

## 指定難病「特発性肺線維症」の疾患進行の運命を握る 線維芽細胞を世界で初めて同定 ～特発性肺線維症克服へ向けての新展開～

名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野の橋本直純准教授，分子病理学・腫瘍病理学分野の榎本篤教授，名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科の阪本考司病院助教，中原義夫病院助教の研究グループは、米国 Yale 大学呼吸器内科学分野 Kaminski 教授，米国 Baylor 医科大学呼吸器内科学分野 Rosas 教授との国際共同研究によって，本邦において指定難病<sup>\*1</sup>である「特発性肺線維症 (IPF)」の疾患進行の運命を握る線維芽細胞を世界で初めて同定しました。

IPF は肺の線維化のために呼吸不全に至る難病で，5 年生存率は他臓器のがん種よりも不良です。IPF に特徴的な病理所見である“線維芽細胞巣(せんいがさいぼうそう)”は，線維芽細胞が増殖・集積する線維化形成の最前線とされており，“線維芽細胞巣”の形成機序の解明は肺線維症研究において最重要課題でありました。榎本教授は既報で新規分子 meflin (メフリン)が間葉系幹細胞<sup>\*2</sup>のマーカであることを報告していました。

橋本准教授らの研究グループは Kaminski 教授・Rosas 教授との国際共同研究の中で，meflin 分子が肺線維芽細胞特異的に発現し，meflin 陽性線維芽細胞は IPF 肺の“線維芽細胞巣”に局限して集積することを見出しました。さらに，マウス肺線維症モデルにおいて meflin 陽性線維芽細胞は抗線維化作用を示し，meflin が欠損した線維芽細胞は線維化誘導刺激に過剰反応することを確認しました。また，可溶性 meflin 分子は線維化活動性に応じて肺泡洗浄液中に検出されました。これらの新発見は IPF の特徴的所見である“線維芽細胞巣”の形成を紐解く上で極めて重要であり，今後 meflin を治療標的とした従来と異なる作用機序を介して線維化を抑制する新たな治療法の開発や IPF の疾患活動性を予測する可溶性 meflin 測定法の確立を目指す上で重要な基盤情報となりました。

本研究成果は，欧州呼吸器学会誌「European Respiratory Journal」(2021 年 5 月 28 日付)に掲載されました。

## ポイント

- meflin 分子は肺線維芽細胞に特異的に発現して、IPF の特徴的所見である“線維芽細胞巣”の形成に重要であることがわかりました。
- meflin 陽性線維芽細胞は線維化を防ぐ機能を持つことがわかり、今後 meflin を治療標的とする新奇抗線維化療法につながる治療開発が期待されます。
- 線維化の活動性がある時に肺胞洗浄液中に可溶性 meflin 分子が検出できることから、IPF の疾患活動性を予測する可溶性 meflin 測定法の確立が期待されます。

## 1. 背景

特発性肺線維症(IPF)は肺が線維化することによって正常機能であるガス交換ができず、呼吸不全に至る疾患であります。5 年生存率が他臓器のがん種よりも不良な疾患であり病態が解明されていないため本邦では指定難病となっています。多様な表現型を示す線維芽細胞(図 1)が増殖・集簇した“線維芽細胞巣”(図 2)は IPF に特徴的な病理所見と考えられてきました。IPF の病態解明には機能性線維芽細胞の同定が重要であると認識されてきましたが、線維芽細胞特異的分子は同定されず IPF の病態解明には至りませんでした。

## 2. 研究成果

IPF 肺と正常肺を用いた single-cell RNA sequencing<sup>※3</sup> 解析により、新規分子 meflin が肺線維芽細胞特異的に発現することを世界で初めて同定しました(図 3)。さらに、meflin は IPF 肺の線維化病変において“線維芽細胞巣”に限局性に発現して、瘢痕化(はんこんか)線維化病変<sup>※4</sup> で発現しないことを見出しました(図 3)。meflin 欠損マウスを用いた肺線維症モデルにおいて、meflin 陽性線維芽細胞が抗線維化作用を示し、可溶性 meflin 分子が線維化活動性に応じて肺胞洗浄液中で検出されることがわかりました(図 4)。また、野生型マウスから樹立した線維芽細胞は、線維化誘導因子 TGF<sup>※5</sup> 刺激により meflin 発現が抑制されて、過剰な線維化誘導反応を示しました(図 4)。meflin 欠損マウスから樹立した線維芽細胞は TGFβ 刺激により過剰な線維化誘導反応を示しましたが、meflin の再構成により線維化誘導反応は抑制されました。

## 3. 今後の展開

本研究は、未だ原因が特定できていない IPF において疾患進行の運命を握る抗線維化作用を持つ meflin 陽性線維芽細胞を世界で初めて同定しました。また、疾患活動性に応じて可溶性 meflin 分子が肺組織内で増加することを見い出しました。本研究は IPF 克服へ向けての新展開をもたらす重要な基盤研究となりました。今後 meflin を治療標的とする新奇抗線維化療法や可溶性 meflin をバイオマーカー標的とする疾患活動性測定法の確立を目指します。

指定難病「特発性肺線維症」の疾患進行の運命を握る線維芽細胞を世界で初めて同定  
～特発性肺線維症克服へ向けての新展開～

【何が問題であったか】

- 特発性肺線維症(IPF)は肺が線維化する予後不良な指定難病である。
- 線維芽細胞は線維化形成の主役であるが特異的なマーカーがない(図1).
- 線維芽細胞巣はIPFの特徴的所見で正常肺と癒痕化した線維化部位の間にあり、線維化形成の最前線である(図2).
- 線維芽細胞巣に着目したIPFの病態説明は実現していなかった。



