS1濃度と正の相関を認めた。特発性肺線維症において血清中RCAS1濃度は、%FVCと有意に負の相関を認めた。

研究成果の概要(英文)：RCAS1 levels in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were significantly higher in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) than in controls. Immunohistochemistry revealed RCAS1 expression in alveolar macrophages, type II alveolar epithelial cells, T-lymphocytes in lymphoid follicle, B-lymphocytes around lymphoid follicles, fibroblast in fibroblastic foci in the lung specimen from patients with IPF. Serum levels of RAS1 in patients with IPF were significantly higher than healthy volunteers. Serum levels of RCAS1 were correlated with the BALF levels of RCAS1. Serum RCAS1 concentrations were correlated with percent predicted forced vital capacity from patients with IPF.

研究分野：基盤研究(C)

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：特発性肺線維症 炎症細胞 アポトーシス

1. 研究開始当初の背景

特発性肺線維症は肺の線維化により進行性の呼吸不全をきたす難治性肺疾患である。未だに有効な治療法は何一つ確立されておらず、その予後は極めて不良であり、診断確定後の平均生存期間はわずか 2.5～5 年である。特発性肺線維症の病態における重要な特徴は、肺病巣局所においてリンパ球増加がみられないことである。

特発性肺線維症の病態の重要なポイントとして、ステロイドの効果が望めるタイプの肺線維症と比較した場合、肺組織ならびに気管支肺胞洗浄液中のリンパ球増加がみられないことが挙げられる。特発性肺線維症の病巣においてリンパ球の過剰なアポトーシスが誘導されており、そのためリンパ球からの interferon- γ (IFN- γ) 産生が低下し、過剰な線維芽細胞の活性化・増殖、コラーゲンの沈着、瘢痕形成を引き起こし、肺線維化を促進するものと考えられている。一方、免疫細胞を攻撃する癌関連抗原分子として RCAS1 が発見された。活性化されたリンパ球には RCAS1 の receptor が存在しており、RCAS1 がその受容体を介して活性化されたリンパ球のアポトーシスを誘導し、その増殖を抑制することが明らかになっている。また、RCAS1 がその受容体を有するリンパ球のアポトーシスを誘導し、IFN- γ 産生を低下させる機能が証明されている。これまで特発性肺線維症における RCAS1 と肺線維化に関連した研究はされていない。

特発性肺線維症において肺からの RCAS1 産生亢進は、リンパ球の過剰なアポトーシスの誘導することにより、リンパ球からの IFN- γ の産生を低下させ、肺線維芽細胞増生を促進させ、その結果として肺線維化の進行をもたらすという仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、特発性肺線維症における RCAS1 の肺線維化における役割を解明し、最終目標は治療応用へ発展させることである。

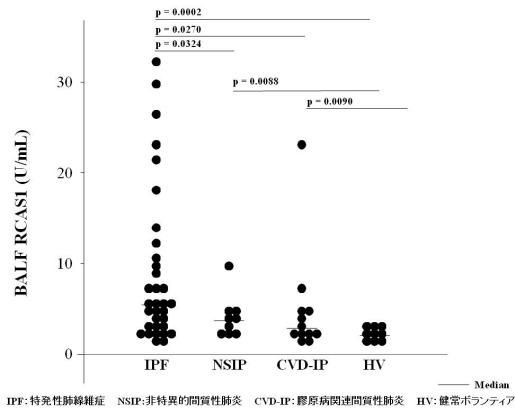
本研究では、特発性肺線維症における肺からの RCAS1 産生亢進は、リンパ球の過剰なアポトーシスの誘導することにより、リンパ球からの IFN- γ の産生を低下させ、肺線維芽細胞増生を促進させ、その結果として肺線維化の進行をもたらすという仮説を検証する。

3. 研究の方法

特発性肺線維症に加えて、対照群として比較的予後良好な肺線維症である非特異的間質性肺炎・膠原病関連間質性肺炎を用いた。気管支肺胞洗浄液中、血清中の RCAS1 の発現亢進、IFN- γ の発現低下を証明するために、タンパク発現は ELISA 法、BioPlex 法にて定量した。それらの測定値と気管支肺胞洗浄液中細胞分画、肺機能検査値、従来の特発性肺線維症に関連する血清マーカーなどの臨床パラメーターとの相関を検討した。特発性肺線維症における RCAS1 産生細胞を同定するためにホルマリン固定された肺組織において二重免疫染色を施行した。

