

## 研究助成 2021 –呼吸器・アレルギー領域–

# 研究成果報告書（最終） <概要>

<b>所 属</b>	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 自然免疫学
<b>氏 名</b>	福島 清春
<b>研 究 テーマ</b>	肺線維症の新たな病態理解に基づく新規治療標的の確立

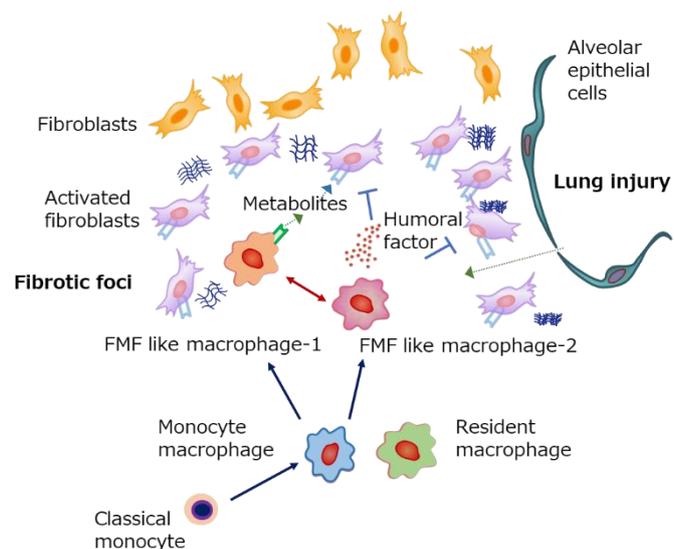
- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。  
(図表、写真などの貼付を含む)

肺線維症は、病態解明が不十分で根治薬も存在しない予後不良の疾患である。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た。

### (Immunity 2020).

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っている。しかしながら、生体には精緻な創傷治癒機転が存在するにもかかわらず、なぜ不可逆性の線維化が維持・進展するのかについては未だ不明な点が多い。本研究では、**空間的遺伝子発現解析およびシングルセル RNA-seq(scRNA-seq)** により多様な細胞群の動的なダイナミズムを検討し、精緻な細胞間ネットワークにより形成される線維化病変の理解を目指した。ヒトを主体とするアプローチで、空間的遺伝子発現解析を施行し、病理学的予後不良因子である Fibroblastic foci (FF) を構成する幼弱な線維芽細胞に特異的な発現する遺伝子群として **SM2 module** を見出した。加えて、活性化線維芽細胞周囲には Foci 状の Fibrotic macrophage の集積があることを見出し、線維化を伴う多様な間質性肺疾患で同様の所見を認めたことから、Fibrotic macrophage foci(FMF)と名付けた。

続いて、scRNA-seq による**線維症発症過程における多彩な免疫細胞・非免疫細胞の相互連関の解析を施行し、FMF に存在するマクロファージと相同する線維化関連単球/マクロファージサブセットを同定し (FMF macrophage)、疾患の形成過程における単球/マクロファージの多様性およびその分化系譜の一端を明らかにした。**すなわち、進展した線維化病変内に集積する多様な線維化促進性のサブセットは、周囲の線維芽細胞と緻密な代謝連関を形成し線維化病変の維持・進展をおこなっていることがわかった(右図)。以上より、進展した線維化肺は荒廃した終末期の病像ととらえられてきたが、線維芽細胞活性化を維持し線維化を進展させる活発な免疫応答があることが示された。このため、生体には精緻な創傷治癒機転が存在するにもかかわらず、線維化は維持・進展すると考えられた。



**研究助成 2021 –呼吸器・アレルギー領域–**  
**研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>**

所	属	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 自然免疫学
氏	名	福島 清春

<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。</li> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。 なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引く。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>	
1	Niitsu T, <u>Fukushima K</u> , Komukai S, Takata S, Abe Y, Nii T, Kuge T, Iwakoshi S, Shiroyama T, Miyake K, Tujino K, Tanizaki S, Iwahori K, Hirata H, Miki K, Yanagawa M, Takeuchi N, Takeda Y, Kida H, Kumanogoh A. Real-world impact of antifibrotics on prognosis in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. <i>RMD Open</i> 2023; 9. 査読有。(IF: 5.806)
2	<u>Fukushima K</u> , Matsumoto Y, Matsuki T, Saito H, Motooka D, Komukai S, Fukui E, Yamuchi J, Nitta T, Niitsu T, Abe Y, Nabeshima H, Nagahama Y, Nii T, Tsujino K, Miki K, Kitada S, Kumanogoh A, Akira S, Nakamura S, Kida H. MGIT-seq for the Identification of Nontuberculous Mycobacteria and Drug Resistance: a Prospective Study. <i>J Clin Microbiol</i> 2023; 61: e0162622. 査読有。(IF: 9.4)
3	Naito Y, Koyama S, Masuhiro K, Hirai T, Uenami T, Inoue T, Osa A, Machiyama H, Watanabe G, Sax N, Villa J, Kinugasa-Katayama Y, Nojima S, Yaga M, Hosono Y, Okuzaki D, Satoh S, Tsuda T, Nakanishi Y, Suga Y, Morita T, <u>Fukushima K</u> , Nishide M, Shiroyama T, Miyake K, Iwahori K, Hirata H, Nagatomo I, Yano Y, Tamiya M, Kumagai T, Takemoto N, Inohara H, Yamasaki S, Yamashita K, Aoshi T, Akbay EA, Hosen N, Shintani Y, Takamatsu H, Mori M, Takeda Y, Kumanogoh A. Tumor-derived semaphorin 4A improves PD-1-blocking antibody efficacy by enhancing CD8(+) T cell cytotoxicity and proliferation. <i>Sci Adv</i> 2023; 9: eade0718. 査読有。(IF: 14.98)
4	Takata S, Komukai S, Hoshino T, Tabuchi H, Masuhiro K, Yaga M, Shirai Y, Mitsui Y, Abe Y, Kuge T, <u>Fukushima K</u> , Kida H, Kumanogoh A. Identifying phenotypes in interstitial lung disease using group-based trajectory modelling. <i>Int J Tuberc Lung Dis</i> 2023; 27: 332-334. 査読有。(IF: 4.0)
5	Nabeshima H, Niitsu T, <u>Fukushima K</u> , Kida H. Invariant natural killer T cells and iron metabolism orchestrate skin development and homeostasis. <i>Cell Mol Immunol</i> 2023. 査読有。(IF: 24.1)
6	Kuge T, <u>Fukushima K</u> , Matsumoto Y, Saito H, Abe Y, Akiba E, Haduki K, Nitta T, Kawano A, Tanaka M, Hattori Y, Kawasaki T, Matsuki T, Shiroyama T, Motooka D, Tsujino K, Miki K, Mori M, Kitada S, Nakamura S, Iida T, Kumanogoh A, Kida H. Chronic Pulmonary Disease Caused by <i>Tsukamurella toyonakaense</i> . <i>Emerg Infect Dis</i> 2022; 28: 1437-1441. 査読有。(IF: 11.8)

7	Kawasaki T, Sugihara F, Fukushima K, Matsuki T, Nabeshima H, Machida T, Mitsui Y, Fujimura S, Sagawa R, Gaheun L, Kuniyoshi K, Tanaka H, Narazaki M, Kumanogoh A, Akira S, Satoh T. Loss of FCHSD1 leads to amelioration of chronic obstructive pulmonary disease. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 2021; 118. 査読有。(IF: 11.8)
8	Nii T, <u>Fukushima K</u> , Kida H. Specific targeting of lung ILC2s via NRP1 in pulmonary fibrosis. <i>Cell Mol Immunol</i> 2022; 19: 869-871. 査読有。(IF: 24.1)

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023年5月	ATS 2023 International Conference - American Thoracic Society、新津敬之、Real World Outcomes of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: Validity of Definition and the Efficacies of Antifibrotics
2	2023年4月	第63回日本呼吸器学会学術講演会、新津敬之、リアルワールドにおける PF-ILD に対する抗線維化薬の長期的効果の検証及び、慢性間質性肺炎の多様なフェノタイプの同定
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2024年2月	Nature Immunology
2		
3		
4		
5		
6		