

公益信託
「岡本敏記念肺線維症研究基金」 記念誌
—27年のあゆみ—

〈編集〉

公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」 運営委員会

COSMIC

公益信託

「岡本敏記念肺線維症研究基金」記念誌

—27年のあゆみ—

〈編集〉

公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」運営委員会

目次

はじめに	工藤翔二	1
故岡本敏・不二子ご夫妻お写真		2
岡本不二子様のお言葉（公益信託設定趣意書）		3
公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」10周年を迎えて	（故）三上理一郎	4
岡本敏・不二子様ご夫妻と岡本敏記念肺線維症研究基金	山口哲生	6
岡本様ご夫婦の思い出	山岸文雄	9
肺線維症をめぐる過去25年の俯瞰	貫和敏博	11
公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」受賞者一覧		15
受賞者の言葉		
特発性肺線維症における肺傷害・線維化に関する病態の検討	長井苑子	17
特発性間質性肺炎，慢性型での初期病変の検討とその追跡調査	河端美則	18
間質性肺炎の線維化の場は，肺胞腔内である	福田 悠	19
研究基金への感謝を込めて	河野修興	20
マウスのシリカ肺線維症モデルにおける線維化高感受性遺伝子の研究	大塚義紀	21
間質性肺炎における可溶性IL-2受容体の臨床病理学的意義に関する研究	本間 栄	22
マクロライド系化合物によるブレオマイシン誘発肺線維症抑制作用機序に関する研究	吾妻安良太	23
研究課題：チュブリン結合物AC-7700による肺の線維化抑制効果と治療応用の検討	海老名雅仁	24
特発性間質性肺炎の炎症像と線維化像に関する画像，病理学的解析	坂谷光則（代筆・井上義一）	25
慢性間質性肺炎の急性増悪	山口哲生	26
肺線維化における線維芽細胞の増殖・分化とアポトーシスの制御機構	滝澤 始	27
CT像に対する画像解析による原因不明の間質性肺炎の識別と病勢評価	上甲 剛	28
肺線維症に対する可溶性TGF-beta receptor IIと骨髄幹細胞を用いた組織保護・再生療法の研究	桑野和善	29
Homozygosity fingerprinting法による特発性肺線維症感受性遺伝子の検索	萩原弘一	30
岡本敏記念基金をいただいて	杉山幸比古	31
医師として研究者として「肺線維症」と向き合って30年	瀬戸口靖弘	32
ベザフィブラートおよびホスホリパーゼA2阻害薬によるブレオマイシン肺線維症モデルの抑制効果の検討	田島俊児	33

研究「慢性過敏性肺炎における急性増悪の病態解明」	宮崎泰成 …………… 34
故別役智子先生と歩んだ“肺線維症における再生上皮の意義”に関する研究	小田島奈央 …………… 35
肺線維症における肺線維芽細胞の表現型の差異と急性増悪に対する基礎的検討	杉浦久敏 …………… 36
間質性肺炎の診断法の開発及び治療に関する基盤的研究	星野友昭 …………… 37
特発性間質性肺炎は本当に原因不明の間質性肺炎か？一定量の元素分析を用いた解析—	高田俊範 …………… 38
Keap1 分子を標的とした肺線維症に対する新規治療法の開発	石井幸雄 …………… 39
肺線維症における tetraspanins (CD9, CD81, CD151) の機能解析と治療応用 CD9, CD81, CD151 Knockout mouse を用いた解析	武田吉人 …………… 40
肺線維化の病態や臨床経過における Torque Teno ウイルスの関与に関する研究	坂東政司 …………… 41
肺線維症における肺泡マクロファージ表現型の意義と治療応用の可能性	田坂定智 …………… 42
特発性肺線維症の自然史および加速悪化例の臨床・画像・病理学的特徴を検討する	近藤康博 …………… 43
「岡本敏記念肺線維症研究基金」を受賞して	谷野功典 …………… 44
Mucin 4 は日本人の急性肺障害の原因遺伝子である	太田洋充 …………… 45
ミトファジーが規定する細胞運命の特発性肺線維症病態における役割	荒屋 潤 …………… 46
岡本基金記念誌に寄せて	前野敏孝 …………… 47
公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」を受賞して	西岡安彦 …………… 48
肺線維症におけるホスホリパーゼ C ϵ の役割	永野達也 …………… 49
RNA 干渉法を用いた、肺線維症に対する新規治療薬開発の研究	小林 哲 …………… 50
特発性間質性肺炎の線維化形成に関わる元素—特に鉄との関係—についての解析	森山寛史 …………… 51
肺線維症病態形成におけるネクロプトーシスの役割の解明とその臨床応用の検討	水村賢司 …………… 52
間質性肺炎における 3 次元 CT 構築画像と病理組織型の比較研究	大久保仁嗣 …………… 53
間葉系幹細胞との予期せぬ良き出会い	大河内真也 …………… 54
びまん性肺疾患に対するクライオバイオプシーの普及をめざして	小倉高志 …………… 55
間質性肺炎とマクロファージ	鈴木拓児 …………… 56
肺泡オルガノイド技術を用いた、肺線維症における上皮細胞老化の意義と新規薬剤の探索	榎本泰典 …………… 57
お礼の言葉	阪本考司 …………… 58

肺線維症研究—残された課題	杉山幸比古 ……………	59
おわりに	赤澤真理子 ……………	61
公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」記念誌ご寄付者一覧	……………	62
公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」運営委員	……………	63

はじめに

工藤翔二

公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」運営委員長

公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」は、特発性肺線維症のために亡くなった岡本敏様（当時、大日本インキ化学工業株式会社取締役）の思いを託された奥様（故）岡本不二子様のご遺志によって、東洋信託銀行（当時）が総額6,123万円の受託を受け、平成5（1993）年に発足した呼吸器系難病である特発性間質性肺炎に特化した研究基金である。

各年度の応募要領は、厚生科学研究特定疾患対策事業びまん性肺疾患研究班、日本呼吸器学会等の協力を得て公募され、基金発足から令和元（2019）年度までの27年間に延べ240名が応募された。選考は応募者の申請書類をもとに、5名からなる運営委員会〔委員長：三上理一郎国立相模原病院名誉院長、平成24（2012）年度から工藤翔二結核予防会理事長〕における厳正な審査を経て、特発性肺線維症をはじめ原因不明の間質性肺炎（特発性間質性肺炎）の研究において特に成果を上げた国内の研究者、各年度1~3名に研究費（100万円）が授与された。基金発足から令和元年度までの27年間に60名が受賞された。

本基金の運営は、低金利下にあって元本取り崩し

によって賄ってきたが、残念ながら令和元年度をもって本研究基金を閉じざるを得ないこととなった。本基金は、呼吸器系難病である特発性間質性肺炎に特化した研究基金として、受賞された60名の方々はもちろんのこと、本疾患の病態解明、予防と治療の研究に従事する多くの研究者に励みを与えてきた。運営委員会では、本基金を閉じるに当たり、これまでの本基金の27年間の歩みを後世に残したいと考え、記念誌を作成することとした。

結びにあたり、本基金の委託者である（故）岡本不二子様、ご親族の赤澤真理子様、長年にわたり運営委員として基金運営に携われた田村昌士、山口哲生、山岸文雄、貫和敏博、杉山幸比古の各氏、三菱UFJ信託銀行株式会社リテール受託業務部、辻・本郷税理士法人本郷孔洋氏に心より感謝申し上げるとともに、本記念誌発行に当たってご寄稿くださった受賞者各位、発行のご許可をいただいた厚生労働省健康局難病対策課、編集に尽力くださった「呼吸臨床」編集部に御礼申し上げます。

故岡本敏・不二子ご夫妻お写真



公益信託設定趣意書

現代において、かけがえのない命を守る医学の分野は、画期的な進歩発展を遂げておりますが、いまだ「難病」として有効な治療法が確立していない疾患も数有り、この分野の研究の一層の推進は大きく期待されています。

夫岡本 敏は3年余りの闘病生活の末、原因不明の間質性肺炎・肺線維症による呼吸不全により、平成3年11月3日逝去いたしました。

故人は生前、自身の疾患が原因不明の難病であり、特定疾患として厚生省「びまん性肺疾患調査研究班」の研究対象にまでなっていることを知り、残念に思うとともに、常々、この疾患の原因解明に少しでも役立つことをしたいと語っておりました。

私は、故人の遺志を継ぎ、この肺線維症の原因や病態の解明、治療法の確立を目指した、基礎的、臨床的分野の研究に携わる方々への研究助成を行い、医学の進歩発展に寄与することを願って、ささやかながらこの公益信託を設定するものです。

この信託により、本疾患に苦しむ人々が一人でも多く救われ、健康で幸福な人生を全うすることができるよう、願ってやみません。

以 上

平成4年4月20日

委 託 者 東京都港区白金台2丁目27番7-510号

岡 本 不 二 子

公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」10周年を迎えて

三上理一郎

国立相模原病院名誉院長

岡本敏様は、特発性間質性肺炎のために平成元年からJR東京総合病院呼吸器内科に受診されるようになった。次第に状態の悪化があり、在宅酸素療法も開始された。平成3年8月に右心不全、呼吸困難の悪化があり、8月16日にJR東京総合病院呼吸器内科に入院された。リハビリなどを行い、状態はかなり落ち着いてきていたが、10月に入って時々原因不明の発熱、呼吸困難がおこるようになっていた。11月に入ってすぐに同様のエピソードがあり、11月3日に急激に悪化して死亡された。剖検では、発熱の原因は不明で、肺性心と定型的間質性肺炎とがみられた。

待合室で診察の順番を待っておられるときにも、診察する医師や他の患者さんに気配りを絶やさないう優しい方でした。そして「どうして僕がこの病気になったのだろう」という言葉を奥様の不二子様に残された。

御本人の遺志により、当初3000万円が肺線維症の研究の基金として充てられ、公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」が発足した。委託者は岡本不二子様、受託銀行は東洋信託銀行、「肺線維症の研究をされた方々への御褒美としてさしあげて欲しい」という不二子様の依頼を受けて、平成5年度から、各年の応募者の中から毎年1名の助成該当者を選出し、100万円を贈呈することになった。第1回の当基金の受賞者は北海道大学の本間行彦先生でした。その後、平成6年度は京都大学の長井苑子先生、平成7年度は当時結核予防会病理の河端美則先生、

平成8年度は日本医科大学病理の福田悠先生が受賞されました。この年、不二子様の胃がんが発見され、その後療養されましたが、薬石効無く、平成8年11月3日、まるで望まれたかのように御主人の敏様ご逝去5年目の同じ命日に他界されました。その後、不二子様の御遺志で、当基金にさらに3000万円の増額がなされ、総額6000万円となって当基金は再出発することになりました。その意味では、まさに「岡本敏・不二子の御夫婦を記念する肺線維症研究基金」と呼ぶべきものといえましょう。

平成9年からは受賞者を毎年2名とし、総額200万円の贈呈がなされることとなりました。平成9年は大阪大学の中村敏一先生と東京医科歯科大学の吉澤靖之先生、平成10年は広島大学の石岡伸一先生と愛媛大学の河野修興先生、平成11年は北海道大学の塚義紀先生、虎ノ門病院の本間栄先生、平成12年は日本医科大学の吾妻安良太先生、東北大学加齢医学研究所の海老名雅仁先生、平成13年は東京都老人研究所の白澤卓二先生、近畿中央病院の坂谷光則先生、そして今回、平成14年にはJR東京総合病院の山口哲生先生と近畿中央病院の林清二先生が受賞されました。

まさにここに岡本敏記念肺線維症基金10周年を迎えました。

この10周年にあたって受賞された方々の研究テーマをふり返ってみますと、初めの2年間は臨床研究、その後の2年間は病理学的研究、そしてその後は基礎研究と臨床研究の両方がありますが、最近

