

**医学奨励賞 2023 – 呼吸器・アレルギー領域 –**  
**研究成果報告書（追加助成） < 詳細 >**

<b>現 所 属</b>	大阪大学 呼吸器・免疫内科
<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

**研究目的/方法/結果/考察/今後の課題など（3 ページ以内）**

**緒 言**

肺線維症は診断後 3～5 年で約半数が死亡する非常に重篤な疾患である。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**) [1]。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**) [2]。

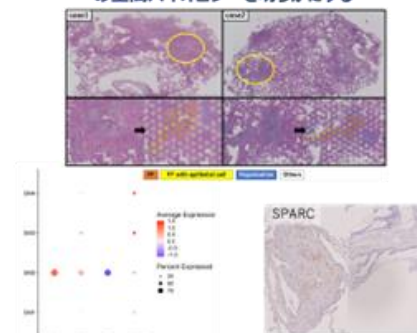
肺線維症の原因となる間質性肺疾患は多様な病態を呈し、ステロイドなどの免疫抑制療法が奏功し線維化を伴わずにコントロール可能な一群と治療に対する反応性に乏しく進行性線維化を伴うものに大別される [3]。すなわち、**健常、非線維化性間質性肺疾患、進行性線維化を伴う間質性肺疾患を比較検討することではじめて、間質に病態を有し真に線維化と関連する新規の標的を見出すことが出来る**。本研究では、**シングルセル RNA-seq および空間的遺伝子発現解析により多様な細胞群の動的なダイナミズムを検討し、線維化にかかわる血球サブセットの同定・分化系譜および組織での適応・分化を包括的に理解し、精緻な細胞間ネットワークにより形成される線維化病変の進行に重要な新たな分子の同定を目指した。**

**方法および結果)**

間質性肺炎患者肺の気管支肺胞洗浄液のシングルセル RNA-seq 解析を 20 例において施行した。線維化の病勢と顕著な相関を示す Fibrotic macrophage の population を同定することが出来たとともに、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られる。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る。本研究ではヒトを主体とするアプローチで、阪大病院および大阪刀根山医療センターから回収された手術検体について空間的遺伝子発現解析を施行し(右図)、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。間質性肺炎症例を臨床的重症度、線維化病変の画像的評価を考慮して分類し、健常肺や他疾患コントロールとの比較も

加え空間的遺伝子発現を施行

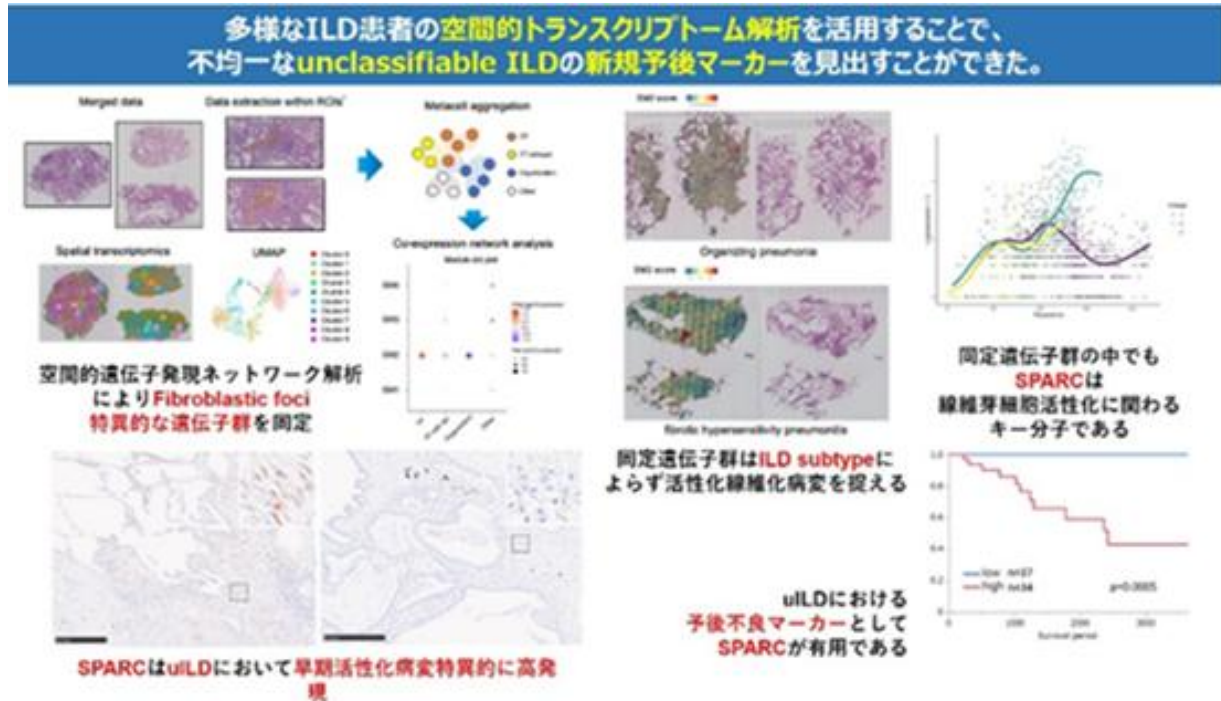
空間的遺伝子発現解析により fibroblastic foci (FF) の空間バイオロジーを明らかにする