4. 研究成果

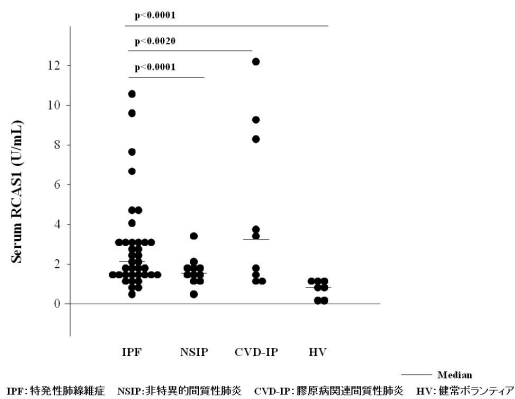
特発性肺線維症において気管支肺胞洗浄液中 RCAS1 濃度は非特異的間質性肺炎を含めたコントロール群と比較して有意に高値であった。



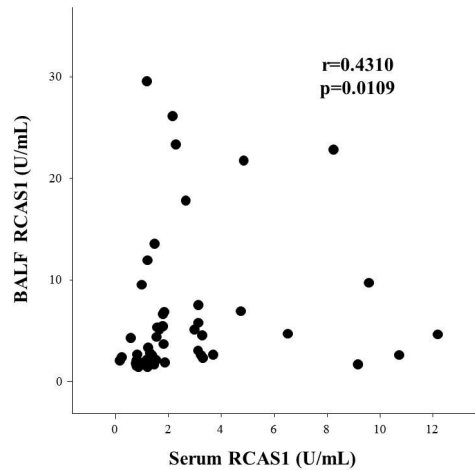
抗 RCAS1 抗体を用いた特発性肺線維症の肺組織に対する免疫染色では、肺泡マクロファージ、II 型肺泡上皮細胞、リンパ濾胞の B リンパ球、リンパ濾胞周囲の T リンパ球、線維芽細胞巢の線維芽細胞において RCAS1 陽性であった。

気管支肺泡洗浄液中 RCAS1 濃度は気管支肺泡洗浄液中リンパ球比率と負の相関を認める傾向があった。

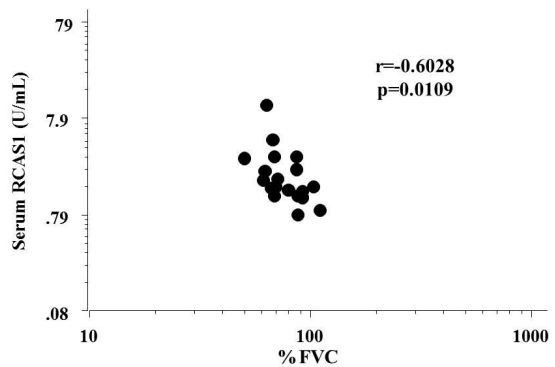
血清中 RCAS1 濃度は、特発性肺線維症、非特異的間質性肺炎、膠原病関連間質性肺炎において健常ボランティアと比較して有意に高値であった。



血清中 RCAS1 濃度は、気管支肺法洗浄液中 RCAS1 と有意に正の相関を認めた。



特発性肺線維症において血清中 RCAS1 濃度は、%FVC と有意に負の相関を認めた。



以上の結果から、特発性肺線維症では肺泡マクロファージ、II 型肺泡上皮細胞、リンパ濾胞の B リンパ球、リンパ濾胞周囲の T リンパ球、線維芽細胞から産生された RCAS1 が、リンパ球のアポトーシスを誘導し、肺線維化に關与している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

後藤昭彦、濡木真二、その他 12 名「特発性肺線維症におけるリンパ球アポトーシス誘導因子の検討」第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 (2013 年 04 月 18 日 ~ 2013 年 04 月 20 日) 東京国際フォーラム

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

濡木真一 (Shin-ichi Nureki)
大分大学・医学部・助教
研究者番号：50423702

(2) 研究分担者

宮崎英士 (Eishi Miyazaki)
大分大学・医学部・教授
研究者番号：00264333

(3) 連携研究者

石井稔浩 (Toshihiro Ishii)
大分大学・医学部・助教
研究者番号：00528911