はとくに分子生物学的手法を用いた基礎研究の割合が増えてきております。

最近はこの特発性間質性肺炎をはじめとするびまん性肺疾患が著しく増加しているといわれており、この病気に対する関心も増え、またこの疾患を研究しようとする研究者も増えています。とくにこの数年間で分子生物学的アプローチを行える技術は著しく進歩しました。しかし、同時にわれわれ医師は、「患者さんから学ぶ」という基本理念を忘れてはなりません。今回の受賞者である林清二先生の分子生物学的アプローチ、山口哲生先生の臨床医としてのアプ

ローチはともに重要なものであります。

残念ながら、いまだ、岡本敏様を苦しめた肺線維症の原因究明、治療法の確立には、まだまだ十分な成果があがっておりませんが、この基金が研究者の目標のひとつとして、その励みになり、全国の研究を後押ししていることは間違いありません。そして、いつかは、基礎と臨床の相互の努力によって、岡本敏氏に「どうして僕がこの病気になったのだろう」と言わしめた、難病の肺線維症を克服できる日が来ることを約束いたします。

(本原稿は平成14年第10回岡本敏記念肺線維症研究基金授賞式に寄せて執筆されたものである)

岡本敏・不二子様ご夫妻と岡本敏記念肺線維症研究基金

山口哲生

新宿つるかめクリニック

私は1989（平成元）年4月に千葉大学病院からJR東京総合病院呼吸器内科に赴任した。赴任後まもない6月、大学の先輩である山岸文雄先生からのご紹介で、59歳の岡本敏（おかもとさとし）様が2カ月来の息切れ（H-J II度）を主訴に受診された。当時のCT機器はまだ発展途上であったが両下肺野に粗な蜂巣肺の所見が描出され、バチ指は見られなかったが背部でベルクロラ音が聴取された。まだ日本の間質性肺炎の分類にIPFやUIPといった単語が使われていなかった時代であり、特発性間質性肺炎A群（定型例）と診断した。積極的な治療薬は見出せず、既往症に慢性副鼻腔炎があったのでエリスロマイシンと去痰薬、少量ステロイドなどを投与していた。

風格のある方であったが、通院時には運転手さんと一緒にかしこまって外来の中待合にお並びになり、素肌の上にワイシャツだけひっかけておられたのは、「診察がはじまってから服を脱ぎだすというのでは、時間がかかって先生に申しわけない」との思いゆえであったとうかがった。

PaO₂の低下があり、1991年4月から在宅酸素療法を開始した。また同年8月には息切れが増して8月16日に呼吸器内科病棟の1201号室に入院していただいた。安静、酸素吸入、軽度の肺性心の治療などである程度よくなることを期待していた。病室にいくと奥様の不二子様と一緒にクラシック音楽をほぼ聴いておられ、個人もちの酸素飽和度測定器をつけたままで、どういう風にするとSpO₂の値がよく

なるかと工夫もしておられた。一緒に雑談はしたが、恒常的にSpO₂をひき上げるなんの治療法も見出せなかった。一度病室にうかがってお話をしていた時に、短い沈黙のあとに、「どうして僕がこの病気なのだろう」とポツリと言われた時には胸がつまった。

病状の改善はみられず、10月2日には原因不明の高熱がみられて、血液培養後に第3世代セフェムとクリンダマイシン、ステロイドミニパルス治療で改善された。

私は10月の末から1週間ヨーロッパの学会に参加して11月3日に帰国したわけだが、帰宅してすぐに岡本様が発熱後急変したとの電話を受けて病院に急いだ。休日であったが主治医の天野先生がかけつけていて、私が病室に飛び込んだ時にはすでに死亡宣告は終わっていた。発熱後突然の心肺停止が起こり、2時間の蘇生術を行ったがまったく回復しなかったとのことであった。病室ですぐに奥様と向き合ったのだが、奥様からははっきりとした口調で「先生、本当にありがとうございます」という言葉をいただき、その後も繰り返し言っていただいた。そして、剖検の申し出にも、しっかりと「お願いいたします」と返答していただいた。剖検の結果は、発熱の原因は不明で、右室肥大と、特発性肺線維症（現在の診断基準）があるということであった。

患者さんがご存命の時に、ご夫妻から「肺線維症のために尽くしてくれたお医者さんにご褒美をさしあげるように遺産の一部を残したい」との旨で、病室で一度だけ相談を受けたことがあったのだが、病

院もJR東日本も対応できないとのことであった。

お亡くなりになってしばらくしてから、もう一度不二子様からそのお申し出をうかがって、どうしたものかと思い、まず工藤翔二先生（当時都立駒込病院呼吸器科）に相談し、三上理一郎先生（国立相模原病院名誉院長）にお願いすることとなった。当時三上先生は私にとっては雲上人であり、おそろおそろご自宅に電話したのを覚えている。その後は、ご遺志を公益信託の形で残すということになって、不二子様、三上先生、東洋信託銀行（現三菱UFJ信託銀行）の担当者に複数回JR東京総合病院の会議室に集まって協議をもっていた。ご遺志を残すためには厚生省（当時）の公益信託という方法しかないだろうとは銀行の方からうかがったのだが、それがなぜ東洋信託銀行であったかについては存じ上げない。岡本ご夫妻からは「よい研究へのご褒美として」ということであったが、ご褒美を受賞という形にするために公益信託の運営委員会が組織されることになり、三上理一郎先生を長として、田村昌士先生、工藤翔二先生、山岸文雄先生、山口哲生が運営委員となった。元金は3,000万円であり、公益信託の名称は、「岡本敏記念肺線維症研究基金」となった。

私は銀行の担当者との話し合いの場には参加しなかったが、三上先生が不二子様から故人の病歴を聴取する時には複数回傍聴させていただいた。生活スタイル、日頃の体調、症状発現のきっかけなどについては、数時間かけて実に詳細に聞き取られていて、ありありと患者さんの病像が浮かび上がってきた。そして息切れがでる前にゴルフに行かれて除草剤（？）の舞う中でプレーされてから具合が悪くなったようだと言われていた。また、「（敏さんは）痔はありましたか？」の質問に不二様が「はい、ございました」と答え「やっぱりねえ」とうなずいておられたことの意味は不明のままだが、どうやら「低血圧体質」という三上先生の理論の結果であっ

たようだ。

その後三上先生が言っておられた“close interview”とはこういう詳しい問診のことをさしている。私はこの時の三上先生の問診法を活かして、その後はほぼすべての患者さんに“close interview”を行うようになった。たとえば、「飛蚊症で眼科を受診したらぶどう膜炎であると言われて内科を受診したところ、BHLが発見されてサルコイドーシスの診断がついた」という病歴でも、それがどのような生活の中でどのように発症しほかにどんな症状があるのかと詳しく聞いていくことで、ようやくその患者にとってのサルコイドーシスという疾患の存在がみえてくる。それは、外的因子と宿主素因との応答の結果であるとの考え方で、三上先生はこれをHostology（ホストロジー）と呼び、「宿主学」ではなくて、「いきざま学」と訳しておられた。

厚生省からの許可がでて、1993（平成5）年から毎年1人ずつ基金からの助成該当者が決められていった。超低金利状態であり、副賞100万円は元本切り崩しで拠出された。授賞式は岡本様がよく利用されていた白金の都ホテル東京で開催され、会のはじめに不二様をご挨拶をされるのが通例になった。一度不二様に、「ご主人が他界されたあとも、奥様はしっかりとっておられて素晴らしいですね」と申し上げたところ、「いいえ、主人の遺志だと思えば動けるのですが、家に帰るとまったくにもやる気がおこらなくて、家はまったくそのまま、右のものを左に動かすこともできずにいるのです」とのご返事をいただいたことがある。

しばらくしてその不二様から突然電話をいただいた。どうしたのですか、の問いに「先生、私、胃がんになりましたのよ」と変わらぬはっきりとした口調で言われた。すでに進行癌であるとも。その言葉には「もうすぐ主人のもとに行くことができます」との思いがうかがえた。

1996（平成8）年夏の第4回の基金の授賞式は、

不二子様のご意思で、受賞者（福田悠先生）も運営委員5名もすべて夫婦で招かれ、全員が出席したので大きな会となった。不二子様は敏様の遺影を横にして、やはりこれまでとかわらぬ凛とした薄緑色の和服姿でご挨拶をされ、「敏の遺志であるこの基金の運営をよろしく願います」と最後にいわれて静かに退席された。

1996年11月3日、まるでその日と決めておられたかのように、岡本敏様の亡くなられたちょうど5年目の祥月命日に不二様は逝去された。基金には不二様からさらに3,123万円の増資があって基金にいただいた総額は6,123万円となった。この経緯を思うと、三上先生の言葉にあるように、この基金はまさに「岡本 敏・不二子記念肺線維症研究基金」と呼ぶべきものであった。

その後、三上先生の方針で「毎年1人ずつの受賞者でこの基金を長く保たせるよりも、私たちの責任で複数の方々に助成をしていきましょう」となり、1997（平成9）年度からは毎年2から3名の受賞者を選定することとなった。そして、毎年の授賞式には、不二様のかわりにご長女の赤澤真里子様が出

席されて同じように会のはじめにご挨拶をいただくのがならわしとなった。2012（平成24）年に、三上先生と田村先生が運営委員を辞退され、工藤翔二先生が新運営委員長に選定され、貫和敏博先生、山岸文雄先生、杉山幸比古先生、山口哲生が新運営委員メンバーとなった。三上先生は2014（平成26）年9月1日に他界された。

今年令和元年度に公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」は終了する。1993（平成5）年度からの27年間でこの基金で60名の先生方が受賞された。わが国の肺線維症研究がこの基金による推進力をえたことは間違いない。そして将来、岡本敏様に「なぜ僕がこの病気なのだろう」と言わしめた難病の肺線維症が克服される日がきたることを信じるものである。

最後に、この研究基金が設立・継続されたのは、もちろん岡本敏・不二子夫妻の強い思いがあったからなのではあるが、この遺産が公益信託になることに快く賛同してくださった、ご長女の赤澤真里子様、ご長男の岡本章様にも、感謝と敬服の意を表すものである。

岡本様ご夫婦の思い出

山岸文雄

国立病院機構千葉東病院

昭和61（1986）年に私たち家族は、船橋から都内のマンションに引っ越してきました。当時そのマンションの管理組合の理事長が岡本聡様でした。引っ越しをして早々に、私たち夫婦と息子の三人で理事長の岡本聡様に挨拶に行き、マンションに関する話をいろいろと伺いました。その後、日を重ねるごとに岡本様ご夫婦と私たち家族とは親しくなり、親戚づきあいよりずっと親密にお付き合いさせていただきました。

聡様は東京大学出身で、長期信用銀行から大日本インキと大企業の重役で、日本の経済界の中核のお一人でいらっしゃったのですが、そんな偉さは全く感じさせない明るく温厚で、誰からも愛される優しい方でした。ちょっとはにかみ屋で、少年のように天真爛漫な方でした。聡様のような方が上司であれば、部下はのびのびとその能力を十分に発揮できる、そのようなお方でした。

不二子様は日本女子大学出身で、頭脳明晰で記憶力が抜群に良く、スポーツ万能であり、社交的で交友関係も広く、明るく大変に行動的な女性でした。ご主人の聡様が大企業の専務という要職についておられずに、ご自分で仕事ができる環境にいらっしゃれば、何をなさっても超一流の実績をあげられる方であると、私たち夫婦はいつも話しておりました。お二人は心底仲が良く、お似合いのご夫婦で、ある時聡様が時々いかれる料亭に不二様様がご一緒された時、料亭の女将から「今日はオシドリのツガイでいらしたのね」と言われたと、嬉しそうに話してくだ

さったことが懐かしく思い出されます。

岡本様は私たちと同じマンションに2つ部屋を持っていらっしゃって、そのうちの1つの部屋が私たちの真下でした。息子が幼いころ私が帰ってくると、玄関まで走って飛びついてくるのが習慣でしたが、その様子をお二人は、「夜大体同じ時間にかわいい足音がトットトットと聞こえると、ああカズちゃんが、お父さんが帰ってきて喜んで出迎える時間」と、普通の人ならうるさいと思われるだろうに、心から嬉しそうにおっしゃり、こちらを恐縮させるどころか、私共家族の小さな喜びを、一緒に喜んでくださるご夫婦でした。

