

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12493

研究課題名（和文）イオンビーム工学技術を応用した特発性肺線維症の病態解明

研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis by ion beam engineering technology

研究代表者

古賀 康彦 (Koga, Yasuhiko)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：10533862

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、in-air micro-PIXEによる元素解析により特発性肺線維症の肺組織中に結晶性シリカが多く含まれ、肺組織中のシリカに比例して特発性肺線維症の疾患進行が早いことが明らかとなった。さらに、肺内シリカ量が多い症例では、少ない症例より生存期間が短いことも判明した。我々は、環境からの吸入シリカが肺線維症の進行に関与し、予後不良な転帰をもたらしていることを世界で初めて示す事に成功した。本研究により、シリカを含む環境因子の特発性肺線維症への関与が明らかとなり、環境暴露に対する公衆衛生学的な予防の対策や結晶性シリカに対する新たな治療戦略の道筋が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床的に期待される成果：特発性肺線維症におけるシリカの蓄積・分布を明らかにすることで、特発性肺線維症の病因を解明する新たな道筋となる。さらに、体内へのシリカ暴露の遮断や、体内でシリカをキレートするための新たな治療戦略の開発へとつながる。

社会的に期待される成果：特発性肺線維症の病因におけるシリカが果たす役割への理解を深めることで、シリカ暴露を制限する公衆衛生の取り組みや職場の安全基準に役立つ可能性が期待される。また今後の研究において、特発性肺線維症に関する今後の疫学調査や臨床研究へのまったく新しい基盤の提供となり得る。特に、その病因における環境要因の役割に焦点を当てた画期的な研究となる。

研究成果の概要（英文）：In this study, elemental analysis by in-air micro-PIXE revealed that the lung tissue of idiopathic pulmonary fibrosis contains a high amount of crystalline silica and that disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis is faster in proportion to the amount of silica in the lung tissue. We also found that patients with high levels of silica in the lungs had shorter survival times than those with low levels. We are the first to show that inhaled silica from the environment is involved in the progression of pulmonary fibrosis and contributes to poor prognosis and outcome. This study clarifies the involvement of environmental factors, including silica, in idiopathic pulmonary fibrosis and provides avenues for public health prevention measures against environmental exposures and new therapeutic strategies for crystalline silica.

研究分野：Respiratory Medicine

キーワード：特発性肺線維症 特発性間質性肺炎 PIXE シリカ 環境 PM2.5

1. 研究開始当初の背景

特発性肺線維症は、慢性的な経過で肺の線維化をもたらし、徐々に肺に空気が吸い込めなくなってしまう、平均予後 3-5 年の難治性疾患である。先進的な治療法の開発が進む肺癌とは対照的に、肺線維症はその原因が特定できていないこともあり、治療薬の開発が非常に遅れている。肺線維症は肺移植の対象疾患に指定されているものの、日本の肺移植待機期間は 2-3 年と欧米と比べてとても長いことから、肺移植を受けられずに不良な転帰を辿ることも少なくない。現在、肺線維症の治療薬は 2 種類しかなく 2015 年以降は新薬が登場していないため、多くの肺線維症の患者さんが治療薬の開発を待ち望んでいる。

本研究で注目したのは、肺が他臓器と異なって外界と直接気道を介してつながっている事であった。そのため研究者らは、外界からの何らかの刺激が肺線維症に関わりがあるのではないかと考えた。そこで研究者らが着目したのが高崎量子応用研究所にある in-air micro-PIXE と呼ばれる、物質に含まれる微量の含有元素の成分を検出できるイオンビーム分析装置であった。研究者らは、in-air micro-PIXE を用いて肺内に微量に存在する元素の成分を測定し、肺線維症の病気のメカニズムの手がかりを見いだすことが出来ないかと考え、本研究を実施する運びとなった。