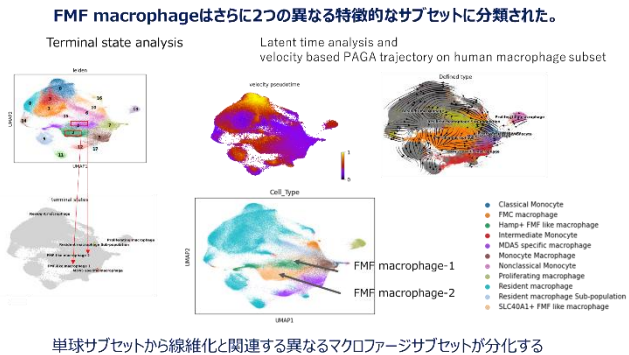
FFを構成する幼弱な線維芽細胞に特異的な発現する遺伝子群 ; SM2 moduleの発現

研究目的/方法/結果/考察/今後の課題など (3 ページ以内)

し、線維化を維持・進展させる免疫応答の空間的なダイナミズムを分子レベルまで明らかにし、新たな予後マーカーとして SPARC を見出した(Journal of Pathology 2025) (下図)



scRNA-seq により線維化に影響する特異的な単球/マクロファージサブセットの同定をおこなうとともに、線維芽細胞や上皮細胞との細胞間相互作用による線維化促進メカニズムの解析をおこなった。間質性肺炎患者および対照群の scRNA-seq を施行し、20 例の気管支肺胞洗浄液、9 例の肺組織、および 5 例の PBMC の scRNA-seq を施行した。線維症発症過程における多彩な免疫細胞・非免疫細胞の相互関連の解析を施行し、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が明らかになった(右図)。すなわち、肺組織、末梢血のシングルセル RNA-seq 解析との統合解析をおこない遺伝子発現パターンの類似性から細胞を疑似時間軸で並べ細胞の分化経路を調べる RNA velocity を用いた trajectory 解析をおこなったところ、異なった単球サブセットが線維化と関連する多様なマクロファージサブセットを形成することがわかった。



今後の課題

得られた結果を多面的に解析し位置情報や動態を検討するとともに、多様な間質性肺疾患を疾患横断的に比較検討することで、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。間質性肺炎症例を臨床的重症度、線維化病変の画像的評価を考慮して分類し、健常肺や他疾患コントロールとの比較も加えて scRNA-seq を施行し、Pathway 解析、GSEA 解析、RNA velocity 解析、Ligand-receptor 解析(CellphoneDB)および TF-MF 解析(dorothea-py)を併用し細胞・分子レベルのダイナミズムを明らかにし、線維化という複雑な病態の重層的な理解を目指す。

## 研究目的/方法/結果/考察/今後の課題など (3 ページ以内)

## 文 献

- 1). Satoh T, Nakagawa K, Sugihara F, Kuwahara R, Ashihara M, Yamane F, et al. Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis. *Nature*. 2017;541(7635):96-101. Epub 2016/12/22. doi: 10.1038/nature20611. PubMed PMID: 28002407.
- 2). Fukushima K, Satoh T, Sugihara F, Sato Y, Okamoto T, Mitsui Y, et al. Dysregulated Expression of the Nuclear Exosome Targeting Complex Component Rbm7 in Nonhematopoietic Cells Licenses the Development of Fibrosis. *Immunity*. 2020;52(3):542-56 e13. Epub 2020/03/19. doi: 10.1016/j.immuni.2020.02.007. PubMed PMID: 32187520.

**医学奨励賞 2023 – 呼吸器・アレルギー領域 –**
**研究成果報告書（追加助成） <発表実績/予定一覧>**

<b>現 所 属</b>	大阪大学 呼吸器・免疫内科
<b>氏 名</b>	福島 清春
<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>● 論文の PDF を添付すること。</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アブストラクトは含めないこと。</li> </ul>	
1	Niitsu T, Kataoka T, Fukushima K, Motooka D, Shichino S, Natsume Y, Kitamura H, Niwa T, Baba T, Okuzaki D, Kumanogoh A, Akira S, Okudela K, Ogura T. Spatial transcriptomics identifies SPARC as a prognostic marker in interstitial lung diseases. The Journal of Pathology: 267(1):79-91, 2025.
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



様式 4-3②

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>● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。</li><li>● 国内外を問わない。</li></ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1		
2		
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		