平成元（1989）年に岡本様ご夫婦で私たちの部屋を訪れ、聡様から「肺線維症と診断されましたが、治療を受ける病院はどこが良いでしょうか」とご相談いただきました。いろいろと考えた末、JR東京総合病院呼吸器内科の山口哲生先生をご紹介させていただきました。

不二様は気丈に振舞っておられましたが、聡様の病気をとてもとても心配され、どうにかして聡様の病気が良くなるように願っていらっしゃいました。

聡様は雪の降ってくる様子などを見飽きることなく眺めることがお好きで、お亡くなりになる年の春、近くの公園で桜の花びらが舞い落ちる様をいつまでも立ち尽くして見ていらしたお姿が、私たち夫婦の思い出として愛おしく大切な一枚の絵のように脳裏に焼き付いています。

不二様は聡様がお亡くなりになった後は、生き

がい失って落ち込んでしまわれるのではと心配しておりましたが、聡様を奪った不治の病である肺線維症の有効な治療法の研究のため、この肺線維症研究基金を立ち上げようとお決めになり、設立に向けてひたすら行動なさっていました。肺線維症の基礎的、臨床的研究に寄与された受賞者の先生方に毎年会われることは、不二子様の大きな生きがいになっていたと思います。

聡様ご逝去の後も、家内は不二子様と大変親しくさせていただいておりました。ちょうど聡様が亡くなられた1年後の11月に家内の父が亡くなったこともあり、共に笑い、涙し、家内が病気になるば夕食を作って持ってきてくださり、不二子様が会員でいらした都ホテルのプールによく誘っていただきました。聡様が亡くなられた4年後、二人でプールから帰る途中で、「最近物がつかえる」と訴えられ、不二子様のお母さまが胃がんになられた時の症状に似ていると言われたそうです。どの病院で診ていただくのが良いかと相談を受け、消化器外科の専門医のアドバイスを受けて、工藤翔二先生がいらした都立駒込病院を紹介させていただきました。数カ月後に手術を受けられ、細かった体がなお一層細くなりましたが、快活さや明るさが失われることはありませんでした。

家内が最後にお見舞いに行ったのは、亡くなる前の日の11月2日の夕方でした。いつもは息子の帰る

時間を気にして、早く帰るように言われる不二子様が、その日はそのことに触れず、また家内も病院を去りがたく、不二子様の足をさすりながら話をしていたそうです。その時、いつもはわがままを決して言わない不二子様が、「ライチを食べたい」とおっしゃったので、何とかかなえて差し上げたいと思った時に、お嬢様のご主人の赤澤様がいらっしゃったとのことです。季節はずれで生のライチはなく、赤澤様は広尾のスーパーまで行って、缶詰を買って来てくださいました。もう飲み込むことはできませんでしたが、スプーンで舌にのせたライチをしばらくしてからスプーンに戻し、柔らかい微笑みを浮かべられたとのことです。その数時間後、11月3日に容態が急変され、仲の良いご主人と同じ日にお亡くなりになりました。

大切なご主人を奪った肺線維症を何とか治せるようにしたいという不二子様のご主人を愛する気持ちと、お嬢様の赤澤眞理子様のご両親を愛する気持ちがこの基金を27年間支え続けました。まだ肺線維症は完治できるところまで至っていませんが、27年間岡本聡記念肺線維症研究基金で発表された多くの研究が、この病気の解明に大きく寄与することを祈念しております。お二人の素晴らしいご夫婦と出会えたこと、この基金の運営に携わらせていただいたことは、私にとって幸いであったと感謝しております。

肺線維症をめぐる過去 25 年の俯瞰

貫和敏博

東北大学名誉教授

はじめに

医学研究は常に疾患に悩む病人がいて、これに対する治療を暗中模索するところから始まる。つい70年前まで、日本には結核が蔓延していた。その治療は、ストレプトマイシン臨床試験から始まったが、国立東京病院、砂原茂一先生の「ただしい治療あやしい治療」には結核治療の暗中模索の状況がよく記されている。なぜ暗中模索なのか？

2018年ノーベル医学生理学賞受賞の本庶佑先生が、2019年4月の講演で「ライフサイエンスの知識において、人類が知っているのは全体の1000分の1、あるいは1万分の1に過ぎない」と述べたと報道されている。まったくの同感である。

肺線維症という不可解な病態研究は、20世紀後半に立ち上がった。「岡本敏記念肺線維症研究基金」開始の1993年以降25年間は、暗中模索する世界各国の研究が一本化の方向に向かい、一方でいまだ発症機序が不明ながらも、二重盲検臨床試験でようやく進行抑制効果を示す薬剤の臨床開発に成功した。新しい段階に入った時代であるとも言える。本小文は、こうした点を俯瞰することにする（図）。

厚生省難治性疾患班研究の先見性

日本の結核蔓延が、新規治療薬、公衆衛生体制、医療保険体制の整備で制圧され始めた1960年代、スモン (subacute myelo-optico-neuropathy : SMON) という奇病が広がり、結局キノホルム薬害と同定された。これが契機となり、特定疾患研究と多施設共

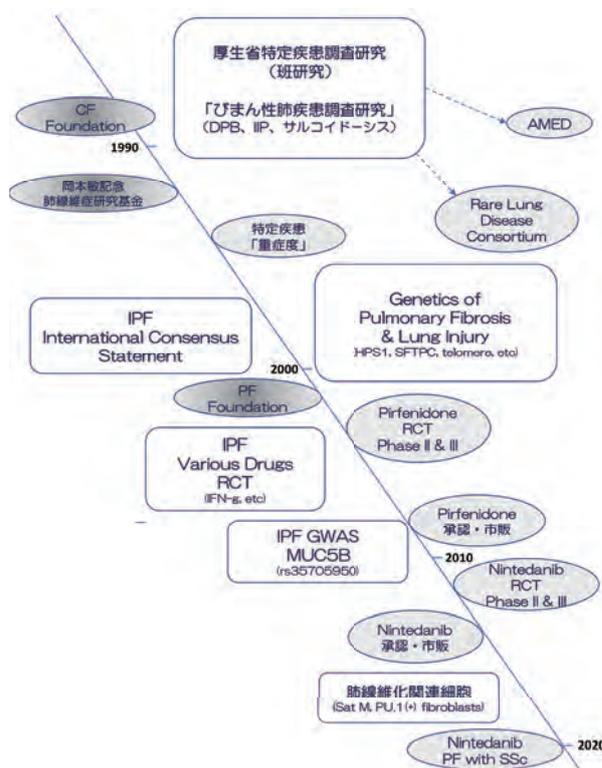


図 肺線維症をめぐる過去 25 年の俯瞰

岡本敏記念肺線維症研究基金の始まった1993年からの25年間は、国際的研究の一本化、多数の臨床試験の開始、肺線維症・肺損傷関連遺伝子同定、抗線維化薬承認・市販、肺線維症 GWAS 解析等、20世紀後半の蓄積を踏まえ、新たな段階に入った時代である。

同研究（班研究）体制が始まり、呼吸器として「びまん性肺疾患調査研究班」が活動した。びまん性汎細気管支炎 (DPB)、特発性間質性肺炎 (IIPs)、サルコイドーシスなどが対象疾患で、病理診断の確立を基礎に患者登録がなされ、DPBにはマクロライド薬剤の効果が確認された。

1990年代半ば、増加する医療費補助患者への対

応として、厚生省は各特定疾患に重症度設定を求めた。これは増大する財政上の背景が現実にはあったが、一方、慢性進行性疾患の多い難治性疾患の薬剤臨床開発においては、臨床試験患者登録のため、適切な効果判定が可能な重症度グループを設定するという、世界にはなかった考え方を生み出し、後述する抗線維化薬 Pirfenidone の臨床開発を成功に導いた。

この特定疾患調査研究班の研究方式は、患者数の少ない難治性疾患の prototype として、現在の厚生労働省難病研究や、治療薬開発研究として日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development : AMED) 研究費に引き継がれている。一方米国においても希少疾患研究の1つとして Rare Lung Diseases Consortium (RLDC) という患者・研究者の体制が NIH 研究費のもとに生まれ、呼吸器希少疾患治療薬開発への強力な研究ドライブとなっている。

20世紀後半の日本における研究体制には、このように大きな先見性があった。しかし一方、米国では、白人の遺伝性難病 cystic fibrosis (CF) 研究は CF Foundation という民間の患者・家族団体が寄付金を集め、研究支援を行い、大きな成果をあげている。また2000年以降、米国 Pulmonary Fibrosis Foundation では、新規臨床試験のニュースを Web で広報している。逆に日本では、岡本殿の研究基金は稀な、貴重な存在である。こうした米国同様の公的ではない研究支援システムの構築が、日本においてはなお課題でもある。

国際的共通認識形成へ

20世紀後半、世界各地で始まった肺線維症研究は、しかしその診断名すら統一されていなかった。日本では idiopathic interstitial pneumonia (IIP)、米国では idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)、英国では cryptogenic pulmonary alveolitis (CPA) と

呼ばれていた。1990年代後半より国際的共通認識形成への動きが始まり、2000年に Idiopathic pulmonary fibrosis : diagnosis and treatment. International consensus statement¹⁾ としてまとめられ、現在に至るまで定期的アップデートが続いている。

治療薬臨床開発が、この肺線維症臨床診断の共通認識で、患者登録が促進された面は大きい。しかし、臨床像、病理像、放射線画像等の議論を経る診断形成は複雑であり、IPF以外の線維化肺への臨床試験が、逆に遅れ気味の状況である。おそらく求められるのは、形態ではない物質論・遺伝子発現を基礎とする診断であり、cryo-biopsyによる病理学的 scRNA seq (single cell RNA sequence : スライド上の単細胞での全発現遺伝子解析) へと移行するものと予想される。

肺線維化病態への関連遺伝子研究の始まり

前述した通り、肺の線維化はいかなる病態、遺伝子異常を背景として発症するのだろうか？ この面では遺伝子クローニング技術の進歩を踏まえ、1996年初めて関連遺伝子が同定された。Hermansky-Pudlack 症候群 (albinism, 血小板機能異常, 線維化肺) の原因遺伝子 HPS1 である。本異常が集積するプエルトリコ症例、また日本人症例などより同定された²⁾。HPS1 の機能は細胞内小器官 (melanosome, lysosome 等) 形成に関与する adaptor 蛋白で BLOC (biogenesis of lysosome-related organelles complex) -3, 同-4, 同-5 などの複合体を形成する。

次いで20世紀に入り見出されたのが、II型肺胞上皮細胞で発現量の多いサーファクタント蛋白 C (SFTPC) 遺伝子の異常である。最初の家系症例は exon-intron 接合部異常³⁾で、異常蛋白が細胞内に蓄積し ER ストレスを惹起する。家系内の病状は小児期の肺障害から、慢性の肺線維症まで認めた。肺サーファクタント分泌異常に関与するものとしては、小児肺障害を来す SFTPB 遺伝子異常、ABCA3

遺伝子異常も報告された。

次いで染色体末端のテロメアの異常に関する telomere shortening syndrome を家族性に来すものとして h-Tert (telomere reverse transcriptase) 遺伝子変異や、関与する RNA の変異が報告された⁴⁾。現在米国 NCBI の online Mendelian inheritance in man (OMIM) の Tert の項には、Dyskeratosis Congenita (telomerase 形成蛋白の一員である dyskerin 変異、皮膚疹と肺障害) と並んでテロメア関連性肺線維症と記載されている。hTert の異常は、Pirfenidone 臨床試験に参加した日本人患者の single nucleotide polymorphism (SNP) としても見出されている⁵⁾。

