

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15321

研究課題名(和文) 肺胞蛋白症の発症機序を説明する数学モデルの構築とその検証

研究課題名(英文) Establishment and elucidation of a mathematical model that explains the pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis.

研究代表者

中田 光 (NAKATA, Koh)

新潟大学・医歯学総合病院・教授

研究者番号：80207802

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：肺胞中の抗GM-CSF自己抗体濃度は、全肺洗浄法排液中で1000分の1程度に低下するが、Ⅱ型上皮細胞によるGM-CSF産生は低下しないため、未熟肺胞マクロファージの成熟が進み、血中より流入してくるGM-CSF自己抗体を吸収分解する。一方では、吸収されずに残った自己抗体は、GM-CSFと複合体を形成する。これらの反応を示す式をもとめた。ここで注目したのは、肺が産生するGM-CSF量や、GM-CSF1分子に結合する自己抗体分子数などの初期条件により、シミュレーションが異なることがわかった。

研究成果の概要(英文)：During whole lung lavage, the concentration of GM-CSF autoantibody in the lavage fluid decreased serially to 0.1% of the first lavage fluid, whereas GM-CSF production by alveolar type II cells remained and form immune complex with GM-CSF autoantibody entered into the alveoli from the blood. The complex may be gradually absorbed by macrophages. These reactions can be expressed as a mathematical equations. Here, we noticed that the initial conditions such as GM-CSF production level and number of GM-CSF autoantibody molecules affect the simulation by the equations.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：自己免疫性肺胞蛋白症 抗GM-CSF自己抗体 内因性GM-CSF 免疫複合体 全肺洗浄法

#### 1. 研究開始当初の背景

全肺洗浄法に際し、排液中の IgG など 4 つの蛋白の濃度を、半透膜を介した物質の拡散原理に従う時間を変数とする数学モデルとして構築した数学モデルを用いて、理論値を実測値とシミュレーションさせることで、血中から肺への各蛋白の移行速度係数を求めることに成功した(申請者ら、*Am. J. Physiol., in press*)。病因である GM-CSF 自己抗体除去の理論式こそ、全肺洗浄法の有効性を解く鍵となろう。

#### 2. 研究の目的

自己免疫性肺胞蛋白症の事故抗体は肺内に移行するや、一部は肺が産生する GM-CSF と複合体を形成するため、上記の数学モデルは使えない。全肺洗浄法洗浄液中の自己抗体量の推定には、肺が産生する GM-CSF 量、血中より移行する自己抗体量、自己抗体 1 分子が結合する GM-CSF 分子数(患者毎に異なる)からなる新しい要素を加えた数学モデルの構築が必要である。本研究では、この数学モデルを実測値にシミュレーションしつつ最適化する。

#### 3. 研究の方法

全肺洗浄(全肺洗浄法)の有効性の機序は、肺からの GM-CSF 自己抗体の除去にあると考え、除去される自己抗体量、肺が産生する GM-CSF 量、肺胞マクロファージによる自己抗体の吸収分解の 3 因子からなる数学モデルを構築する。15 例-30 回の全肺洗浄法の毎回の排液中の自己抗体濃度、全 IgG 濃度、自己抗体が全 IgG 濃度に占める割合はすでに測定し、残りの検体を保存している。

第 1 段階では、全肺洗浄法中の自己抗体濃度を推測する数学モデル式を上記排液に適用し、自己抗体濃度、IgG 濃度の実測値と肺が産生する GM-CSF 量から、このモデルを検証する。第 2 段階として第一段階で検証した数学モデルを発展させ、全肺洗浄法後に肺にある自己抗体が増加するか、一定あるいは収束するかを予測する数学モデルを勘案し、個々の患者の予後を予測する。

#### 4. 研究成果

肺胞中の抗 GM-CSF 自己抗体濃度は、全肺洗浄法排液中で 1000 分の 1 程度に低下するが、型上皮細胞による GM-CSF 産生は低下しないため、未熟肺胞マクロファージの成熟が進み、血中より流入してくる GM-CSF 自己抗体を吸収分解する。

一方では、吸収されずに残った自己抗体は、GM-CSF と複合体を形成する。これらの反応を示す式をもとめた。ここで注目したのは、肺が産生する GM-CSF 量や、GM-CSF1 分子に結合する自己抗体分子数などの初期条件により、シミュレーションが異なることがわかった。

#### 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 9 件)

1, Hirano T, Ohkouchi S, Tode N, Kobayashi M, Ono M, Satoh T, Mitsuishi Y, Watanabe A, Tabata M, Irokawa T, Ogawa H, Sugiura H, Kikuchi T, Akasaka K,