図1:線維芽細胞(左)と筋線維芽細胞(右)

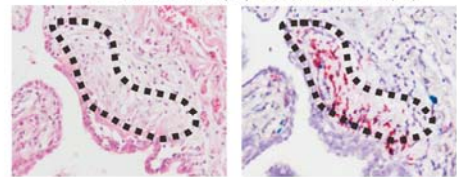


図2:線維芽細胞巣(点線内) HE染色 図3: Meflin mRNA(赤) In situ ハイブリダイゼーション

【何がわかったか】

- 新規分子Meflinは肺線維芽細胞特異的に発現する(図3).
- Meflin陽性肺線維芽細胞は線維芽細胞巣に局限している(図3).
- 癒痕化した線維化病変にはMeflin陽性肺線維芽細胞はいない(図3).
- Meflin陽性肺線維芽細胞は線維化を抑制する機能を持つ(図4).
- 線維化の活動性と一致して可溶性meflinが検出される(図4).
- 遷延化線維化誘導因子のTGF-β刺激によりmeflin発現は消失し、線維芽細胞は線維化刺激への過剰応答を示す(図4).

【何が期待できるのか】

- Meflinを治療標的とする新奇抗線維化治療法の開発。
- IPFの疾患活動性を予測する可溶性Meflin測定法の開発。

Nakahara Y, Hashimoto N, Sakamoto K, et al. ERJ 2021

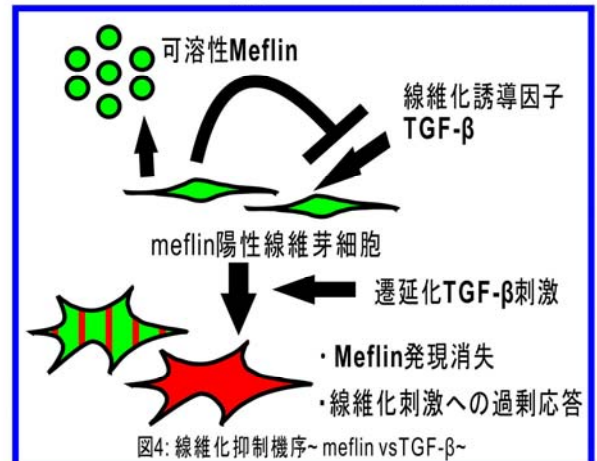


図4:線維化抑制機序~meflin vsTGF-β~

図：研究の要約

#### 4. 用語説明

- ※1 指定難病：「難病」とは、「発病の機構が明らかでなく、かつ、治療方法が確立していない希少な疾病であって、当該疾病にかかることにより長期にわたり療養を必要とすることとなるものをいう。」と定義されていて、難病法で指定されている疾患を指します。特発性肺線維症は指定難病「特発性間質性肺炎」(指定難病 85)に含まれています。
- ※2 間葉系幹細胞:線維芽細胞をはじめとする間葉系細胞に分化する細胞です。
- ※3 single-cell RNA sequencing: 1つの細胞ごとにRNAをシーケンス解析する新規技術です。
- ※4 癒痕化(はんこんか)線維化病変:線維化所見の中でも活動性が消失してしまった傷跡と呼ばれる部位です。
- ※5 TGFβ(ティージーエフベータ): 増殖因子の一つで線維芽細胞が線維化を誘導する因子です。

#### 5. 発表雑誌

掲雑誌名：European Respiratory Journal

論文タイトル：Fibroblasts positive for meflin have anti-fibrotic property in pulmonary fibrosis.

著者：Yoshio Nakahara,<sup>a\*</sup> Naozumi Hashimoto,<sup>a</sup> \*# Koji Sakamoto,<sup>a</sup> \* Atsushi Enomoto,<sup>b</sup> Taylor S. Adams,<sup>c</sup> Toyoharu Yokoi,<sup>d</sup> Norihito Omote,<sup>a,c</sup> Sergio Poli,<sup>e</sup> Akira Ando,<sup>a</sup> Keiko Wakahara,<sup>a</sup> Atsushi Suzuki,<sup>a</sup> Masahide Inoue,<sup>a</sup> Akitoshi Hara,<sup>b,f</sup> Yasuyuki Mizutani,<sup>b,g</sup> Kazuyoshi Imaizumi,<sup>h</sup> Tsutomu Kawabe,<sup>i</sup> Ivan O. Rosas,<sup>j</sup> Masahide Takahashi,<sup>b</sup> Naftali Kaminski,<sup>c</sup> Yoshinori Hasegawa<sup>k</sup>

所属 : a: Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

b: Department of Pathology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

c: Section of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, CT, United States

d: Department of Pathology, Tsushima City Hospital, Japan

e: Department of Medicine, Mount Sinai Medical Center, Miami Beach, FL, USA

f: Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

g: Department of Gastroenterology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

h: Department of Respiratory Medicine and Allergy, Fujita Health University, Toyoake, Japan

i: Department of Pathophysiological Laboratory Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

j: Department of Medicine, Section of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

k: National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan

\*: These authors contributed equally to this work.

#: Corresponding author

DOI : 10.1183/13993003.03397-2020

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Euro\\_Res\\_Jou\\_210528en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Euro_Res_Jou_210528en.pdf)