

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：12602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2023

課題番号：21K20895

研究課題名（和文）過敏性肺炎の線維化メカニズムの解明

研究課題名（英文）elucidation of the mechanism of lung fibrosis with hypersensitivity pneumonitis

研究代表者

古澤 春彦（Furusawa, Haruhiko）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：40632154

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：過敏性肺炎（Hypersensitive Pneumonitis: HP）は抗原の反復吸入および感作によって生じるびまん性肺疾患である。HPのサブセットである線維性HPは持続的に抗原暴露されたHP患者の一部に発症する。本研究はHPにおけるリスク遺伝子の同定、ならびにそれらの遺伝子がどのように臨床の病型に関わるかを解明することを目的とした。非ヒスパニック白人HP患者で確認したところ、TERC、DSP、MUC5B、IVDが線維化と関連していた。次に日本人HP患者についてゲノムワイド関連解析（GWAS）を行い、健常者データと比較を行った。現在本邦HPにおける疾患感受性遺伝子について検討している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HPは抗原の反復吸入および感作によって生じるびまん性肺疾患であり、線維性HPは特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis; IPF）と類似した病態と経過を辿る予後不良な疾患であり、IPFとの鑑別が問題となる。一方で原因抗原に持続曝露された人の中でHP発症に至るのは4～20%程度であり、また発症したHPのなかで線維化が進展する症例は1/2～1/3程度であるため、原因抗原の同定や予後予測は困難である。発症や予後を規定する遺伝子を同定することで、IPFとの鑑別や早期治療介入、また重症化を予測して肺移植や抗線維化薬の導入などを早期に行うことができると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Hypersensitive Pneumonitis (HP) is a diffuse lung disease caused by the repeated inhalation and sensitization of antigens. A subset of HP patients, who experience continuous antigen exposure, develop fibrotic HP. This study aims to identify the risk genes associated with HP and elucidate how these genes contribute to the clinical manifestations of the disease. In non-Hispanic white HP patients, the genes TERC, DSP, MUC5B, and IVD were found to be associated with fibrosis. Subsequently, a genome-wide association study (GWAS) was conducted on Japanese HP patients, comparing their data with that of healthy controls. We are currently investigating the susceptibility genes for the disease.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：過敏性肺炎 遺伝子解析

1. 研究開始当初の背景

過敏性肺炎 (Hypersensitive Pneumonitis: HP) は抗原の反復吸入および感作によって生じるびまん性肺疾患である。HP のサブセットである線維性 HP は持続的に抗原暴露された HP 患者の一部に発症し、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) と類似した病態と経過を辿る。平均生存期間は約 3 年と予後不良であり、一部の症例で免疫抑制薬や抗線維化薬を用いるが有効な治療は確立されていない。原因抗原に持続暴露された人の中で HP 発症に至るのは 4 ~ 20% 程度であり、また発症した HP のなかで線維化が進展する症例は 1/2 ~ 1/3 程度であることから、喫煙やウイルス感染などの外的要因、性別、加齢や遺伝子などの内的要因が複雑に作用し個体の疾患感受性を規定していると考えられている。HP の risk variant として TNF- α や HLA など抗原提示に関連した遺伝子多型の報告がある一方、近年 IPF の risk variant である MUC5B が線維性 HP の risk となっていることが解明された。

2. 研究の目的

申請者は HP の肺組織を用いた transcriptome analysis にて COL17A, KRT5 など上皮の発達やコラーゲンの異化に関わる遺伝子発現が肺の線維化と関わっていること、一方 TNFA, CXCL11 など炎症や抗原提示に関わる遺伝子発現は良好な肺機能と関わっていることを明らかにした (Furusawa et al. Am J Respir Crit Care Med, 2020)。一方で HP の原因遺伝子は IPF と比較して未知なことが多く、またこれらの遺伝子がどのような病型と相関するかは不明である。本研究の目的は HP におけるリスク遺伝子の同定、ならびにそれらの遺伝子がどのように臨床の病型に関わるかを解明することを目的とする。

3. 研究の方法

まず、HP のリスク遺伝子が既存の肺線維症と共通するかを確認するため、米国コロラド大学と共同で、非ヒスパニック系白人の HP 参加者 (N=226) を後ろ向きに収集し、IPF のリスク遺伝子を測定した。HP 患者は線維化の有無 (CT スキャンでの蜂巣肺や牽引性気管支拡張の有無、および病理学的検査での蜂巣肺を線維化の定義とした) で群間比較を行うとともに、対照として COPD Gene Study に登録されたデータを利用した。

本学バイオリソースセンターで保存された線維性 HP 患者 134 例を用い、健常者としてバイオバンクジャパンから収集したデータを対照として、Asian screening array による GWAS 解析を行った。得られたデータは呼吸機能・採血データ (KL-6, SP-D など) など臨床情報と比較検討を行った。