2. 研究の目的

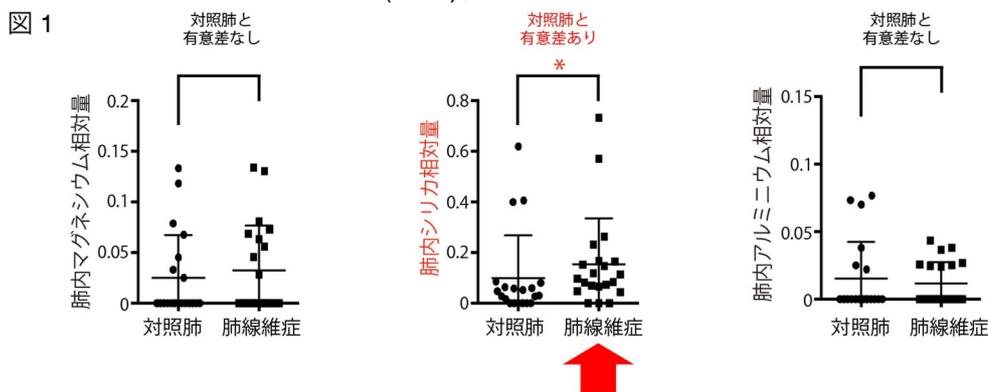
当院で胸腔鏡下外科的肺生検を行って特発性肺線維症と診断されてきた肺組織標本を用い、多元素解析を行うことで、肺組織中の吸入元素の種類・含有量と臨床経過との関連性を明らかにし、肺線維症の成因の一端を解明することを目的とする。In-air micro particle-induced X-ray emission (大気マイクロ PIXE) 装置を駆使したイオンビーム技術を肺線維症の臨床検体・臨床データに応用することで、肺線維症の成因解明のみならず、早期発見早期治療へとつながり、多くの肺線維症患者さんの役に立つ基礎と臨床の架け橋となる研究を行う。

3. 研究の方法

2002 年～2014 年の間に診断目的に手術で切除された特発性肺線維症症例の 21 例の肺組織に含まれる元素の高感度分析を、in-air micro-PIXE(大気マイクロ粒子線励起 X 線分析装置)を用いて行った。対照群として早期肺癌の正常肺のマージナルな肺組織を用いた。最新の診断ガイドラインに基づいて診断された肺線維症が登録された。努力肺活量の年間減少量は胸腔鏡下肺生検時から 2018 年末までの間の最新の肺機能検査結果に基づいて算出された。肺機能検査の平均評価期間は 4.23 年であった。本研究は、群馬大学病院臨床研究審査委員会(承認番号:150021)によって承認された。In-air micro-PIXE は群馬県高崎市にある高崎量子応用研究所で行われた。硫黄(S)が組織分布を表す組織量として信頼できる指標であるため、各元素量は硫黄(S)に対する相対的元素濃度が用いられた。

4. 研究成果

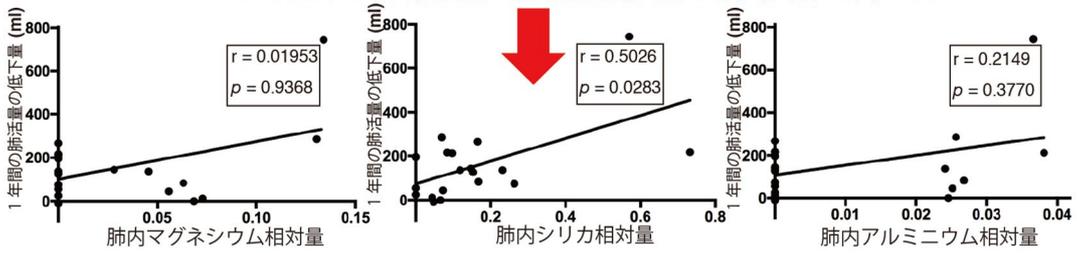
特発性肺線維症と対照肺の元素解析の結果、対照肺と比較して肺線維症の肺内にシリカが多く蓄積していることが明らかとなった(図 1)。