Tazawa R, Inoue Y, Nakata K, Kurosawa H, Ichinose M. Peripheral alveolar nitric oxide concentration reflects alveolar inflammation in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *ERJ Open Research*. 2018, 10.1183/23120541.00071-2017. 査読有

2, Cho K, Yamada M, Agematsu K, Kanegane H, Miyake N, Ueki M, Akimoto T, Kobayashi N, Ikemoto S, Tanino M, Fujita A, Hayasaka I, Miyamoto S,

Tanaka-Kubota M, Nakata K, Shiina M, Ogata K, Minakami H, Matsumoto N, Ariga T. Heterozygous Mutations in OAS1 Cause Infantile-Onset Pulmonary Alveolar Proteinosis with Hypogammaglobulinemia. *Am J Hum Genet*. 2018, 1;102(3), 480-486, 10.1016/j.ajhg.2018.01.019. 査読有

3, Hayasaka I, Cho K, Akimoto T, Ikeda M, Uzuki Y, Yamada M, Nakata K, Furuta I, Ariga T, Minakami H. Genetic basis for childhood interstitial lung disease among Japanese infants and children. *Pediatr Res*. 83(2), 477-483, 10.1038/pr.2017.217. 査読有

4, Tokura S, Akira M, Okuma T, Tazawa R, Arai T, Sugimoto C, Matsumuro A, Hirose M, Takada T, Nakata K, Ishii H, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Ichiwata T, Tatsumi K, Yamaguchi E, Inoue Y. A Semiquantitative Computed

Tomographic Grading System for Evaluating Therapeutic Response in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017, 14(9), 1403-1411, 10.1513/AnnalsATS.201607-574OC. 査読有

5, Ohkouchi S, Akasaka K, Ichiwata T, Hisata S, Iijima H, Takada T, Tsukada H, Nakayama H, Machiya J, Irokawa T, Ogawa H, Shibata Y, Ichinose M, Ebina M, Nukiwa T, Kurosawa H, Nakata K, and Tazawa R. Sequential Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Inhalation after Whole-Lung Lavage for Pulmonary Alveolar Proteinosis. A Report of Five Intractable Cases. *Ann Am Thorac Soc.* 2017, 14, 1298, 10.1513/AnnalsATS.201611-892BC. 査読有

6, Ito M, Nakagome K, Ohta H, Akasaka K, Uchida Y, Hashimoto A, Shiono A, Takada T, Nagata M, Tohyama J, Hagiwara K, Kanazawa M, Nakata K, Tazawa R. Elderly-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis and its cytokine profile. *BMC Pulm Med.* 2017, 17;17(1), 40, 10.1186/s12890-017-0382-x. 査読有

7, Tazawa R, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis and granulocyte/macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) inhalation. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2016, 4, 115-123, 10.1517/21678707.2016.1123150. 査読有

8, Akasaka K, Tanaka T, Kitamura N, Ohkouchi S, Tazawa R, Takada T, Ichiwata T, Yamaguchi E, Hirose M, Arai T, Nakano K, Nei T, Ishii H, Handa T, Inoue Y and Nakata K. Outcome of corticosteroid

administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis : a retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine.* 2015, 12, 15, 10.1186/s12890-015-0085-0. 査読有

9, Moriyama M, Yano T, Furukawa T, Takada T, Ushiki T, Masuko M, Takizawa J, Sone H, Tazawa R, Saijo Y, Ishii H, Nakata K. Possible Involvement of Lung Cells Harboring an Abnormal Karyotype in the Pathogenesis of Pulmonary Alveolar Proteinosis Associated with Myelodysplastic Syndrome. *Ann Am Thorac Soc.* 2015, 12, 1251-1253, 10.1513/AnnalsATS.201503-175LE. 査読有

〔学会発表〕(計14件)