積極的臨床試験開発展開と治療薬承認

21 世紀に入ってから 15 年間は、IPF 診断の国際的コンセンサスを受け、積極的な臨床試験が多数実施された。Interferon- γ 1b から始まり、20 種類近くの薬剤の臨床試験がなされ、現在、Pirfenidone と Nintedanib が肺線維症進行抑制効果で承認されている。2004 年より始まった Pirfenidone 臨床試験は、2008 年日本で承認、2011 年 EU で承認、2014 年米国で承認と、日本発で西回りに世界で最初に承認された抗肺線維化薬である⁶⁾。Nintedanib は 2011 年から始まった第Ⅲ相国際臨床試験を受け、2014 年には EU、米国、2015 年には日本でも承認された⁷⁾。それでは他の薬剤は効果がなかったといえるのか？

Pirfenidone の第Ⅱ、Ⅲ相臨床試験の現場を経験した研究者として、暗中模索の中にも製薬会社担当者の臨床開発への熱意の重要性も記しておきたい。こうした点は、型どおりの患者登録を中心とする抗菌薬や抗癌薬開発とは異なる「何か」がある。Pirfenidone に関しては、臨床開発試験担当としてほぼ素人だった塩野義製薬、白井、五十嵐氏の熱い想いがあった。日刊薬業の記事に Pirfenidone の可能性を見出したのは白井氏であった。現実的臨床試

験計画として、1 年 52 週の投与観察期間に有意差を示すため、重症度Ⅱ・Ⅲ度患者を登録対象にと提案したのは五十嵐氏であった。さらに第Ⅲ相試験では primary endpoint である SpO₂ 変化を、under blind で FVC 変化に変更することも決断した。一方の Nintedanib においては、Boehringer-Ingelheim 社が本来抗癌薬として開発中の tri-kinase inhibitor を、肺線維症での効果を予想して、前臨床動物実験を経て、第Ⅱ、Ⅲ相国際臨床試験に進め、承認市販を達成した。この発想の転換を称え、研究グループは Prix Galien Greece 賞を受けている。これらはセレディピティともいえる展開で、抗線維化薬開発成功の逸話として記しておきたい。

一般肺線維症に関与する遺伝子探索

先に遺伝性肺障害・線維化関連遺伝子の同定を述べた。しかし多数例の SNP 解析から一般の肺線維症発症に関与する遺伝子を探索するのは、重要な研究ステップである。

肺線維症とともに肺癌を研究対象とした筆者は、2010 年前後に同じ肺腺癌という病理像を示しながら、実際には EGFR 変異や EML4-ALK 染色体転座などが背景にあり、しかも欧米白人とアジア人では EGFR 変異の頻度も大きく異なるという事実に驚いた。こうした遺伝子変異を基礎に治療を決定するプレジジョン・メディスンが始まっている。

肺線維症においては、Schwartz DA が家族性肺線維症を登録し、患者 DNA 検体の SNP 解析から、欧米白人ではムチン遺伝子 MUC5B のプロモーター領域 SNP (rs35705950) が最も重要であると報告している⁸⁾。さらに関節リウマチ随伴性肺線維症でもこの SNP は肺線維化に有意である⁹⁾。しかし最近の 4,000 人前後を対照とした詳細調査では、rs35705950 は欧米白人では多く、アジア人ではその 1/10 であり¹⁰⁾、アジア人肺線維症に最も関与する遺伝子は何か、はなお課題である。

次への展開を覗かせる最近の研究

1) 臓器線維化に関与する細胞の同定

現時点でも肺線維症発症機序はなお不明である。遺伝子変異検索とともに、関与する細胞にも関心が集まっている。そもそもⅡ型肺胞上皮細胞のERストレスによる細胞死過程が線維化に結び付くと考えられている。一方、組織マクロファージは、自身が特異分化し線維化を促進する、SatM細胞が報告された¹¹⁾。また、線維芽細胞自体もPU.1遺伝子が関与して線維症特異な遺伝子発現に変化することも最近報告されている¹²⁾。さらにILC2 (type2 innate lymphoid cell) 機能の遺伝子改変マウスにIPF類似モデル作成もなされている。こうした細胞に着目した研究展開は、従来ないものであり、今後sc RNA seq等の組み合わせで注目される。

2) いまだに不明な線維化抑制機序

Pirfenidone, Nintedanibが線維化抑制効果を示して10年を経た。しかしいまだにその機序の詳細が不明である。膠原病の強皮症(SSc)随伴性肺線維症に対しても、Nintedanibは線維化抑制効果を示した¹³⁾。すなわち作用機序の解明は、周辺の肺線維症や他臓器線維症への適用拡大と新規創薬の可能性がある。

3) 治療開始時期はいつか? そのエビデンスは?

現在は胸部CT検査で、肺の線維化は初期から捕捉できる¹⁴⁾。もちろん肺機能低下や、自覚症状発現以前である。では、こうした初期から線維化抑制剤服用するエビデンスの確立は、いかに臨床研究すればいいのか? 一方で加齢に伴う認知症への創薬臨床開発が難渋する中、慢性進行性疾患の早期治療に関しては、共通する課題が多いと予想する。

おわりに

「岡本敏記念肺線維症研究基金」開始から25年を経、この間の肺線維症治療研究を俯瞰した。米国には寄付を基盤とする難治疾患への患者・家族の財団が数多く存在するが、日本ではなお将来の課題である点は文中にも述べた。患者・家族・医師・研究者が一体となつての治療推進は大きな可能性を孕む。そうした面から、岡本敏殿のご遺志、ご家族様の長期の研究御支援に心より敬意を表するものである。

文献

- 1) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 646-64.
- 2) Oh J, et al. Positional cloning of a gene for Hermansky-Pudlak syndrome, a disorder of cytoplasmic organelles. Nat Genet. 1996; 14: 300-6.
- 3) Noguee LM, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. N Engl J Med. 2001; 344: 573-9.
- 4) Armanios MY, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2007; 356: 1317-26.
- 5) Mushiroda T, et al. A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. J Med Genet. 2008; 45: 654-6
- 6) Taniguchi H, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2010; 35: 821-9.
- 7) Richeldi L, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014; 370: 2071-82.
- 8) Seibold MA, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2011; 364: 1503-12.
- 9) Juge PA, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2018; 379: 2209-19.
- 10) Moore C, et al. Resequencing study confirms host defense and cell senescence gene variants contribute to the risk of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Apr 29. doi: 10.1164.
- 11) Satoh T, et al. Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis. Nature. 2017; 541: 96-101.
- 12) Wohlfahrt T, et al. PU.1 controls fibroblast polarization and tissue fibrosis. Nature. 2019; 566: 344-9.
- 13) Distler O, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. N Engl J Med. 2019 May 20. doi: 10.1056.
- 14) Araki T, et al. Development and progression of interstitial lung abnormalities in the framingham heart study. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 194: 1514-22.

公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」受賞者一覧

受賞回	年度	受賞者	受賞時所属	研究課題
1	H5	本間行彦	北海道大学医学部保健診療所	特発性間質性肺炎の形態学的多様性と成因に関する研究
2	H6	長井苑子	京都大学胸部疾患研究所	特発性肺線維症における肺傷害・線維化に関する病態の検討
3	H7	河端美則	結核予防会結核研究所病理学研究科	特発性間質性肺炎、慢性型での初期病変の検討とその追跡調査
4	H8	福田 悠	日本医科大学第一病理学教室	肺線維症における細胞外基質の変化と増殖因子、マトリックスプロテアーゼの役割
5	H9	中村敏一	大阪大学医学部バイオメディカル教育研究センター	特発性間質性肺炎における肺線維化関連遺伝子 HPS-1 の役割
		吉澤靖之	東京医科歯科大学医学部内科学	肺線維化プロセスにおけるサイカネンネットワーク
6	H10	河野修興	愛媛大学医学部第二内科	特発性間質性肺炎のステロイドパルス療法における血清 KL-6 値モニタリングの臨床的意義に関する研究
		石岡伸一	広島大学医学部内科第二講座	特発性間質性肺炎の分子生物学的病態解析に基づく治療法の開発研究
7	H11	大塚義紀	北海道大学医学部附属病院第一内科	マウスのシリカ肺線維症モデルにおける線維化高感受性遺伝子の研究
		本間 栄	虎の門病院	間質性肺炎における可溶性 IL-2 受容体の臨床病理学的意義に関する研究
8	H12	吾妻安良太	日本医科大学内科学第四	マクロライド系化合物によるプレオマイシン誘発肺線維症抑制作用機序に関する研究
		海老名雅仁	東北大学加齢医学研究所呼吸器内科学分野	チュプリン結合物 AC-7700 による肺の線維化抑制効果と治療応用の検討
9	H13	白澤卓二	東京都老人総合研究所分子遺伝	肺線維症における発症感受性要因としての酸化ストレス抵抗性
		坂谷光則	国立療養所近畿中央病院	特発性間質性肺炎の炎症像と線維化像に関する画像、病理学的解析
10	H14	林 清二	国立療養所近畿中央病院	肝癌由来増殖因子 (HDGF) の肺上皮細胞増殖作用の研究
		山口哲生	JR 東京総合病院呼吸器内科	特発性肺線維症の悪化に関与する因子の検討
11	H15	菅 守隆	熊本大学大学院医学薬学研究部呼吸器病態学分野	肺線維化病態におけるカベオラ・カベオリンの関与と治療応用への基礎的臨床的研究
		滝澤 始	東京大学医学部附属病院呼吸器内科	肺線維化における線維芽細胞の増殖・分化とアポトーシスの制御機構
12	H16	上甲 剛	大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学講座	CT 像に対する画像解析による原因不明の間質性肺炎の識別と病勢評価
		桑野和善	九州大学大学院医学研究院臨床医学部門内科学講座呼吸器内科学分野	肺線維症に対する可溶性 TGF-beta receptor II と骨髄幹細胞を用いた組織保護・再生療法の研究
13	H17	萩原弘一	埼玉医科大学呼吸器内科	Homozygosity fingerprinting 法による特発性肺線維症感受性遺伝子の検索
		小西一央	東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野	特発性肺線維症における血管新生抑制因子関連遺伝子群の病態への影響
14	H18	黒須克志	千葉大学医学部大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学講座	特発性肺線維症急性増悪における肺上皮アポトーシス関連抗原の免疫学的機序に関する検討
		杉山幸比古	自治医科大学呼吸器内科	間質性肺炎の病態研究
		瀬戸口靖弘	東京医科大学内科学第一講座	間質性肺炎の発症におけるサーファクタント産生異常の関連性と治療法開発の検討
15	H19	乾 直輝	浜松医科大学臨床薬理学講座	特発性肺線維症における血管内皮障害の検討
		田島俊児	新潟大学医歯学総合病院第二内科	ベザフィブラート、ホスホリパーゼ A2 阻害薬、 $\alpha V \beta 3$ integrin antagonist によるプレオマイシン肺線維症モデルの抑制効果の検討
		宮崎泰成	東京医科歯科大学呼吸器内科	慢性過敏性肺炎における急性増悪の病態解明
16	H20	伊藤功朗	京都大学医学部附属病院呼吸器内科	高分解能 CT のコンピュータ自動解析法を用いた特発性肺線維症と非特異型間質性肺炎の鑑別方法の開発
		別役智子	北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野	肺線維症における再生上皮の意義
		杉浦久敏	和歌山県立医科大学内科学第三講座	肺線維症における肺線維芽細胞の表現型の差異と急性増悪に対する基礎的検討