次に、特発性肺線維症の肺活量の変化量における肺内元素量が及ぼす影響について検討した。本研究に登録された症例は、平均で 150mL の肺活量が 1 年間で減少しており、従来の特発性肺線維症の平均的な年間変化量と同じであった。1 例 1 例の患者さんの肺内のシリカの量と肺活量の減少量とを比較分析したところ、肺内のシリカの量が多ければ多いほど肺活量の減少量が増加していることが明らかとなった(図 2)。

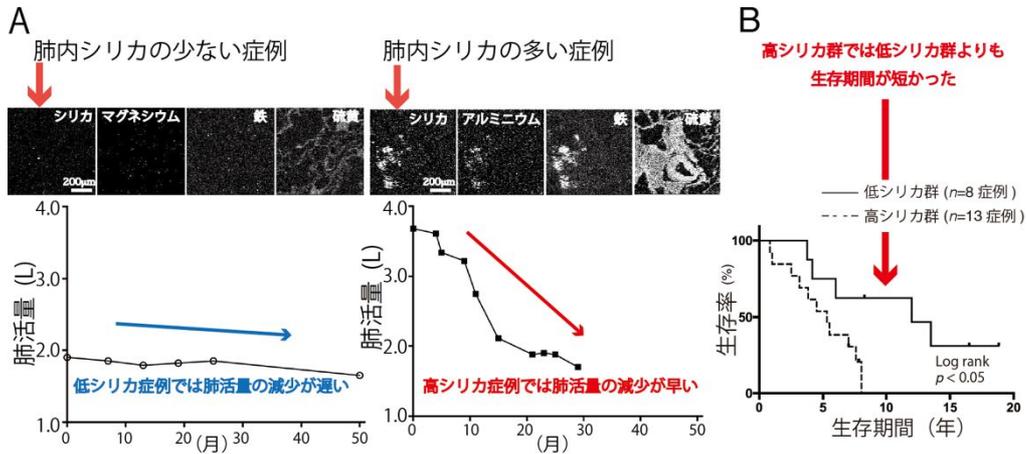
図 2

シリカだけが肺線維症の肺活量減少量と相関関係を認めた



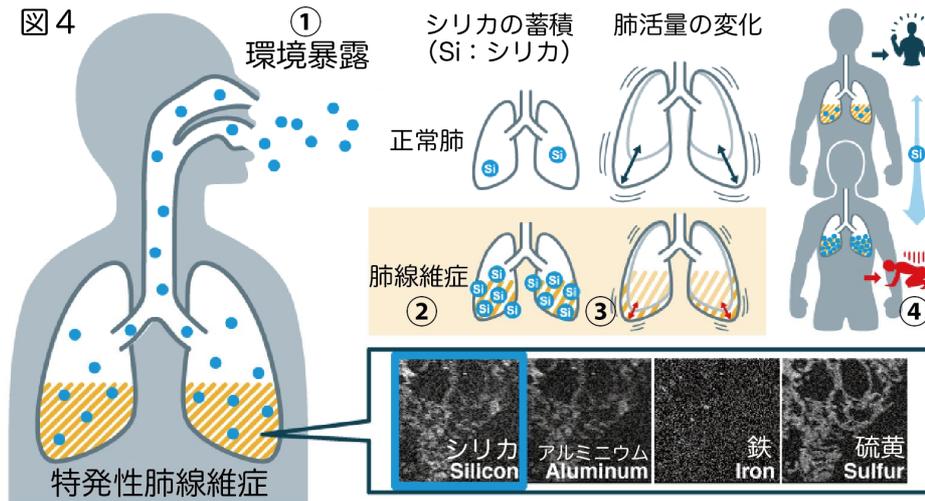
これらの結果から、肺内のシリカ量が多く集積している事が、肺線維症の進行性の早さと相関していることが明らかになった (図 3A)。さらに、肺内のシリカの量の多い肺線維症の症例では、少ない肺線維症の症例に比べて生存期間がより短くなっていることも明らかとなった (図 3B)。

