

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790913

研究課題名(和文) 間質性肺炎急性増悪におけるデフェンシンの役割の解明

研究課題名(英文) The role of defensins in acute exacerbation of interstitial pneumonia

研究代表者

坂本 憲穂 (Sakamoto, Noriho)

長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：30448493

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：臨床的検討では間質性肺炎急性増悪症例の血漿中 デフェンシンおよび デフェンシン濃度をELISAキットを用いて測定した。間質性肺炎急性増悪症例の デフェンシン濃度は、健常成人および間質性肺炎安定期症例よりも高値であり、さらに既存の間質性肺炎マーカーよりも感度が優れていた。 デフェンシン濃度に変化はなかった。 デフェンシン値と各種臨床データとの相関や予後などとの関連を検討したが、重症度や予後との相関などは見られなかった。基礎的検討として予定していた デフェンシン気管内投与モデル作成に関しては、研究期間内に十分な検討が行えなかったが、研究期間終了後も検討を続ける予定である。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we examined the plasma levels of alpha-defensins and beta-defensins in patients with acute exacerbation of interstitial pneumonias to determine the role of defensins in the pathogenesis of acute exacerbation of interstitial pneumonias and the possibility of the biomarker of acute exacerbation of interstitial pneumonias. In the present study, we showed that the levels of plasma alpha-defensins were elevated in patients with acute exacerbation of interstitial pneumonias compared with stable interstitial pneumonias, but not the levels of beta-defensins. Levels of plasma alpha-defensins did not significantly correlate with clinical parameters and prognosis. We will continue basic experiments, although these experiments such as making a model of intratracheal injection of defensins were not performed in the study duration.

研究分野：医歯薬学

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：急性増悪 特発性肺線維症 デフェンシン

1. 研究開始当初の背景

特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は、原因不明である特発性間質性肺炎の中で最も頻度の高い疾患で、予後不良の疾患である。慢性に進行する肺線維化を特徴とするが、明らかな感染症などによらない、急速に進行する呼吸不全を呈する急性増悪と呼ばれる病態が存在することが明らかになってきた。その予後は極めて悪く、80%以上が死に至ると報告されている。経験的にステロイドパルス療法や免疫調整剤が治療に用いられているが、ほとんど効果は得られておらず、その病態解明および新たな治療法の開発が望まれている。デフェンシンは抗菌ペプチド群の一つであり、グラム陽性・陰性菌、真菌、結核菌、エンペロブウイルスに対して広く微生物活性を持ち、ほ乳類から昆虫、植物などにまで存在する。我々は、様々な呼吸器疾患における肺局所や血漿においてデフェンシンが増加しており、疾患の病態に関与していることを報告してきた。また、IPF に関しても、肺局所および血漿中で発現が亢進し、肺機能検査と相関を認めることを報告している。また、*in vitro* での検討においては、デフェンシンが抗菌活性以外の様々な作用を有することも報告してきた。さらに最近の microarray を用いた報告では、IPF の安定期に比較して急性増悪症例において最も発現亢進した遺伝子としてデフェンシンが挙げられ、IPF 安定期のみならず、IPF 急性増悪時のデフェンシンの関与にも関心が集まってきている。これらの背景を踏まえ、IPF 急性増悪のバイオマーカーとしてのデフェンシンの臨床応用の可能性、また、それらの病態におけるデフェンシンの関与および治療ターゲットとしてのデフェンシンに注目した。また、IPF 急性増悪と同様の病理所見を呈する急性呼吸促迫症候群に関して着目した。

2. 研究の目的

本研究では、IPF 急性増悪および急性呼吸促迫症候群におけるバイオマーカーとしてのデフェンシンの可能性に関して検討するとともに、デフェンシンによる急性肺障害モデルの作製および抗デフェンシン抗体や siRNA を用いた治療実験を通して、難治性疾患の病態解明及びその治療法開発を目的とした。

3. 研究の方法

1) 臨床的検討では間質性肺炎急性増悪症例の血漿中 デフェンシンおよび デフェンシン濃度を ELISA キットを用いて測定した。得られた測定値と、各症例の臨床情報や予後

との関連を検討した。また、IPF 急性増悪症例の剖検肺においてデフェンシンの免疫染色を行い、肺組織中の分布を検討した。

2) 基礎的検討として、デフェンシン期間内投与による急性肺障害マウスモデルの作製とその特徴を明らかにすることを予定した。また、既存の急性肺障害モデルを用いて抗デフェンシン抗体や siRNA を用いた急性肺障害の治療実験を予定した。

4. 研究成果

IPF 急性増悪症例の デフェンシン濃度は、健常成人および IPF 安定期症例よりも高値であった (図 1)。また、既存の間質性肺炎マーカーよりも感度が優れていた (図 2)。