受賞回	年度	受賞者	受賞時所属	研究課題
17	H21	星野友昭	久留米大学医学部内科学講座呼吸器神経膠原病内科部門	間質性肺炎の診療法の開発及び治療に関する基盤的研究
		高田俊範	新潟大学大学院医歯学総合研究科(第2内科)医歯学系	特発性間質性肺炎は本当に原因不明の間質性肺炎か?—定量的元素分析を用いた解析—
		服部 登	広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子内科学	Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) を標的とした肺線維症治療法の開発
18	H22	石井幸雄	筑波大学大学院人間総合科学研究科	Keap1 分子を標的とした肺線維症に対する新規治療法の開発
		武田吉人	大阪大学呼吸器免疫アレルギー内科	肺線維症における tetraspanins (CD9, CD81, CD151) の機能解析と治療応用 CD9, CD81, CD151 Knockout mouse を用いた解析
		西脇 徹	東京大学大学院医学系研究科分子予防医学	肺線維症病態において肺固有組織幹細胞に自律的再生誘導を促す間葉系幹細胞分泌因子の同定
19	H23	柳 重久	宮崎大学医学部内科学講座	肺線維症・上皮間葉転換を制御するマイクロ RNA の探索と新規治療法の構築に関する研究
		横崎恭之	広島大学保健管理センター	重合したオステオポンチンが助長する肺障害と線維化形成—重合不能オステオポンチン発現マウスによる解析—
		鈴木朋子	埼玉医科大学呼吸器内科	PAR-2 制御における IPF 急性増悪新規治療法の探求
20	H24	坂東政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門	肺線維化の病態や臨床経過における Torque Teno ウイルスの関与に関する研究
		高橋史行	順天堂大学医学部呼吸器内科	上皮間葉転換 (EMT) を標的とした新規の特発性肺線維症治療薬の開発
		田坂定智	慶應義塾大学医学部内科学教室(呼吸器内科)	肺線維症における肺胞マクロファージ表現型の意義と治療応用の可能性
21	H25	近藤康博	公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	特発性肺線維症の自然史および加速悪化例の臨床・画像・病理学的特徴を検討する
		谷野功典	福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座	肺の線維化における basic FGF の役割についての検討
		太田洋充	埼玉医科大学呼吸器内科	日本人の急性肺障害の解析により原因遺伝子の候補として同定された "MUC4" の分子細胞学的機序の解析
22	H26	荒屋 潤	東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科	マイトファージが規定する細胞運命の特発性肺線維症病態における役割
		前野敏孝	群馬大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科	特発性肺線維症における脂肪酸分画の変化と病態への関与
		西岡安彦	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学分野	肺線維症における fibrocyte の増殖因子シグナル研究と診断・治療への展開
23	H27	永野達也	神戸大学大学院医学研究科内科学講座呼吸器内科学分野	肺線維症におけるホスホリパーゼ C ϵ の役割
		小林 哲	三重大学医学部附属病院呼吸器内科	RNA 干渉法を用いた、肺線維症に対する新規治療薬開発の研究
		森山寛史	新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座 呼吸器・感染症内科学分野	特発性間質性肺炎の線維化形成に関わる元素—特に鉄との関係—についての解析
24	H28	水村賢司	日本大学医学部内科学系呼吸器内科学分野	肺線維症病態形成におけるネクロプトーシスの役割の解明とその臨床応用の検討
		大久保仁嗣	名古屋市立大学大学院呼吸器・免疫アレルギー内科	間質性肺炎における 3 次元 CT 構築画像と病理組織型の比較研究
25	H29	大河内真也	東北大学大学院医学系研究科産業医学分野	間葉系幹細胞由来液性因子による肺線維化抑制機序の研究
		小倉高志	神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科	びまん性肺疾患に対する経気管支鏡下クライオバイオプシーの臨床応用の検討
26	H30	鈴木拓見	自治医科大学呼吸器内科	剥離性間質性肺炎 (DIP) の病態解析と治療法の開発
		神尾孝一郎	日本医科大学武蔵小杉病院呼吸器内科	肺線維化病態における microRNA を用いた mTORC2- 制御性 T 細胞経路の制御に関する研究
27	R1	榎本泰典	理化学研究所生命機能科学研究センター呼吸器形成研究チーム / 浜松医科大学再生・感染病理学講座	肺胞オルガノイド技術を用いた、肺線維症における上皮細胞老化の意義と新規薬剤の探索
		阪本考司	名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科	特発性肺線維症の形成に寄与する特殊な細胞集団の探索—1 細胞レベルにおける長鎖ノンコーディング RNA の発現に注目して—

第2回, 平成6 (1994) 年度

特発性肺線維症における 肺傷害・線維化に関する病態の検討

長井苑子

公益財団法人京都健康管理研究会・中央診療所

この賞を第2回目にいただくことができたのは、今から思えば、本当に驚くべきことのようにも思える。1990年代半ばというと今から思うと歴史的過去になる。

当時は、特発性肺線維症の病理像をめぐる、病態をめぐる、活発な討論が行われていた時期だった。京都大学呼吸器内科の間質性肺疾患グループは臨床画像病理診断症例にもとづく研究発表をしていた。私は、気管支肺胞洗浄液細胞を用いた病態研究と臨床研究をめざしていた。しかし、特発性肺線維症の病理組織所見がUIPであり、この病態は通常の炎症病態ではなく、それを反映して気管支肺胞洗浄液中のリンパ球増加がみられないことに着目して、この疾患は線維増殖性疾患として、いわば悪性疾患にも擬せられる特徴があるのではないかと意識しての研究姿勢であったかと記憶している。

臨床の現場では、この疾患にステロイドの標準量治療をすると減量中に急性悪化の頻度も高いことを認識し、われわれは、ステロイドは対症的治療量にとどめ、在宅酸素療法導入と生活へのアドバイスを中心に病棟、外来活動をしていた。病理組織所見にもとづく鑑別診断に、線維化の質、リンパ球の増加の有無、線維芽細胞の収縮能、サイトカインと抑制物質とのバランスの乱れ、線維化領域にアポトーシ

スがみられるかなど、研究課題を抱えての日々を懐かしく思い出す。

京都では、人口移動が少なく、健診発見例から患者として長期の経過を追跡可能な土地柄もあってか、われわれは、疾患の長期経過を知り、その臨床経過の幅を認識することが大切であることを教えられ続けてきた。この中で、特発性肺線維症の病理組織像には炎症の過程が、病気の初期から進展期まで不変であることも認識して、慢性型間質性肺炎の中でも、特発性肺線維症は特別な病態を背景にもつこと、その鑑別診断の中から当時、分類不可能な間質性肺炎 nonclassifiable interstitial pneumonia (NCIP) との用語で新しい疾患概念を見出したかもしれないという時期だった。英語論文を投稿し、非特異的間質性肺炎 nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) との用語を提案した Kaztenstein 先生（米国の病理学者）から、用語を NSIP に変えない限り受理しないとコメントされ、NSIP も暫定的疾患概念で、その臨床画像病理像は NCIP とも類似していたために、ともかくも報告することが重要として NCIP を NSIP として投稿したのだった。医局で顕微鏡をおいての臨床画像病理的カンファレンスを土台に、この受賞の機会をいただけたことを、ただ懐かしいだけではない、京都グループのひとつの記念碑とも思っている。

第3回, 平成7 (1995) 年度

特発性間質性肺炎, 慢性型での初期病変の検討と その追跡調査

河端美則

埼玉県立循環器呼吸器病センター病理診断科

本基金の研究費をいただき研究できたことを大変嬉しく思っている。私が特発性間質性肺炎に興味を抱いたのは1974年に結核研究所に所属して以来である。当時、特発性間質性肺炎は主に慢性型（現在は特発性肺線維症）と急性型（現在は急性間質性肺炎）に分けられていた。古くから後者が継時的に進展して前者に至ると考えられていた。肺癌の肺葉切除例を検討する過程でさまざまな拡がりの慢性型を経験した。慢性型の基本的な病理所見は、肋骨横隔膜縁を中心に、下葉肺底部の胸膜直下肺に平滑筋増殖を高率に伴う陳旧性線維化とそれに接する幼若な壁在型器質化の存在である。検討過程で慢性型は急性型の進展でなく、初期慢性型からの緩徐な進展と推測した。私の恩師である故CB Carrington先生も同様の見解を表明している(Carrington CB, et al. *New Engl J Med.* 1978; 298: 801-9)。慢性型を拡がりから、顕微鏡的、限局性（肉眼で確認できるが胸膜直下肺1cm以内の幅）、ならびに疾患としての拡がりを有するびまん性と3大別した。拡がり別に肺癌術後の急性増悪の頻度を検討した。術後急性増悪は拡がりとは比例して増加することを確認した。これらは、時期の差で、同一のスペクトラムの範囲と判断した。

肺葉切除で発見される年齢を検討したが、必ずしも顕微鏡的が若い年齢で、びまん性が高齢との結果は得られなかった。その原因は明瞭でないが、肺癌葉切除例の年齢は60歳代以上が多いことと、加齢と

ともに顕微鏡的な拡がりの発症頻度が増加するためではないかと現在考えている。残念ながら40歳代から80歳代に至る広範な年齢層の剖検肺を検討することは施設の制約上できなかった。継時的な進展を術後の経過で観察しようと試みたが、残念ながら術後の再発死亡、急性増悪死亡、感染症での修飾のため、非術側肺底部の陰影出現からその進行を確認できなかった。ただ同僚の福島らは限局性の拡がり127例を平均4年間観察し、10例での進展を確認している（福島一雄, ほか. 限局性慢性間質性肺炎127例の予後. *日呼吸会誌.* 1999; 37: 177-82）。

ほか、外科的肺生検例や剖検例の検討の中で、①急性型と慢性型の中間に亜急性間質性肺炎と呼べる疾患群が存在すること、②急性増悪や急性型が、硝子膜形成で始まるとは限らずフィブリン析出と気腔内器質化を示す場合があること（器質化期は膜状器質化と閉塞型器質化）、前者は致命的で後者は救命可能な場合があること、現在の国際分類は急性型を区別せず使用しており問題であること、③慢性型の経過中に急性増悪のみでなく、亜急性間質性肺炎に該当する亜急性増悪を起こすことなどを解明してきた。私の臨床病理学的な検討は、主に肉眼所見と顕微鏡所見による病理診断ならびに胸部CTとの対比なる手段に止まっていた。しかし、まだ尽きせぬ真実がこのレベルでの臨床研究にも残されていると考えて、現在でもすこしずつ前進したい。

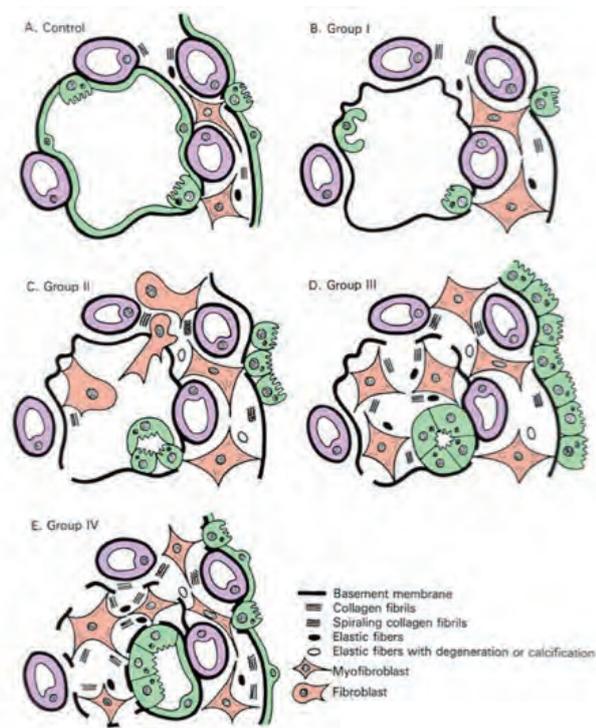
第4回、平成8（1996）年度

間質性肺炎の線維化の場は、肺胞腔内である

福田 悠

板橋中央総合病院病理診断科

平成8年に、当研究基金をいただいた。改めて、故岡本敏様、岡本不二子様にお礼を申し上げる。研究手法は光顕、電顕、免疫組織化学が中心で、動物実験、ヒトの間質性肺炎に共通して、線維化の場は間質ではなく肺胞腔内であることを明らかにした¹⁾⁻⁵⁾。図はパラコート肺の線維化過程で、傷害後に胎生肺類似の再生・修復がおこり、線維化は肺胞腔内に形成される¹⁾。