- 1, 田澤立之, 鈴木雅, 大河内眞也, 朝川勝也, 巽浩一郎, 泉信有, 石井晴之, 山口悦郎, 半田知宏, 井上義一, 富井啓介, 江田良輔, 森本浩之輔, 三上礼子, 田中崇裕, 上田隆宏, 北村信隆, 中田光. 自己免疫性肺胞蛋白症のGM-CSF吸入療法. 第53回日本肺サーファクタント関連医学会, 2017
- 2, Ishii H, Tazawa R, Ishida M, Saraya T, Inoue Y, Oda M, Nakata K. The analysis of alveolar macrophage form in secondary pulmonary alveolar proteinosis complicated with myelodysplastic syndrome. ERS2017, 2017
- 3, Arai T, Kitaichi M, Akira M, Nakata K, Yamaguchi E, Setoguchi Y, Ichiwata T, Ebina M, Cho K, Tazawa R, Ishii H, Uchida1 K, Kida H, Sugimoto C, Matsumuro A, Hirose M, Imai Y, Kasai T, Inoue Y. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis complicated with infections: a nationwide surveillance study in Japan. ERS2017, 2017
- 4, Inoue Y, Arai T, Akira M, Nakata K,

Yamaguchi E, Setoguchi Y, Ichiwata T, Ebina M, Cho K, Tazawa R, Ishii H, Uchida K, Kida H, Sugimoto C, Matsumuro A, Hirose M, Imai Y, Kasai T, Kitaichi M. Comorbid interstitial lung diseases and collagen vascular diseases in pulmonary alveolar proteinosis: a nationwide surveillance in Japan. ERS2017, 2017 5, Tazawa R, Nakagaki K, Ito Y, Iizuka M, Hashimoto A, Nakano R, Tanaka T, Akasaka K, Takeuchi S, Nakata K. Chronic Inhalation of Recombinant Human Granulocyte/Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) and GM-CSF Antibody in Nonhuman Primates. ATS2017, 2017

6, Tsuyuzaki H, Uchida K, Tamai Y, Akasaka K, Ichiwata T, Nakata K, Inoue Y, Yamada Y. Change in Distribution of Pulmonary Blood During Whole Lung Lavage in Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Simulation-Based Study. ATS2017. 2017

7, Ohkouchi S, Hirano T, Sugiura H, Tabata M, Ogawa H, Kurosawa H, Inoue Y, Tazawa R, Nakata K, Ichinose M. Peripheral Alveolar Nitric Oxide Concentration Reflects Macrophage Inflammation of Auto-Immune Pulmonary Alveolar Proteinosis. ATS2017, 2017

8, 田澤立之, 中垣和英, 伊藤祐子, 橋本淳史, 中野龍, 田中崇裕, 赤坂圭一, 中田光. 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 慢性吸入動物での抗体中和能の推移. 第57回日本呼吸器学会学術講演会, 2017

9, 中田 光. Strategy for Development of New Drug against Intractable Rare Diseases. DIA日本年会, 2016

10, Ito M, Nakagome K, Ohta H, Akasaka K,

Uchida Y, Hashimoto A, Shiono, A, Takada T, Nagata M, Tohyama J, Hagiwara K, Kanazawa M, Nakata K, Tazawa R.

ATS2016, 2016

11, 松室昭子, 広瀬雅樹, 新井徹, 杉本親寿, 審良正則, 井上義一, 自己免疫性肺胞蛋白症患者の血清中抗GM-CSF自己抗体の変化と予後の関係. 第56回日本呼吸器学会学術講演会. 2016

12, 田澤 立之, カニクイザルでのGM-CSF反復吸入投与と抗体産生. 第56回日本呼吸器学会学術講演会, 2016

13, 田澤 立之, GM-CSF吸入療法:前臨床試験. 第56回日本呼吸器学会学術講演会, 2016

14, Tazawa R, Nakagaki K, Ito Y, Hashimoto A, Tanaka T, Akasaka K, Nakata K. Inhalation of Recombinant Human Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor and Induction of the GM-CSF Antibody in Pulmonary Alveolar Proteinosis. ATS2015, 2015

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 酵母由来組換えヒト GM-CSF に特異的に結合するモノクローナル抗体  
発明者: 中田 光, 中垣和英, 田澤立之  
権利者: 国立大学法人 新潟大学  
種類: 特許  
番号: 特願 2016-65437  
出願年月日: 平成 28 年 3 月 29 日  
国内外の別: 国内

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 <http://bmrctr.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中田 光 (NAKATA, Koh)  
新潟大学・医歯学総合病院・教授  
研究者番号：80207802

(2)研究分担者

田澤 立之 (TAZAWA, Ryushi)  
新潟大学・医歯学総合病院・准教授  
研究者番号：70301041

北村 信隆 (KITAMURA, Nobutaka)  
新潟大学・医歯学総合病院・特任教授  
研究者番号：90224972

井上 義一 (INOUE, Yoshikazu)  
独立行政法人国立病院機構 (近畿中央胸部  
疾患センター)・臨床研究センター・臨床  
研究センター長  
研究者番号：90240895