

研究課題	顕微鏡的多発血管炎合併間質性肺炎の肺線維化進行の機序解明 －CX3CR1-フラクタルカイン軸に着目した単球の肺線維化機序－
キーワード	①顕微鏡的多発血管炎、②バイオマーカー、③予後予測因子

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	マツダ ショウゴ 松田 翔悟
配付時の所属先・職位等 (令和6年4月1日現在)	大阪医科薬科大学 医学部 内科学IV教室・助教
現在の所属先・職位等	大阪医科薬科大学 医学部 内科学IV教室・助教
プロフィール	申請者は初期研修医で難治性の膠原病関連間質性肺炎（CTD-ILD）を主治医として受け持ち、治療抵抗性で予後不良な転帰をたどる症例を経験した。予後不良な CTD-ILD に対する新規治療を確立できないかと考えリウマチ膠原病内科を専門と決めた。現在はリウマチ膠原病専門医として特に CTD-ILD を中心とした診療を精力的に行っている。CTD-ILD の中でも、日本人に多い MPA-ILD の治療法の確立は急務と考え、多施設データベースを用いた MPA-ILD の予後不良因子（PMID:37632776, 39702378）、また血清サイトカインの網羅的測定を用いた MPA-ILD の免疫フェノタイプを明らかにしてきた（PMID:33493350, 35501146）。

1. 研究の概要

顕微鏡的多発血管炎（MPA）は、高齢者に好発する全身性の自己免疫性疾患で、日本を含むアジアに多い疾患である。MPA の 47%に間質性肺疾患（ILD）を合併する。MPA-ILD の治療には主にステロイドの大量療法、免疫抑制剤が使用されるが、ILD に対しての反応は乏しく、呼吸不全をきたすことが多い。MPA-ILD は治療抵抗例が多く重症例には治療介入を早期に行うことが必要であり、早期からの予後予測のバイオマーカーが求められている。申請者は MPA-ILD の肺胞内の抗炎症性マクロファージが産生する CCL2 が ILD の線維化進行に関与していることを初めて明らかにした。本研究は、抗炎症性 MΦ の前駆細胞である末梢血中の単球に着目し、単球遊走因子であるフラクタルカインが MPA の肺線維化を引き起こす機序を検証する。本研究の成果は、難治性の MPA-ILD の病態解明につながることを期待される。

2. 研究の動機、目的

申請者は、難治性の膠原病関連間質性肺炎の病態解明を目指した研究を継続して行ってきた（PMID:31321420）。有効な治療法が確立されていない MPA-ILD に着目し MΦ が ILD の病態形成に関与するか検討した。その上で申請者は、MPA-ILD 患者において肺胞内の抗炎症マクロファージが産生する血清 CCL2 が ILD の診断、進行を予測するバイオマーカーであり ILD の病態形成に関与していることを初めて明らかにした。（Rheumatology, 2021 PMID:33493350）
フラクタルカインは単球の遊走に関連するケモカインであり、対応抗原である CX3CR1 を発現する単球は臓器線維化の過程で抗炎症性マクロファージに分化することが報告されている。

申請者は先行研究より抗炎症 MΦ の分化前の末梢血中の CX3CR1 陽性単球がフラクタルカインにより肺組織内に誘導され MPA-ILD の線維化を引き起こすのではないかと仮説を立てた。その仮説の上で CX3CR1 陽性単球が MPA-ILD の線維化進行の機序を明らかにすることで、予後に関連するバイオマーカーの同定、新規治療候補の探索が可能でないかと考えた。

本研究は MPA-ILD の末梢血の単球に着目して、CX3CR1/フラクタルカイン軸が MPA の間質性肺炎の線維化機序に及ぼす機序を明らかにすることである。

3. 研究の結果

まず、MPA-ILD 患者の治療前の血清フラクタルカイン濃度を測定し、正常群と比較した。MPA-ILD 37 例と年齢、性別を Matching させた患者 11 例の血清フラクタルカイン濃度を測定したところ、正常群（中央値 23.82 pg/ml（四分位点 16.8-30.4 pg/ml））に比べて MPA-ILD では中央値 163.2 pg/ml（四分位点 72.5-519.9 pg/ml）と有意に高値であった。（ $P < 0.0001$ ）胸部 HRCT での線維化進行群では血清フラクタルカイン値は中央値 303.6 pg/ml と、非進行群（中央値 139.3 pg/ml）と比較し高い傾向にあったが有意差は認めなかった。末梢血単球の CX3CR1 の発現率は正常群（ $N=8$ ）では中央値 33.9%（四分位点 26.2-49.0%）に対して、MPA-ILD 群（ $N=5$ ）では中央値 33.5%（四分位点 17.8-37.8%）で有意差は認めなかった。今後 CX3CR1 陽性単球の病態に関連する機序は症例数を増やし検討する予定である。

4. 研究者としてのこれからの展望

今まで難治性の膠原病関連間質性肺炎の病態、予後に関して研究してきました。今回の助成金を活かして、今後は MPA-ILD の更なる病態を明らかにし、新規治療薬の開発、治療マーカーを開発したいと考えています。また研究成果を積極的に発信し、国内外の研究コミュニティに貢献していきたいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、研究活動にご支援賜り、心より感謝申し上げます。若手研究者である私にとって、今回の助成金は、今までの研究を継続するための大きな推進力となりました。難治性の膠原病関連間質性疾患に関して、病態を明らかにすることで社会に貢献できるよう邁進していく所存です。

