

成果報告書<概要>

施設・所属: 金沢大学医薬保健研究域呼吸器内科 氏名: 渡辺 知志

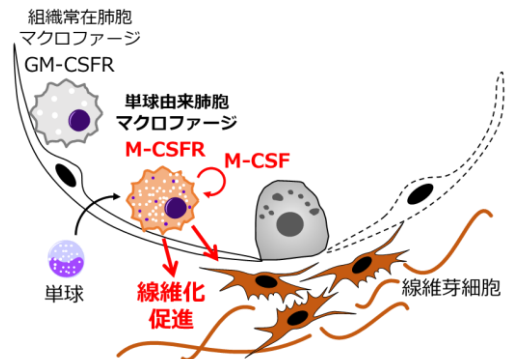
1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. A4 1ページでまとめてください。(図表・写真などの貼付を含む、日本語)

1. 肺線維症における肺胞マクロファージの機能および維持機構の解明

背景と目的: 肺線維症は肺に不可逆性の線維化を起こす予後不良の病気であり、種々の細胞がその病態に複雑に関与している。肺胞マクロファージは肺の恒常性維持に働く主要な免疫担当細胞であるが、肺線維症における役割や機能は十分に理解されていない。本研究の目的は、肺線維症における線維化の促進に関わる肺胞マクロファージのサブタイプを同定し、その機能や維持機構を解明することである。

研究の方法: アスベスト誘発肺線維症モデルを用いてシングルセル RNA シークエンス解析を行い、肺線維化に関わる肺胞マクロファージのサブタイプとその機能を解析した。

研究の成果: 肺線維症モデルのシングルセル解析では、肺胞マクロファージの中に線維化促進性の Spp1 や Chi3l1 を発現する一群を認めた。同細胞群は成熟度が低く単球由来肺胞マクロファージと考えられ、M-CSF/M-CSFR の発現を認めた。肺線維症モデルに M-CSFR 阻害薬を投与したところ、単球由来肺胞マクロファージ数は減少し、肺の線維化は抑制された。以上より、肺線維症において単球由来肺胞マクロファージは肺の線維化を促進し、その維持機構として M-CSF/M-CSFR が関与することを明らかにした。



2. 統合的ストレス応答を標的とした肺線維症治療の可能性

背景と目的: 人口の高齢化に伴い、慢性閉塞性肺疾患や肺線維症などの呼吸器疾患は増加している。その病態は肺細胞の加齢性変化と密接に関連すると考えられるが、その分子学的メカニズムは明らかではない。細胞老化のメカニズムの一つに、タンパク質恒常性の異常が知られている。そこで、タンパク質恒常性の維持に関わる統合的ストレス応答 (Integrated stress response: ISR) の働きに注目した。本研究の目的は、肺線維症における ISR の関与および治療標的としての可能性を明らかにすることである。

研究の手法: シングルセル解析、RNA シークエンス解析を用いて、肺線維症モデル (ブレオマイシン誘発、アスベスト誘発) における ISR の関与を検討した。また肺線維症モデルに対する、ISR 阻害薬 (ISRIB) の効果を検討した。また肺胞マクロファージや肺胞上皮細胞をソーティングし、RNA シークエンス解析で遺伝子発現解析を行った。また Genetic lineage tracing 法を用いて、単球由来肺胞マクロファージの動員や 2 型肺胞上皮細胞の分化に対する ISRIB の効果を検討した。

研究の成果: 若齢・高齢マウスのいずれにおいても、ISRIB は肺線維症モデルの線維化を抑制した。マウス肺線維症モデルのシングルセル解析、RNA シークエンス解析より、2 型肺胞上皮細胞において ISR 関連遺伝子 (Atf4, Ddit3 など) の発現亢進を認めた。ISRIB は 2 型肺胞上皮細胞から 1 型肺胞上皮細胞への分化を誘導し、肺の修復を促進することを明らかにした。さらに ISRIB は単球由来肺胞マクロファージ数を減少させ、肺線維化を抑制した。以上より、肺線維症において 2 型肺胞上皮細胞の ISR を制御することで、線維化に関わる単球由来肺胞マクロファージを抑制し、肺の線維化を抑えることを明らかにした。ISRIB は肺線維症の新たな治療薬となる可能性がある。

