

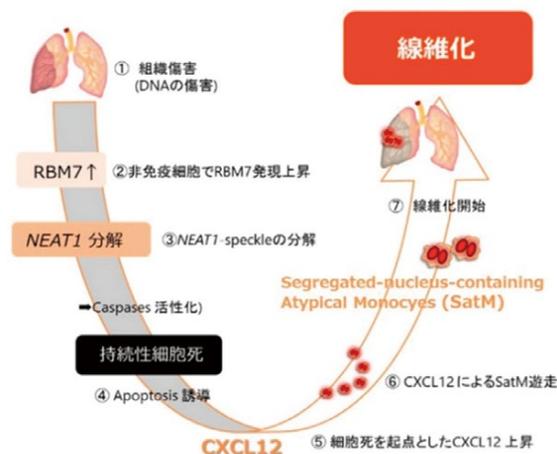
線維症誘導遺伝子RBM7および肺線維症特異的単球サブセットを標的とした肺線維症治療戦略



大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科・助教 福島 清春

特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis: IPF) は予後不良の指定難病です。従来、肺線維症の病態は「慢性の胞隔の炎症から肺障害、そして線維化に至る過程」として捉えられてきました (慢性炎症仮説) (Raghu, G. et al. AJRCCM 2015)。しかしながら、近年の分子生物学的研究の進歩により、線維症とは慢性炎症自体に起因するものではなく、異常な創傷治癒過程としての持続的な繊維芽細胞巢の増生・進行性の線維化が起こるものとして理解されるに至り、線維化それ自体のメカニズムが研究・創薬の標的として中心的な存在となり病態をめぐる理解に関しても近年大きな転換がもたらされました。

申請者らはマウス肺線維症モデルにおいて線維化の進行とともに患部に集まるある特定の単球が線維症の発症に関与していることを解明し、特徴的な2核様の核型から Segregated atypical monocyte (SatM) と名前を付けて報告しました (Nature 2017)。続いて、申請者は線維化の発症時には非免疫系細胞の細胞死が起こり始めること、またその死にゆく細胞からCXCL12が発現され、線維化の起点となるマクロファージであるSatMが患部に集積することを明らかにし、免疫細胞と非免疫細胞の相互作用が線維症発症の鍵であることを見出しました。さらに、線維化期に誘導されるRBM7という遺伝子が、NEAT1というlong non-coding RNAの分解を介して線維症の発症に関与していることを解明しました。 (Immunity 2020)。



また、進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (progressive fibrosing interstitial lung disease : PF-ILD) 患者を対象に、ニンテダニブ投与時の有効性および安全性を検討したINBUILD[®]試験において、主要評価項目である努力肺活量FVCの年間減少率において、患者集団全体で肺機能低下がプラセボ投与に対し57%抑制されました。 (Flaherty KR, et al. NEJM 2019)。以上より、慢性線維化性肺疾患は多種の原因により多様な病態を呈しますが、疾患の進展に関わる共通な分子メカニズムを共有すると考えられるにいたっています。すなわち、肺線維症の病態・治療を明らかにすることはIPFのみならず多数の進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者の新たな治療法開発への道を開くこととなります。

間質性肺疾患は多様な病態を呈し、ステロイドなどの免疫抑制療法が奏功し線維化を伴わずに病態がコントロール可能な一群と免疫抑制療法に対する反応性に乏しく進行性線維化を伴うものに大別されます。線維化促進性免疫細胞サブセットの重要性が認識されつつあるが、その多くは線維化肺vs健康肺の比較であり、間質の病態の反映であり真に線維化と関連しているか不明な点が多い。

以上より、健全、非線維化性間質性肺疾患、進行性線維化を伴う間質性肺疾患を比較検討することで

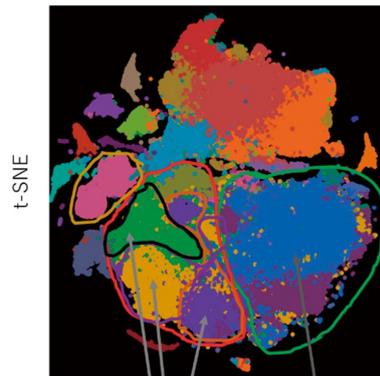
はじめて、間質に病態を有し真に線維化と関連する新規の標的を見出すことが出来ると考えられます。

RBM7は線維化とともに著しく増加しますが、その発現を制御するメカニズムは不明でした。RBM7の発現上昇はRNAレベルよりもタンパクレベルで顕著であること、プロテアソーム阻害薬であるMG132投与によりRBM7の発現が上昇することにより、タンパク分解のレベルでの制御が重要であると考えました。共免疫沈降-質量分析により、RBM7がE3ユビキチンリガーゼであるHUWE1, LTN1, SHPRH, RNF140と相互作用することを見出しました。現在、これらのE3ユビキチンリガーゼに関してsiRNAを用いて発現を抑制しRBM7発現との関連性を検討しており、今後ノックアウトマウスを作成することで治療標的としての妥当性の検討をおこなう予定としています。

複雑で多様な肺線維症の病態の理解のために、バルク解析による平均値を捉えるこれまでの手法では見逃されてきた特定の細胞集団の同定をシングルセル解析により解決することをめざしました。申請者らはすでに線維症特異的血球サブセットであるSatM (Nature 2017) を見出しているとともに、線維化肺において非免疫細胞との相互作用による細胞内代謝変化により、特定の単球由来マクロファージ細胞群に線維化促進性の形質が誘導されることを見出しました。間質性肺疾患患者さんの気管支肺泡洗浄液のシングルセル解析により、複数の異なった免疫細胞サブセットが線維化の進行と関連していることを見出しました。これら細胞群はそれぞれ特徴的な遺伝子発現、表面マーカーを有し、密接な相互連関が進行性線維化病態を形成していると考えます。この事実は間質の病変の反映としての免疫細胞サブセットと、進行性線維化に特異的な免疫細胞サブセットを、非線維化性間質性肺疾患患者の免疫細胞動態を考慮することにより明確に分離することが出来ることを示唆しています。

さらには、遺伝子発現パターンの類似性から細胞を擬似時間軸で並べ細胞の分化経路を調べるTrajectory解析をおこなったところ、これらの細胞群は単一のサブセットに由来することがわかった。このことより、間質性肺疾患において特徴的なマクロファージサブセットの分化が促進されるとともに、多様な細胞間相互作用の中で線維化を運命づけるpopulationと炎症病態の増悪にかかわるpopulationに分離し、複雑な病態形成が行われている可能性が示唆されました。

間質性肺疾患における
進行性線維化にかかわる多様な血球サブセット



線維化関連マクロファージ 常在性マクロファージ

【論文】

Yuko Abe, Yasuhiko Suga, Kiyoharu Fukushima, Hayase Ohata, Takayuki Niitsu, Hiroshi Nabeshima, Yasuharu Nagahama, Hiroshi Kida and Atsushi Kumanogoh

Advances and Challenges of Antibody Therapeutics for Severe Bronchial Asthma
Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 83.

Kiyoharu Fukushima, Seigo Kitada, Yuki Matsumoto, Sho Komukai, Tomoki Kuge,

Takahiro Kawasaki, Takanori Matsuki, Daisuke Motooka, Kazuyuki Tsujino, Mari Miki, Keisuke Miki, Shota Nakamura, Hiroshi Kida

Serum GPL core antibody levels are associated with disease activity and treatment outcomes in Mycobacterium avium complex lung disease following first line antibiotic treatment
Respiratory Medicine 187 (2021) 106585