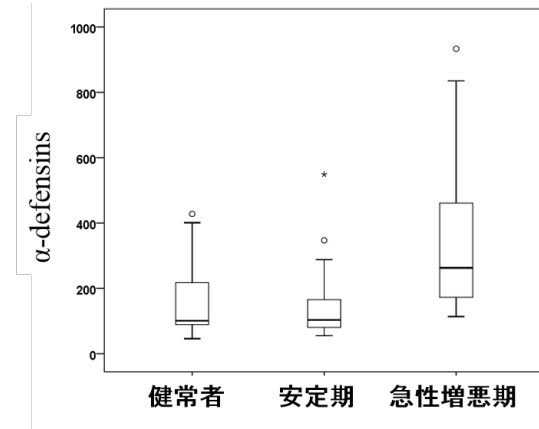


図 1 間質性肺炎における デフェンシン

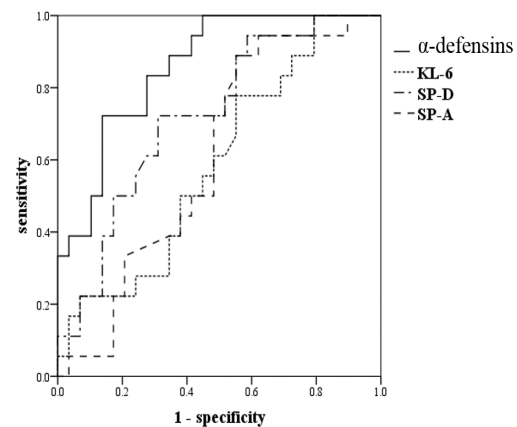


図 2 デフェンシンと既存間質性肺炎マーカーとの比較

一方、デフェンシン濃度に変化はなかった。IPF 急性増悪症例の剖検肺を用いた免疫染色の検討では、好中球の集積した炎症の高度な部分に デフェンシンの発現が更新しており、IPF 急性増悪例の実際の肺組織におけるデフェンシンの病態への関与が示唆された。デフェンシン値と各種臨床データとの相関や予後などとの関連を検討し、重症度や予後との相関などは見られなかったものの、IPF 急性増悪発症の鋭敏なバイオマーカーと

しての可能性が示唆された。これら臨床的な結果から病態解析を行うために、基礎的検討として デフェンシン気管内投与モデル作成および既存の急性肺障害モデルを利用した治療実験を予定していたが、研究期間内に十分な検討が行えなかった。基礎的検討に関しては、研究期間終了後も検討を続ける予定である。

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9件)

Horai Y, Koga T, Fujikawa K, Sakamoto N et al: Serum interferon-alpha is a useful biomarker in patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody-positive dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2014. 査読有

Kakugawa T, Yokota SI, Ishimatsu Y, Sakamoto N et al: Serum heat shock protein 47 levels are elevated in acute interstitial pneumonia. *BMC pulmonary medicine* 2014, 14(1):48. 査読有

Sakamoto N, Ishimatsu Y, Koyama H, *et al*: Bronchiolitis in a patient with ulcerative colitis treated with erythromycin. *Internal medicine* 2014, 53(8):875-877. 査読有

Hara S, Henmi T, Kawakami A, Sakamoto N et al: Clinical, serologic and magnetic resonance imaging of 3 cases of inflammatory myopathy with abundant macrophages in the Japanese population. *Rheumatology international* 2013, 33(4):1059-1064. 査読有

Hara S, Sakamoto N, Ishimatsu Y, *et al*: Diffuse alveolar hemorrhage in a patient with ankylosing spondylitis. *Internal medicine* 2013, 52(17):1963-1966. 査読有

Kakugawa T, Tomimura S, Hayashi T, Sakamoto N et al: Interstitial pneumonia associated with linear immunoglobulin a/immunoglobulin g bullous dermatosis. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2013, 86(4):347-351. 査読有

Kakugawa T, Yokota S, Ishimatsu Y, Sakamoto N et al: Serum heat shock protein 47 levels are elevated in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Stress Chaperones* 2013, 18(5):581-590. 査読有

Kakugawa T, Yokota S, Ishimatsu Y, Sakamoto N et al: Serum heat shock protein 47 levels in patients with drug-induced lung disease. *Respir Res* 2013, 14:133. 査読有

Ogoshi T, Kido T, Yatera K, Sakamoto N et al: Assessment of Pathologically Diagnosed Patients with Castleman's Disease associated with Diffuse Parenchymal Lung Involvement Using the Diagnostic Criteria for IgG4-Related Disease. *Lung* 2013, 191(6):575-583. 査読有

[学会発表](計4件)

角川智之、Serum HSP47 levels in patients with drug-induced lung disease、2014年4月27日、第54回日本呼吸器学会学術講演会、大阪

中島章大、Helicobacter pylori VacA の肺内同定とその気道上皮細胞への作用、2014年4月26日、第54回日本呼吸器学会学術講演会、大阪

坂本憲穂、CT画像解析による肺リンパ管筋腫症の気腫性病変の検討、2013年4月18日、第53回日本呼吸器学会学術講演会、東京

角川智之、Serum heat shock protein 47

levels are elevated in acute
exacerbation of idiopathic pulmonary
fibrosis、2013年4月18日、第53回日
本呼吸器学会学術講演会、東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂本 憲穂 (SAKAMOTO, Noriho)

長崎大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：30448493

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし