

## 研究助成 2023 – 呼吸器・アレルギー領域 –

### 研究成果報告書（最終） < 概要 >

<b>現 所 属</b>	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 地域呼吸器症候学
<b>氏 名</b>	渡辺 知志
<b>研 究 テーマ</b>	マクロファージによる上皮細胞分化誘導と肺線維化形成機序の解明

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。  
(図表、写真等の貼付を含む)

#### < 研究目的 >

肺線維症は慢性かつ不可逆性の線維化を呈する難治性呼吸器疾患である。詳細な発症機序や病態は十分に解明されておらず、予後を劇的に改善させる治療薬は存在しない。そのため、肺線維化を形成する細胞・分子学的メカニズムの解明と新たな治療戦略の開発が強く求められている。

近年の分子学的研究手法の発展により、肺線維症における肺細胞、特に肺泡マクロファージと肺泡上皮細胞の挙動が明らかになりつつある。肺線維症では、単球が肺内に動員され単球由来肺泡マクロファージに分化し、肺の線維化を促進する。また肺泡上皮細胞は、2 型肺泡上皮細胞 (AT2) から KRT8 を発現する異常な分化状態の肺泡上皮細胞へ分化し、線維化を促進する。このように肺線維症では単球由来肺泡マクロファージや異常な分化状態の肺泡上皮細胞が出現し、線維性ニッチを形成することが知られる。しかし、これらの細胞状態を引き起こすメカニズムや、細胞間相互関係については不明である。我々は、肺線維症において単球由来肺泡マクロファージが肺泡上皮細胞の分化異常を促進するのではないかと仮説を立てた。本研究の目的は、肺線維症において単球由来肺泡マクロファージが肺泡上皮細胞の分化異常に関与するメカニズムを明らかにすることである。

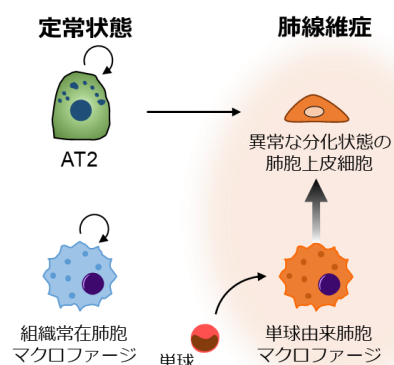
#### < 研究手法 >

マウスブレオマイシン肺線維症モデルを用いて解析を行った。Sftpc-CreER;RCL-ZsGreen マウスにより AT2 を標識し、CSF1R 阻害薬投与による単球由来肺泡マクロファージ枯渇モデルを作成した。また、CCR2<sup>-/-</sup>マウスおよび骨髄移植キメラマウスを用いて単球動員を抑制または回復させる実験系を構築した。肺泡上皮細胞の分化状態は、Sftpc<sup>+</sup>KRT8<sup>+</sup>肺泡上皮細胞の出現を指標として、免疫蛍光染色により評価した。

#### < 研究成果 >

ブレオマイシン肺線維症モデルでは、単球由来肺泡マクロファージの増加と時期を同じくして KRT8<sup>+</sup>肺泡上皮細胞が増加することが確認された。CSF1R 阻害薬投与や CCR2 欠損により単球由来肺泡マクロファージを抑制すると、KRT8<sup>+</sup>肺泡上皮細胞の出現は有意に減少し、肺線維化も軽減した。さらに CCR2<sup>-/-</sup>マウスに CCR2<sup>+/+</sup>マウスの骨髄を移植することで単球遊走能を回復させたところ、KRT8<sup>+</sup>肺泡上皮細胞の出現は有意に増加し、肺線維化も増悪した。以上のことから、単球由来肺泡マクロファージは AT2 から KRT8<sup>+</sup>肺泡上皮細胞への分化異常を誘導し、肺線維化を促進することが示唆された。

本研究は、単球由来肺泡マクロファージが肺泡上皮細胞の分化異常を介して肺線維症の進展に関与することを明らかにし、肺線維症に対する新規治療戦略の基盤となることが期待される。



本研究成果の概要図

様式 3-3①

**研究助成 2023 –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>**

<b>現 所 属</b>	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 地域呼吸器症候学
<b>氏 名</b>	渡辺 知志
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <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こと。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>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のabstractは含めないこと。</li> </ul>	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

様式 3-3②

<b>2. 学会発表実績</b>		
<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、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	<b>発表時期</b>	<b>発表学会名、発表者名、演題</b>
1	2025年4月	第65回 日本呼吸器学会学術講演会、武藤篤、肺線維症において単球由来マクロファージは上皮細胞の分化異常を誘導する
2	2025年4月	第65回 日本呼吸器学会学術講演会、渡辺知志、間質マクロファージのサブタイプと代償性肺再生における役割
3		
4		
5		
6		
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	<b>投稿/発表時期</b>	<b>雑誌名、学会名等</b>
1		
2		
3		
4		
5		
6		