次に、治る間質性肺炎（IP）と治らないIPの違いは何かテーマとなった。治らない通常型IP（UIP）では、壁在型・閉塞型の腔内線維化が継続

して出現し、肺胞の消失と細気管支化（蜂巢肺）に至る。治る器質性肺炎（OP）では、線維化はポリープ型で、コラーゲン球となり消失する。その1つの病態として、OPでは、プロテアーゼ（MMP）>インヒビター（TIMP）、活性化MMPがみられ、UIPではその逆である⁵⁾。同様に、胎生期の肺胞形成過程で、活性化MMPsの増大がみられる⁶⁾。結論と展望として、治るIPでは、胎生期の肺胞形成過程を繰り返すが、治らないIPでは炎症の持続に加え、胎生期肺で発現する諸因子の何かに問題が生じている可能性が推測される。

6年前に大学を退職し、現在は市中病院で、病理学の原点である病理診断を専任としている。IPに関しては、臨床・画像・病的に特発性より薬物性疑いが多く、剖検では、直接死因としてのびまん性肺胞傷害（DAD）を多く経験し、やはり薬剤疑い例が含まれている。DADは、肺感染症よりも明らかに多く、その実体の把握と予防が現在の課題となっている。

文献

- 1) パラコート肺における肺胞構造改築 . Am J Pathol. 1985; 118: 452-75.
- 2) IP の肺胞腔内線維化 . Am J Pathol. 1986; 122: 443-61.
- 3) DAD の肺胞腔内線維化と肺胞構造改築 . Am J Pathol. 1987; 126: 171-82.
- 4) IPF 肺の早期腔内線維化とインテグリン . Hum Pathol. 1995; 26: 53-61.
- 5) UIP, OP の MMP-1,2,9 と TIMP-2. Lab Invest. 1998; 78: 687-98.
- 6) 胎生肺の MMPs と TIMP. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000; 279: L555-61.

第6回、平成10（1998）年度

研究基金への感謝を込めて

河野修興

広島都市学園大学

「岡本敏記念肺線維症研究基金」が終了するという報を残念に思うと同時に、運営されてきた関係者各位に感謝の気持ちをお伝えする。

受賞したのは、平成10年度第6回「特発性間質性肺炎のステロイドパルス療法における血清KL-6値モニタリングの臨床的意義に関する研究」だった。

KL-6は間質性肺炎・肺線維症の血清マーカーとして、昭和59（1984）年に発見した。まず、新規に樹立したマウス・モノクローナル抗体（KL-6抗体）が血液中の物質を検出することがわかった。その後の検討から間質性肺炎・肺線維症の血清マーカーとしてふさわしいと結論した。①多くの間質性肺炎において70～95%という高率に陽性を示したこと、②血清値の変動は疾患活動性と高い相関を示したこと、③間質性肺炎に対する陽性尤度比は50倍以上にもなったことなどからである。

血清検査KL-6は平成10（1998）年12月に厚生省から診断薬として認可され、平成11（1999）年6月に医療保険に収載、ヨーロッパ連合や中華人民共和国のFDAにも診断薬として認可されている。年間350万検体以上の測定がなされており、医師国家試験にも毎年のように出題されている。まさに開発者冥利に尽きる。主としてこの研究が評価されたのであろうが、平成23（2011）年度「科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞（開発部門）」を受賞、平成26（2014）年「第54回日本呼吸器学会会長」、「平成30年第115回日本内科学会会長」を勤めさせていただいた。

平成12（2000）年広島大学医学部内科学第二講座主任教授に選出され、平成18（2006）年広島大学医学部長、平成27（2015）年広島大学副学長、平成28（2016）年現職の広島都市学園大学学長に就任した。私の研究は、間質性肺炎やKL-6関係のテーマだけではなく、平成29（2017）年10月調べだが、医学研究論文610編（英文原著327編）、インパクト・ファクター1150、サイテーション・インデックス14,048、H-インデックス66になっている。思う存分研究と他の大学業務に励んだ。

私の研究は、特定の研究テーマに縛られることの少ない研究助成金によったものが大部分である。大変に感謝している。研究者にとって最低限必要な資質は、日本語力・英語力・論旨の展開力・既知の知識と新奇な仮説の区別に優れていることだが、私の研究理念は、第1に、前例のないNeuesの研究課題を選ぶ、第2に、ほかの研究者が実施している研究にはできるだけ手を出さないの2点である。物事を実行するには、ヒト・モノ・カネ・時間の4要素が必要だが、他人の研究を追っているようでは、自分の研究をする時間はなくなってしまう。それくらい、研究したい課題は膨大に存在するからである。一方で、研究資金があるということは常に重要なことである。その意味で、最後にもう一度、「岡本敏記念肺線維症研究基金」の関係諸氏に感謝する。

第7回, 平成11(1999)年

マウスのシリカ肺線維症モデルにおける 線維化高感受性遺伝子の研究

大塚義紀

労働者健康安全機構北海道中央労災病院内科

当時、私は本間行彦教授（現・北海道大学名誉教授）と棟方充講師（現・福島県立医科大学名誉教授）の指導の下、北海道大学第一内科の肺線維症グループに所属し、研究していた。現在の特発性肺線維症、以前は特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonia：IIP）とされ、原因を求めて多くの疫学調査が行われ、当グループの調査でもIIPの72%が粉じん吸入歴を有し、膠原病肺の32%に比較し有意に高率であることを報告した。また、別にも粉じん吸入の著しいじん肺健診受診者1,952名中26名（1.3%）に画像上IIP様の陰影を認めることを報告した。IIPの有病率が10万人対5人とされ、一般人口の有病率の2万倍以上の頻度をもつことになる。これらの知見から、粉じんがIIPの発症に関与する可能性、その発症に遺伝的感受性の違いが関与している可能性を考えて研究を開始した。その結果、活性酸素の一種であるオゾン感受性のC57/BL6マウスが非感受性のC3H/HeJマウスに比べてシリカに対しても線維化を起こしやすいこと、さらに気管支肺胞洗浄液で回収された細胞の浮遊液における線維化に関与するとされるTNF- α もC57/BL6マウスで急性期、亜急性期とも高値であることを報告した¹⁾。この研究に対して平成11年に賞をいただいた。

その後、8系統のマウスにてシリカ高感受性マウスと抵抗性マウスを調べ、その2系統を用いて交配させF2マウスを育て、肺線維化の定量とともにゲノムワイドに167のマーカータン遺伝子部位においてF2マウスのsingle nucleotide polymorphism（SNP）の解析を行い、線維化と連鎖する遺伝子の部位Quantitative Trait Loci（QTL）を解析する手法である。まず、8系統のマウスに同等にシリカ負荷を行い、C57/BL6マウスが高感受性、CBA/Jマウスが抵抗性マウスであることを見いだした。その後2系統を掛け合わせてF2マウスを育て、QTLを解析した。その結果、4番染色体に最も有意なQTLが存在し、3番染色体、18番染色体にも候補を示唆する部位が存在することを明らかにした。4番染色体には、候補遺伝子としてIPFの組織でも検出されているinsulin-like growth factor結合蛋白を含むいくつかの遺伝子が存在している²⁾。

現在じん肺診療中心の職場に勤務し、じん肺における間質性肺炎をCTにて検討している。

文献

- 1) Ohtsuka Y, et al. Increased susceptibility to silicosis and TNF-alpha production in C57/BL6J mice. Am J Respir Crit Care Med 1995; 6: 2144-9.
- 2) Ohtsuka Y, et al. Genetic linkage analysis of pulmonary fibrotic response to silica in mice. Eur Respir J 2006; 26: 1013-9.

第7回, 平成11(1999)年度

間質性肺炎における可溶性 IL-2 受容体の 臨床病理学的意義に関する研究

本間 栄

東邦大学医学部びまん性肺疾患研究先端統合講座

小生は1979年に順天堂大学卒業後、同大学院（病理学専攻）、呼吸器内科、虎の門病院呼吸器科、東邦大学呼吸器内科を経て、2019年より現在の講座を設立致した。その間、厚労省難治性疾患等政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班ならびにAMED難治性疾患実用化研究事業「びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究」班の班長を拝命し、それまで長年温めていた研究テーマを全国の俊秀を集めて存分に勉強させていただいた。

研究面では、主にびまん性肺疾患（間質性肺炎、肺傷害、細気管支炎など）に関する研究を形態学との関連において発展させてきた。特に、間質性肺炎に関しては、大学院時代に膠原病合併間質性肺炎を特発性間質性肺炎と比較し、その相違点を病理組織学的に明らかにし、その後、間質性肺炎組織の肺末梢気腔の諸細胞において肺線維化に関与するサイトカイン（PDGF, IGF-I）の発現様式、高率に合併する肺癌の発生機序、間質性肺炎の組織像と治療反応性、予後の関連性、間質性肺炎の治療におけるシクロスポリン（CsA）の有用性を明らかにした¹⁾。1997～1999年の3年間で、これらの研究の基礎となった「びまん性間質性肺炎における血清soluble interleukin-2 receptor（sIL-2 R）値測定の意義」を検討し、本研究基金を受賞させていただき、その後の研究活動の原動力になったこと、改めて心より感謝申し上げる。その検討要旨は呼吸器疾患患者123例および健常者7例を対象とし血清sIL-2 R値と疾患特異性の有無、

間質性肺炎の活動度、治療反応性および血清LDH値との関連性、さらに間質性肺炎末梢肺組織におけるCD 25（IL-2R）陽性リンパ球の発現率を検討した。呼吸器疾患と血清sIL-2 R値（U/ml）の関連は膠原病に伴う間質性肺炎（IP-CVD）38例：619 ± 395 U/ml、特発性間質性肺炎（IIP）26例：579 ± 350 U/ml、分類困難な間質性肺炎14例：473 ± 191 U/ml、薬剤性肺炎4例：1058 ± 642 U/ml、過敏性肺炎3例：757 ± 289 U/ml、その他の呼吸器疾患38例：946 ± 963 U/mlでそれぞれの疾患において健常者7例：164 ± 62 U/mlに比し有意に高値であったが疾患特異性はなかった。IP-CVD、IIPの2群における活動度との比較では活動期（IP-CVD 9例：1170 ± 391 U/ml、IIP 7例：984 ± 448 U/ml）、非活動期（IP-CVD 29例：448 ± 187 U/ml、IIP 19例：430 ± 126 U/ml）と2群ともに非活動期に比し活動期で有意に高値で、さらに活動期症例の治療反応性と経時的相関を認めた。また、間質性肺炎の活動期、非活動期それぞれにおける血清sIL-2 R値と血清LDH値との相関はなかった。以上より血清sIL-2 R値はIP-CVDおよびIIPの活動度および治療、予後の指標として有用であった。なお、間質性肺炎活動期症例の末梢肺組織におけるCD 25（IL-2R）陽性リンパ球の発現率は低く、陽性マクロファージが多かった²⁾。

文献

- 1) Homma S, et al. Cyclosporin treatment in corticosteroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. Intern Med. 2005; 44: 1144-50.
- 2) 本間 栄, ほか. びまん性間質性肺炎における血清 Soluble Interleukin-2 Receptor 値測定の意義. 呼吸. 2001; 20: 308-13.

