

特発性肺線維症における制御性T細胞の役割の解明

京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座 特定助教 谷澤 公伸



研究の背景と目的

特発性肺線維症（IPF）は原因不明の肺の線維増殖性疾患である。有効な薬物療法が確立されておらず、診断後の平均余命は2.5～3.5年と予後不良である。IPFの経過は、線維化による慢性進行とともに、「急性増悪」と呼ばれる急激な悪化によって特徴付けられる。急性増悪の発症率は5-15%/年、致死率は40-90%と高く、IPFの主たる予後因子である。IPF患者の予後を改善するためには、急性増悪の病態解明が不可欠である。近年、慢性期IPF患者において制御性T細胞の機能不全と進行性の線維化の関連が報告されているが、制御性T細胞と急性増悪の関連は明らかにされていない。本研究では急性増悪の発症および発症における制御性T細胞の役割を解明することを目的とし、併せて類縁疾患との比較や後ろ向きの臨床研究によりIPFや急性増悪の病態を多角的に検討することを目指した。

研究の方法と成果

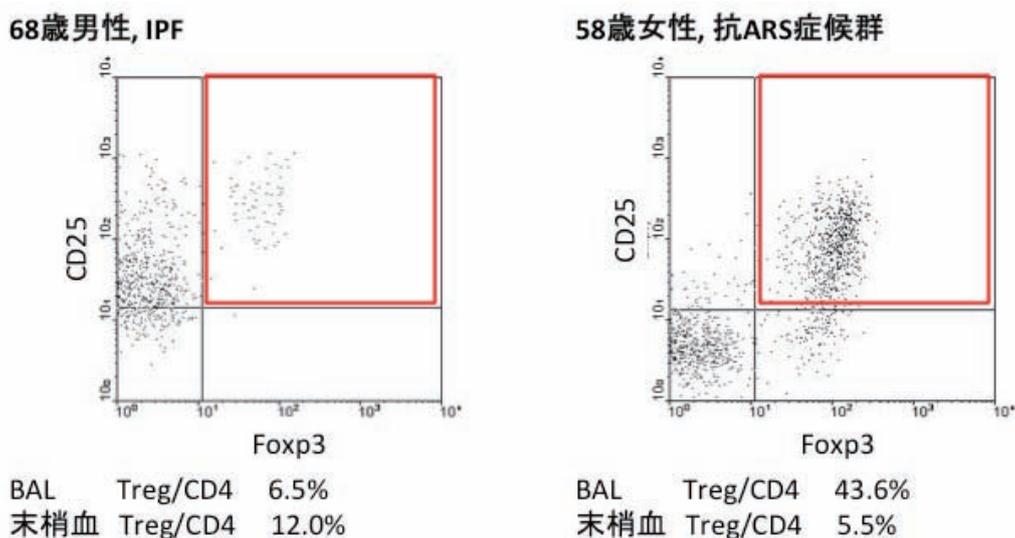
1. IPFの慢性期および急性増悪患者を対象とした前向き研究

京都大学医学部附属病院に外来通院中または入院したIPFの慢性期および急性増悪患者を対象に、制御性T細胞を分離および解析可能なかたちで、末梢血検体を採取、保存している。気管支肺胞洗浄（BAL）を行った症例では、BAL液も同様に集積している。現在は2年間の登録期間中であり、登録後3年間の経過観察を行い、その間の急性増悪の発症や転帰を追跡することで、制御性T細胞が急性増悪の発症やその予後に果たす役割を解明する予定である。

2. IPFと抗ARS症候群における制御性T細胞の比較研究

抗ARS抗体は多発性筋炎または皮膚筋炎に特異的な自己抗体の一群であるが、筋炎を発症していない一部の慢性間質性肺炎においても検出され、抗体陽性の筋炎または間質性肺炎は抗ARS症候群と総称される。私どもは、特発性間質性肺炎とされてきた症例の6.6%が抗ARS症候群であり、抗ARS症候群は画像および病理学的にはIPFと異なることを報告してきた（Watanabe K, et al. Respir Med. 2011;105:1238-47）。このようなIPFと抗ARS症候群の異なる病像に制御性T細胞が関与しているとの仮説のもと、IPFおよび抗ARS症候群のBAL細胞成分および外科的肺生検の保存検体を用いて、マイクロアレイ法による遺伝子発現の網羅的解析を行っている。予備的なFACS解析では抗ARS症候群のBAL液において制御性T細胞が増加していた（図1）。

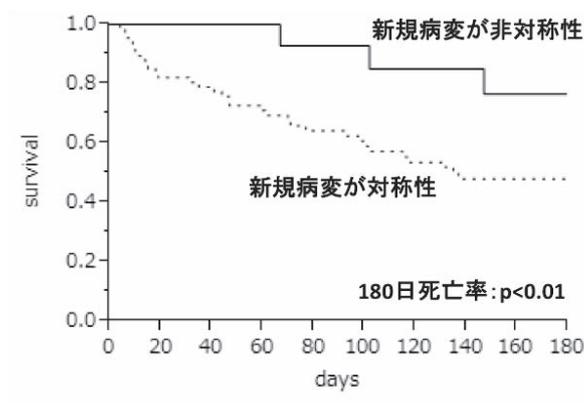
図1 IPFと抗ARS症候群のBALおよび末梢血によるFACS解析



3. 慢性間質性肺炎急性増悪における予後因子の後ろ向き解析

2006年～2013年に京都大学医学部附属病院に入院した慢性間質性肺炎急性増悪患者85例を対象に予後因子の後ろ向き解析を行った。多変量解析では低酸素血症（予後不良）、新規病変の非対称性の分布（予後良好）が予後因子であった（図2、2014年欧州呼吸器学会で発表予定）。

図2 慢性間質性肺炎急性増悪の予後解析：新規病変の非対称性分布は予後良好因子



結 語

IPFの慢性期および急性増悪患者を対象とした前向き研究は慢性呼吸器疾患の転帰を扱う臨床研究であり、現在も症例集積と臨床経過の観察を継続している。一定数の症例集積および経過観察を待って、解析を行う予定である。抗ARS症候群との比較研究、急性増悪の予後解析と併せて、IPFおよびその急性増悪の病像、病態の多面的な解明を継続していく所存である。本研究は平成24年度医学研究奨励助成金のサポートによって行いました。貴重な援助をいただいた公益財団法人難病医学研究財団の関係者の皆様、寄付をいただいた方々に心より感謝申し上げます。