4. 研究成果

登録対象の臨床特徴

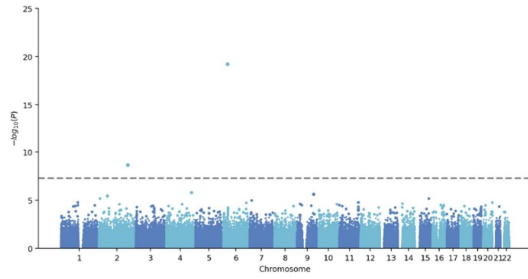
HP226 例と対照群 1355 例を登録した。HP 群は年齢が高く (61.2 \pm 10.4 歳対 59.2 \pm 10.0 歳、 $p=0.0005$)、喫煙歴が少なかった (54%対 86%、 $p<0.0001$)。肺機能検査が施行された 148 例の HP の GAP score は、89 人がステージ I、49 人がステージ II、10 人がステージ III と判定した。10 個の一般的な IPF (特発性肺線維症) リスク変異の SNP、すなわち TERC, FAM13A, TERT, DSP, ZKSCAN1, OBFC1, MUC5B, ATP11A, IVD, DPP9 について HP 患者と健常者で測定し、10 個の変異はすべて HP と IPF でリスク効果の方向性が一致し、MUC5B, TERC, FAM13A, DSP, ATP11A, IVD の 6 個が HP と有意に関連していた。このうち TERC, DSP, MUC5B, IVD が線維化と関連していた (Furusawa H et al. Thorax, 2022)。

CHR	Gene	SNP	All HP		Fibrotic HP		Non-fibrotic HP		Full model* (fibrotic HP)	
			OR	Adjusted P value	OR	Adjusted P value	OR	Adjusted P value	OR	P value
3	TERC	rs2293607	1.31	0.04	1.42	0.03	1.04	0.97	1.37	0.04
4	FAM13A	rs2609260	1.35	0.04	1.29	0.19	1.63	0.15	1.29	0.13
5	TERT	rs7726159	0.88	0.27	0.82	0.21	1.01	0.97	0.85	0.26
6	DSP	rs2076295	1.35	0.02	1.37	0.03	1.31	0.43	1.24	0.10
7	ZKSCAN1	rs6963345	1.22	0.08	1.07	0.60	1.38	0.35	1.17	0.26
10	OBFC1	rs2488000	1.22	0.27	0.87	0.60	2.32	0.02	0.85	0.48
11	MUC5B	rs35705950	2.11	1.74E-06	2.32	2.61E-06	1.02	0.97	2.26	3.56E-06
13	ATP11A	rs1278769	0.72	0.04	0.81	0.21	0.46	0.06	0.81	0.19
15	IVD	rs35700143	0.78	0.04	0.66	0.01	1.17	0.81	0.68	0.01
19	DPP9	rs12610495	0.94	0.56	0.82	0.21	1.01	0.97	0.72	0.03

* Full model includes all 10 variants in a single logistic regression.

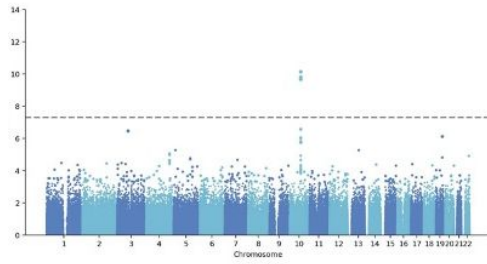
CHR, chromosome; HP, hypersensitivity pneumonitis; SNP, single nucleotide polymorphism.

次に、本学に通院歴のある HP 患者のうち、同意が得られた 134 例の DNA を収集した。登録された症例は平均年齢 66 歳、男性 59% であり、Asian screening array を用いて GWAS を行った。対照として Biobank Japan のデータベースからデータを取得して比較検討した (図 1)。HP と健常者の検討により、疾患の発症に関わる遺伝子を探索し、現在 6 番染色体などに候補遺伝子を認めている。今後臨床データをさらに収集し、詳細を検討する予定である。



HP vs 健常者

次に、HP の病態との関係を解析するため、臨床情報や血液データなど予後や経過に関わる因子との関係を検討した。SP-D の高値は予後不良と関係すると報告されているが、本検討では SFTPD 領域の SNP と SP-D が関わっていることが解明された。今後解析を継続し、予後に関わる遺伝子変異について検討を続ける予定である。