第8回, 平成12(2000)年度

マクロライド系化合物によるブレオマイシン誘発肺線維症 抑制作用機序に関する研究

吾妻安良太

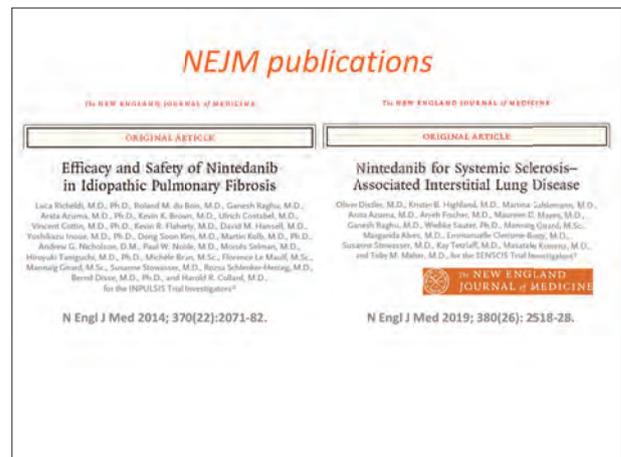
日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野, 武蔵小杉病院

受賞の記憶は難病の肺線維症が、まだそれほど治療薬の開発で話題が沸騰する前の新世紀の幕開けの頃だった。臨床ではどのタイプが予後不良か、分類学に終始していた頃である。恩師の工藤翔二先生が慢性気道炎症のDPBにマクロライドが奏功したことを報告したのを最も間近で見ていた自分が、そのメカニズムに好中球炎症が軸となっていることを応用して、肺線維症にも共通の機序が病態の悪化に繋がるとの仮説に基づいた研究成果だった。

後に肺線維症は老化と関わる因子に、興味の矛先は変わったが、喫煙などの肺障害因子は活性酸素の消去能力とも表裏一体であることにも発展し、自分の理解ではマクロライド系薬剤が病態の軽減作用を有する物質と評価した、重要な研究だった。

時を同じくして肺線維症の中でも最も予後不良の特発性肺線維症 (IPF) の治療薬開発が盛んになった。2000年初頭は、多くの病態研究がヒトへの医薬品開発意欲を駆り立てた時期でもあった。2008年のPirfenidone, 2015年のNintedanibは、IPFの治療薬として現在広く使われる抗線維化薬だが、前例のない有効性/安全性の評価を探索し、開発を進めた。一方, common diseasesに追従し, ガイドラインの策定も初めて想起された領域でもあった。国内, 国際ガイドラインの策定に関わることになったのは, その導線となった本研究基金の研究課題を礎に, 20余年にわたる研究継続の成果が実ったことと連動している。

2019年のATS2019(Dallas)では、IPFの治療薬であるNintedanibが「強皮症の間質性肺疾患」にも有効性が証明されたことを発表し、論文化した(図)。このことは基礎疾患の概念を超えて、間質性肺炎・肺線維症に共通の病態があることを物語っている。国際ガイドライン会議では、常日頃の討論のなかで、区別の前に「共通病態での再編」を訴え、議論を進めてきた。医師は病と闘うヒトの未来を開いてこそ評価に値すると信じている。



本研究基金が次世代の研究者を育てるきっかけとなることを祈念してやまない。

第8回、平成12(2000)年度

研究課題：チュブリン結合物 AC-7700 による 肺の線維化抑制効果と治療応用の検討

海老名雅仁

東北医科薬科大学医学部内科学第一 (呼吸器内科)

平成12年といえば西暦2000年。その4年前に NIH/NCIから帰国して得た科研費の課題は「癌抑止遺伝子 p53 下流の遺伝子群の探索」であり、対がん協会黒川基金の課題は「遺伝子変異から探る肺癌組織内癌細胞形態の不均一性の機序」だった。1997年公開の“Independence Day”を観てその圧倒的強大な宇宙戦艦から繰り出される多数のミサイルに、生体内における癌の免疫防御をリアルに実感したことも懐かしい。その頃貫和敏博教授に呼び出されて、人手不足の「間質性肺炎」の、特にその血管系を、との研究課題を告げられて以降が私のライフワークとなった。ちょうど癌の血管新生機序が盛んに研究され始めた頃で、腫瘍血管の特殊性を研究していた鈴木磨朗教授の教室の先生方にも意見をうかがっていたりした。

幸いにも病理的に特発性肺線維症患者肺に肺胞毛細血管の増殖していることを見出して、病理の高橋徹教授に教え込まれた組織形態計測や3次元構築を駆使して検証した。ところが投稿前に UCLA の免疫学の権威である Strieter 教授のグループから真逆の研究報告が出されてしまった。結局私の説に再現性を示されたが、2004年に AJRCCM に掲載されるまでもがいていた。当然ながら、増殖している毛細血管は肺の線維化にとって原因か、結果か、という問題を解く必要から、マウスブレオマイシン肺の残虐

さに無神経になりつつも、上述のご縁から、当時抗癌薬として発売前の血管新生阻害薬と、本研究課題にあるチュブリン結合物 AC-7700 という南アフリカの灌木から抽出された血流阻害作用をもつ物質を手に入れた。先に製薬会社との宣誓書を取り交わして得た血管新生阻害薬を投与してみたところ、マウスブレオマイシン肺の線維化は増悪し、その60%が衰弱死して驚き怪しんだ。再確認するつもりでこの血流阻害作用薬の研究に取り組んだがまったく同じような結果で、血管新生阻害作用も血流阻害作用も、ブレオマイシン肺には線維化を亢進させ衰弱させた。もちろんブレオマイシン肺は IPF/UIP とは異なって急性肺障害モデルであり、肺胞壁が線維化して血管が減少する f-NSIP に類似する。これらの結果から、IPF 患者肺にみる肺胞毛細血管の増殖は、徐々に低酸素状態にさらされた線維化肺における生体の進化過程ではないのか。また逆に、f-NSIP は急激に線維化が亢進して生体に対応できなかった病態ではないか、と考えた。肺障害モデルとしてのブレオマイシン肺における毛細血管内皮細胞からの線維芽細胞への transition, EMT は f-NSIP であって UIP ではない。誰も言わないそんなことを今でも信じているが、昨今の基礎研究への誹謗を聞くにつれ、多様な基礎研究を楽しめた最後の世代かもしれないと思う。

第9回, 平成13(2001)年度

特発性間質性肺炎の炎症像と線維化像に関する 画像, 病理学的解析

坂谷光則

逝去, 国立療養所近畿中央病院 (現・近畿中央呼吸器センター)

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター (当時, 国立療養所近畿中央病院) は間質性肺炎を含む呼吸器専門病院として多くの患者の診療と臨床研究を行っていた。坂谷光則 (逝去) は, 井上義一 (呼吸不全研究部長), 審良正則 (放射線科), 山本 暁 (逝去), 北市正則 (検査科病理) と共に, 近畿中央胸部疾患センター中央病院の間質性肺疾患チームとして, びまん性肺疾患の臨床画像病理研究を積極的に行ってきた。本受賞に至る, 特発性間質性肺炎(IIPs)の画像病理の炎症像と線維化像, その治療効果, 予後の臨床経過に関する一連の研究の成果を文献に記載する。これらの業績はその後の2002年のIIPs国際分類 (Am J Respir Crit Care Med. 2001; 165: 277), IIPs第4次改訂(2003), IIPs改訂国際集学的分類(Am

J Respir Crit Care Med. 2013; 188: 733), さらに近年のIPF国際診断基準改訂 (Lancet Respir Med. 2018; 6: 138, Am J Respir Crit Care Med. 2018; 198: e44)等の委員会への複数医師の招聘につながり, IIPsの分類, 治療の進歩に微弱ではあるが当院が貢献する礎となった。

文献

- 1) Akira M, Kozuka T, Inoue Y, Sakatani M. Long-term follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis. Chest. 2005; 127: 185-91.
- 2) Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. AJR Am J Roentgenol. 2003; 181: 163-9.

(坂谷光則博士に代わり, 共同研究者である井上
が寄稿した。坂谷光則博士に感謝するとともにご冥
福をお祈りする。)

第10回、平成14（2002）年度

慢性間質性肺炎の急性増悪

山口哲生

新宿つるかめクリニック

平成14年度に「特発性肺線維症の悪化に関する因子の検討」で賞をいただいた。

慢性間質性肺炎（CIP）が短期間で両側肺に浸潤陰影、すりガラス陰影を呈してきて酸素化が悪化する状態は急性増悪（AE）と呼ばれている。JR東京総合病院で印象深く覚えている私の経験した第1例目は、1990年3月16日夕方、突然の高熱と呼吸苦を主訴に緊急で入院された67歳男性の肺線維症症例であり、19時には肺野は線維症の網状陰影のみで浸潤陰影はなく、頻呼吸がみられ、個室入院で保存治療となった。ところがその4時間後の23時に突然の著しい呼吸苦とチアノーゼがおこり、胸部XPでは両側のびまん性の浸潤陰影が認められた。今考えるとIPFに合併したインフルエンザによるARDSだったのだろう。すぐにICU入室させて気管内挿管・人工呼吸管理となった。ほぼ完全に眠らせてCMVでPEEP圧13～15 cmH₂Oとし、ステロイドパルスと抗菌薬を入れ、中心静脈圧をみながら少量の利尿薬を併用。その後SIMVで1週間、さらに1週間でweaningして合計2週間で抜管し改善して独歩で退院された。CIPのAEといえばみなこのようなARDS例を言っているのだと思っていた。

ところが1996年に浜松医科大学の佐藤篤彦先生に呼ばれて、JR東京病院と天理よろず相談所病院（田口善夫先生）、浜松医大で症例をもちよってCIP-AE検討会を行ったところ、浜松医大の例は1カ月くらいの経過でジワジワと悪化してくる例が主体、JR東京病院は一気にARDSを呈して人工呼吸管理に

なる例ばかり、天理よろず病院はその両者が混合している状態であった。浜松医大の早川啓史先生、千田金吾先生らと、確かに全例でAEの定義は満たされているが、浜松と東京とで見ている症例がこんなに違うとわかって驚いたものである。検討結果は、「塚本克紀, 他. 急性増悪を呈した特発性間質性肺炎（慢性型）の臨床像の検討. 日胸疾会誌 1997; 35: 746-54」にまとめられたが、なぜそれだけ症例が異なるのかについては、病院の特徴や症例選択のバイアスによるところが大きいと思っている。

それから15年間、JR東京病院で同様のCIPのARDSで人工呼吸管理になった例を25例（IPF13例、CVD-IP12例）経験して2005年の第72回間質性肺疾患研究会で天野裕子先生が発表した。ほとんどがP/F<100の重症ARDS例であったがIPF13例中8例、CVD-IP 12例中5例が人工呼吸器からの離脱抜管に成功している。その後10年生存した例もある。そんなに予後がよいのは不思議だという声もあった。当時欧米からはIPFの増悪でICU管理を行っても生存を延長できないという論文が複数みられたが、症例を選んで緊急の挿管と適切な治療を行えば決してそういうことはないのである。

当時は一般にいわれるAEと私たちの経験例がかなり違うためにどのように考えればよいのかわからないままに過ぎてしまった。しかし結果をみると患者のために努力したことは報われているので、受賞はこの努力に対するご褒美であったと考えている。

第11回, 平成15(2003)年度

肺線維化における線維芽細胞の増殖・分化と アポトーシスの制御機構

滝澤 始

杏林大学医学部呼吸器内科

私が「岡本敏記念肺線維症研究基金」をいただいたのは、東京大学呼吸器内科の研究室にいて、当時から懸案事項であった肺の線維化と気道上皮の障害との関連性に注目していた時だった。そこで、培養したヒト肺線維芽細胞を用いて、その増殖・分化・アポトーシス、さらには線維芽細胞からのサイトカイン産生についても研究する計画を立てた。特に、線維芽細胞がいかにして線維化に重要な役割を果たす α -smooth muscle actin陽性の筋線維芽細胞に分化するかは極めて大切なポイントと思われた。幸いにして、この基金からの研究費をいただくことができ、円滑に研究のスタートを切ることができた。

その結果、Th2サイトカインとして喘息などのリモデリングで重要な役割を演じるIL-4とIL-13が、線維芽細胞の増殖を刺激するとともに、筋線維芽細胞への分化も促進することがわかった。そして、これらのサイトカインが線維化抑制因子として知られているプロスタグランジンE2の産生を抑制することがわかった。つまり、これらサイトカインは直接

線維芽細胞に作用して、肺の線維化を促進することが明らかとなった¹⁾。

以上の知見から、抗IL-4、IL-13抗体製剤の肺線維症に対する効果が期待される場所である。

実際、抗IL-13抗体であるTralokinumabの特発性肺線維症におけるphase 2試験が行われたが、残念ながら有意な結果は出なかった模様だ²⁾。今後の進捗状況が注目される。

このように、ベンチサイドで得られた成果を、臨床に還元することの重要性はますます増すことであろう。私たちの経験も、このような企てに対する「岡本敏記念肺線維症研究基金」が果たしてきた大きな意義を示していると思う。

文献

- 1) Saito A, et al. Potential action of IL-4 and IL-13 as fibrogenic factors on lung fibroblasts in vitro. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003 ; 132: 168-76.
- 2) Parker JM, et al. A phase 2 randomized controlled study of tralokinumab in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197: 94-103. doi: 10.1164/rccm.201704-0784OC.