図 3



本研究結果から、吸入シリカが関与する特発性肺線維症の進行性について新たな仮説が提案された。生活環境や職業性環境から吸入されるシリカ (図 4) が肺内で異常に蓄積してしまい (図 4)、徐々に肺が硬くなることで肺活量が早いスピードで減少し (図 4)、その結果、特発性肺線維症が進行して予後が不良となってしまいう可能性が示唆された (図 4)。

図 4



成果の意義

本研究で検出された結晶性シリカは、環境汚染物質である PM2.5 や季節性に本邦に飛来してくる黄砂の主成分であることが報告されている。本研究の成果によって、このような大気中の結晶性シリカ吸入の予防医学の発展や、産業衛生上の吸入予防の取り組みが進み、肺に蓄積したシリカを除去できる様な治療薬が開発されることが期待される。その結果として、肺線維症に苦しむ患者さんだけでなく、肺線維症の発症予防にもつながる可能性があると考えられる。

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 3件）

1. 著者名 Yasuhiko Koga, Takahiro Satoh, Kyoichi Kaira, Yoshimasa Hachisu, Yasuyuki Ishii, Toshiki Yajima, Takeshi Hisada, Hideaki Yokoo Hideaki Yokoo, and Kunio Dobashi	4. 巻 8
2. 論文標題 Progression of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is Associated with Silica/Silicate Inhalation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Environ. Sci. Technol. Lett.	6. 最初と最後の頁 903-910
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.estlett.1c00659	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 Takehara K, Koga Y, Hachisu Y, Utsugi M, Sawada Y, Saito Y, Yoshimi S, Yatomi M, Shin Y, Wakamatsu I, Umetsu K, Kouno S, Nakagawa J, Sunaga N, Maeno T, Hisada T.	4. 巻 1
2. 論文標題 Differential Discontinuation Profiles between Pirfenidone and Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 cells	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells11010143	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 Koga Y, Aoki-Saito H, Kamide Y, Sato M, Tsurumaki H, Yatomi M, Ishizuka T, Hisada T.	4. 巻 なし
2. 論文標題 Perspectives on the Efficacy of Benralizumab for Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Pharmacol	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphar.2022.865318	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 古賀 康彦、土橋 邦生、久田 剛志	4. 巻 30-2
2. 論文標題 環境要因と特発性肺線維症 ～結晶性シリカと特発性肺線維症との関わりについて～	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本職業・環境アレルギー学会雑誌	6. 最初と最後の頁 39-48
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 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10件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Yasuhiko Koga
2. 発表標題 Association of silica/silicates inhalation with the progression of idiopathic pulmonary fibrosis
3. 学会等名 Japanese Respiratory Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古賀 康彦
2. 発表標題 大気マイクロPIXEを用いた肺線維症予後不良因子の解析
3. 学会等名 QST高崎サイエンスフェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古賀 康彦
2. 発表標題 In-air micro-PIXE による膠原病肺の元素解析
3. 学会等名 QST高崎サイエンスフェスタ2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古賀 康彦
2. 発表標題 In-air micro-PIXEを用いた膠原病肺組織の元素解析
3. 学会等名 職業環境アレルギー学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasuhiko Koga
2. 発表標題 Differential source of early phase discontinuation between pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Respirology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuhiko Koga
2. 発表標題 Investigation of predictive biomarker in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Respirology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古賀 康彦
2. 発表標題 大気マイクロPIXEを用いた強皮症肺の元素解析
3. 学会等名 QST高崎サイエンスフェスタ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古賀 康彦
2. 発表標題 大気マイクロPIXEによる強皮症肺中の結晶性シリカの証明
3. 学会等名 QST高崎サイエンスフェスタ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古賀 康彦
2. 発表標題 吸入シリカの集積が特発性肺線維症の進行・予後に関与する
3. 学会等名 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古賀 康彦
2. 発表標題 PM2.5成分データを用いた大気中シリカ濃度と 特発性間質性肺炎の因果関係の検討
3. 学会等名 日本衛生学会学術集会
4. 発表年 2023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	佐藤 隆博 (Sato Takahiro) (10370404)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子ビーム科学部門・研究統括(定常) (82502)	

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