SP-D 高値に関わる遺伝子

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Peljto Anna L, Blumhagen Rachel Z, Walts Avram D et al.	4. 巻 207
2. 論文標題 Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is Associated with Common Genetic Variants and Limited Rare Variants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 1194 ~ 1202
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1164/rccm.202207-13310C	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 該当する
1. 著者名 Umezawa Natsuka, Sasaki Hirokazu, Furusawa Haruhiko, Kawata Daisuke, Hata Chiina, Yasuda Shinsuke	4. 巻 72
2. 論文標題 Development of vasculitis in a case with severe asthma treated with benralizumab and low-dose corticosteroid	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 179 ~ 181
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2022.08.004	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 Kawamoto Yuko, Yatomi Yumiko, Furusawa Haruhiko, Hanzawa Satoshi, Miyazaki Yasunari, Tanaka Makoto	4. 巻 32
2. 論文標題 Understanding the process of people with hypersensitivity pneumonitis implementing continuous antigen avoidance and their affecting situations: A grounded theory study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Nursing	6. 最初と最後の頁 2880 ~ 2891
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jocn.16395	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 Murakami Takumi, Iijima Yuki, Ando Takahiro, Ejima Masaru, Shirai Tsuyoshi, Furusawa Haruhiko, Okamoto Tsukasa, Tateishi Tomoya, Tamaoka Meiyō, Miyazaki Yasunari	4. 巻 37
2. 論文標題 Successful diagnosis of humidifier lung by individual provocation test to a responsible environment, a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine Case Reports	6. 最初と最後の頁 101639 ~ 101639
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.rmcr.2022.101639	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 Sakashita Hiroyuki, Uchibori Ken, Jin Yasuto, Tsutsui Toshiharu, Honda Takayuki, Sakakibara Rie, Mitsumura Takahiro, Nukui Yoshihisa, Shirai Tsuyoshi, Masuo Masahiro, Suhara Kozo, Furusawa Haruhiko, Yamashita Takaaki, Ohba Takehiko, Saito Kazuhito, Takagiwa Jun, Miyashita Yoshihiro, Inase Naohiko, Miyazaki Yasunari	4. 巻 13
2. 論文標題 A phase II feasibility study of carboplatin and nab paclitaxel for advanced non small cell lung cancer patients with interstitial lung disease (YLOG0114)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 1267 ~ 1275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.14376	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 Sakashita Hiroyuki, Uchibori Ken, Jin Yasuto, Tsutsui Toshiharu, Honda Takayuki, Sakakibara Rie, Mitsumura Takahiro, Nukui Yoshihisa, Shirai Tsuyoshi, Masuo Masahiro, Suhara Kozo, Furusawa Haruhiko, Yamashita Takaaki, Ohba Takehiko, Saito Kazuhito, Takagiwa Jun, Miyashita Yoshihiro, Inase Naohiko, Miyazaki Yasunari	4. 巻 13
2. 論文標題 A phase II feasibility study of carboplatin and nab paclitaxel for advanced non small cell lung cancer patients with interstitial lung disease (YLOG0114)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 1267 ~ 1275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.14376	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 Furusawa Haruhiko, Peljto Anna L, Walts Avram D, Cardwell Jonathan, Molyneaux Philip L, Lee Joyce S, Fernandez Perez Evans R, Wolters Paul J, Yang Ivana V, Schwartz David A	4. 巻 77
2. 論文標題 Common idiopathic pulmonary fibrosis risk variants are associated with hypersensitivity pneumonitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Thorax	6. 最初と最後の頁 508 ~ 510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/thoraxjnl-2021-217693	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 該当する

1. 著者名 Murakami Takumi, Iijima Yuki, Ando Takahiro, Ejima Masaru, Shirai Tsuyoshi, Furusawa Haruhiko, Okamoto Tsukasa, Tateishi Tomoya, Tamaoka Meiyō, Miyazaki Yasunari	4. 巻 37
2. 論文標題 Successful diagnosis of humidifier lung by individual provocation test to a responsible environment, a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine Case Reports	6. 最初と最後の頁 101639 ~ 101639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmcr.2022.101639	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 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 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 恵島 将, 山田 貴之, 飯島 裕基, 白井 剛, 岡本 師, 立石 知也, 古澤 春彦, 宮崎 泰成
2. 発表標題 当院で診断した加湿器肺の臨床像と治療後の臨床経過に関する後方視的検討
3. 学会等名 日本アレルギー学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古澤 春彦, 齋藤 弘明, 山下 将平, 石塚 聖洋, 岡本 師, 立石 知也, 宮崎 泰成.
2. 発表標題 サルコイドーシス患者の疲労感.
3. 学会等名 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田坂 有理, 古澤 春彦, 多賀 祐喜, 宮崎 泰成.
2. 発表標題 間質性肺炎での気管支肺胞洗浄液中コラーゲン分解産物の測定.
3. 学会等名 日本アレルギー学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 熊谷 隆, 飯島 裕基, 白井 剛, 島田 翔, 山名 高志, 榊原 里江, 三ツ村 隆弘, 柴田 翔, 本多 隆行, 古澤 春彦, 立石 知也, 岡本 師, 玉岡 明洋, 桐村 進, 明石 巧, 足立 拓也, 斎田 幸久, 宮崎 泰成.
2. 発表標題 当院におけるクライオバイオプシー導入後のMDD(他職種合議)診断の状況.
3. 学会等名 日本呼吸器内視鏡学会
4. 発表年 2021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
---------	---------