第12回、平成16（2004）年度

CT像に対する画像解析による 原因不明の間質性肺炎の識別と病勢評価

上甲 剛

関西労災病院放射線科

画像解析の仕事は大学を離れ、工学研究者との交流が薄まったこともあり、つい最近まで、頓挫した状況だった。その間、全国の若手呼吸器内科医、胸部放射線診断医、呼吸器病理医へ研究のアドバイスをする機会は連綿と続き、コンピュータを用いた画像解析の手法をそれぞれの研究に導入するお手伝いはしてきた。世はAI全盛時代となり、また解析の主たる対象であった特発性肺線維症の画像診断の本質が不均一性を捉えることであることが人口に膾炙し、それを反映するパラメータであるエントロピー

を組み込めば優れた特発性肺線維症診断用AIができるのにと内心忸怩たる思いだった。

思いがけず最近共同研究者がAIの開発を行っているメーカーの方と知り合いになり、volume histogram analysisのソフトを組んでいただき、当該研究が再startすることになった。まずはpreliminaryに外科生検診断の特発性肺線維症と非特異性間質性肺炎の鑑別に使えるかどうかの実験を開始している。13年の時を経て新たな一歩を踏み出せる幸福を噛みしめている今日この頃である。

第12回, 平成16(2004)年

肺線維症に対する可溶性 TGF-beta receptor II と 骨髄幹細胞を用いた組織保護・再生療法の研究

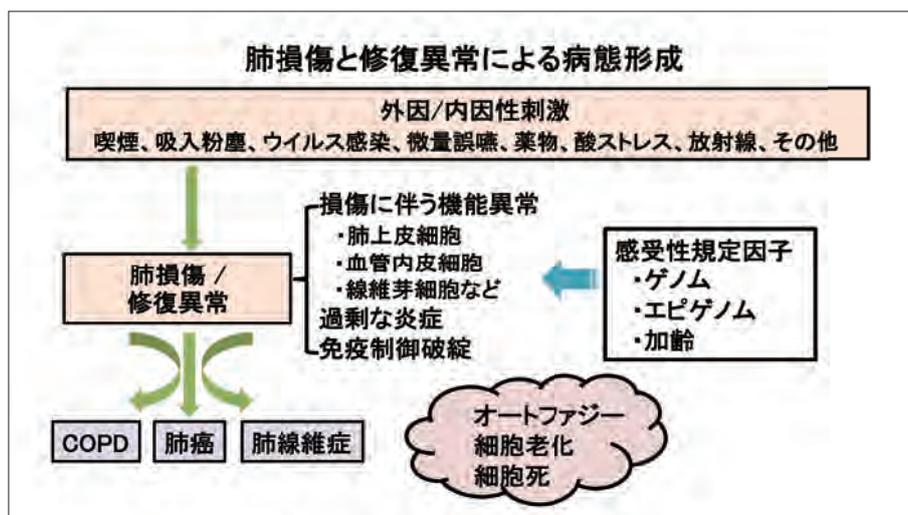
桑野和善

東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

九州大学胸部疾患研究施設に所属していた時代、間質性肺炎・肺線維症の画像や病理については着実な進歩があったものの、こと治療法の開発には進展がなかった頃に、分子生物学による研究手法が呼吸器病学の病態解明に取り入れられた。それ以来、新規治療に繋がる分子標的の探索研究が急速に進行した。こうした時代に、難治性疾患である肺線維症の研究に興味をもって取り組んだ呼吸器内科医の1人として、本基金を受賞できたことは、研究費が豊かとはいえない時に得た貴重な資金であった。そして、肺線維症の研究をその後も継続して取り組み、背中を押され励まされた記憶がある。

昨今、癌、膠原病など他疾患において間質性肺炎・肺線維症の治療が臨床上問題となる機会が急増して

いる。九州大学のときより継続している細胞死の研究、東京慈恵医科大学に移ってからは、細胞老化とオートファジーを標的として、間質性肺炎・肺線維症、COPDを中心に新たな治療を模索している。線維化の過程は創傷治癒の過程であり、肺リモデリングの異常が肺線維症の病態の中心であるとすれば、オートファジーなど恒常性維持機構の異常と深く関連すると考えている。高齢化社会において増加する肺線維症やCOPDの重要性は増す一方であり、最後に残される難治性疾患は、肺線維症であろう。いまだ決定的な治療法解明も、基金への恩返しも道途上である。継続こそ力なり。少なくとも決定的な治療法の糸口をつかむまで研究を継続する所存である。



第13回, 平成17(2005)年度

Homozygosity fingerprinting 法による 特発性肺線維症感受性遺伝子の検索

萩原弘一

自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

Homozygosity fingerprinting という手法は聞いたことがないと思う。遺伝学では有名な homozygosity mapping の細密版, と言ったらよいだろうか。患者ゲノムの中に潜む近親婚要素を利用し, 単遺伝子性劣性遺伝疾患の原因遺伝子を探す手法である。肺胞微石症責任遺伝子同定に使用した (Huqun, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 263-8)。Homozygosity mapping とは独立して考案したものだが, 遺伝子同定論文を書いているときに文献を調べていて, その原理が10年ほど前に発表されていたことを知った。遺伝学の授業はほぼまったく出席せず, 高校生時代の知識だけで研究を行っていたので, 先人の業績を知らなかったのは不思議ではない。しかしこの手法を用いて, 筋萎縮性側索硬化症原因遺伝子の1つ *OPTN1* を同定した研究 (Maruyama H, et

al. Nature. 2010; 465: 223-6) (図) にも参加できたことは幸運だった。

次世代シーケンサーが利用可能になり, エクソームデータへの利用も目論んだが, 並行して行っていたエクソームデータの関連解析で肺線維症急性増悪原因遺伝子候補として *MUC4* が同定され, その探求に舵を切ることにした。10年弱の苦闘の末, ようやく *MUC4* 全塩基配列決定が可能になった。200名の配列決定を目指し, 現在44名。 *MUC4* が肺線維症急性増悪原因遺伝子か否か, そう遠くない日に決定できそうになって来た。

Homozygosity fingerprinting は現在でも有力な手法で, 適切な家系が見つかったらいつでも利用可能である。肺線維症も含め, また思いがけないタイミングで, その力を発揮できる日が来ると考えている。

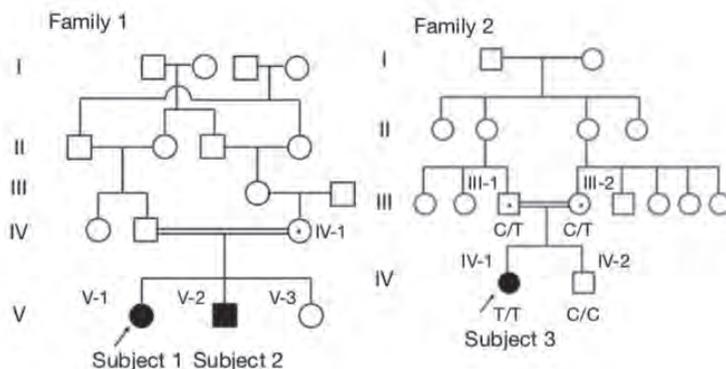


図 *OPTN1* 同定に使用した家系の一部

黒丸, 黒四角は筋萎縮性側索硬化症患者。家系内に近親婚 (二重線) が存在する。近親婚の結果として生じる遺伝学的特徴を SNP (単遺伝子多型) パネルで追いかけて, 遺伝子同定に成功した。

(Maruyama H, et al. Nature. 2010; 465: 223-6 より引用)

第14回、平成18(2006)年度

岡本敏記念基金をいただいて

杉山幸比古

練馬光が丘病院呼吸器内科

この基金をいただいたのは平成18(2006)年で、自治医科大学呼吸器内科の教授に就任して7年ほど経ったころであった。教室の方向性として、びまん性肺疾患/間質性肺炎の基礎的臨床的な研究を掲げて進んでいたところである。

助教授時代は若い先生らと、特発性肺線維症(IPF)と糖尿病、BALと急性増悪、間質性肺疾患とケモカインといったテーマに取り組んでいた。教室を任されてからは、間質性肺炎と肝炎ウイルス、間質性肺炎患者のQOL、間質性肺炎とST-2、などの基礎的臨床的研究を若い人にやっていただいていた。そういう中でこの基金をいただき、公的な研究費と異なり比較的自由に使うことができたため、非常にありがたい研究費で当時、ただで大変嬉しかった思い出がある。

その後、はからずも2008(平成20)年から6年間、厚労省のびまん性肺疾患研究班の班長をさせていただき、この分野に深く関与させていただいた。びまん班では、まずIPFの疫学的な検討がしばらくなされていなかったことを踏まえ、北海道で正確な大規模疫学調査をお願いした。また、肺癌合併のIPFが多いこと、その治療に外科も内科も急性増悪の面から難渋していることを踏まえ、合併肺癌の治療指針策定を目指した。その他、気腫合併肺線維症につい

て、また厚労省からも要望の強かった、間質性肺炎の患者会創設に向けた準備(これには関東の小倉先生、関西の井上先生が頑張ってくださいました)、急性増悪治療の手段としてのPMXの検討などを行った。しかしながら最も力が入り、またexcitingだったのは何と言っても当時、日本発、世界初のIPF治療薬として使用が開始されたばかりであった、ピルフェニドンの使用成績の検討であった。どのような症例にどのような効果があるのか、実際に使用され始めてどうなのか、非常に注目されていたと思う。そういった中で、何回か「著効例大会」なども開き、また数々の実臨床の成績が班会議でも報告され、実際の患者さんへの効果が示されていた過程は、IPF研究の長い歴史の中でも最大の山場であったと思う。こういった時代に全国の著名な研究者の先生方と一緒に、熱く活発な班活動を送れたことを大変幸せに思っている。

思えばこのピルフェニドン開発に関わった先生方をはじめ、力を尽くされた方々は多かれ少なかれ、この基金の恩恵をいただいております。そういった意味からも日本の呼吸器病研究の歴史の中で、これほど患者さんのために役立った基金/研究費はないのではないだろうか。そう考えるときに受賞者の1人として、故岡本敏様に深く感謝するばかりである。

第14回、平成18(2006)年度

医師として研究者として「肺線維症」と向き合って30年

瀬戸口靖弘

東京医科歯科大学大学院総合医歯学研究科統合呼吸器病学

1987年順天堂大学吉良枝郎教授主宰の呼吸器内科へ入局し、最初に興味を持って取り組んだ疾患が、特発性間質性肺炎の中でも稀少間質性肺炎の1つリンパ性間質性肺炎だった。当時、まだ珍しかったWestern-Blotting法、PCR法を用いてTリンパ球に感染するレトロウイルスHTLV-1の同定を貫和敏博東北大学名誉教授の指導のもと行いAm Rev Respir Dis (AJRCCMとAJRCMBの分離前のジャーナル)へ報告した。その後も特発性肺線維症の多くの患者さんの診療に当たりながら有効な治療法がないことへのむなしさの一方、抑制の効かない線維化進行の病因と機序を少しでも探り治療法へ活かさないかという課題をもちながら研究していた。母子発症の間質性肺炎でサーファクタント蛋白の1つSP-Cの遺伝子変異の存在が米国から報告されたこともあり、本邦における小児間質性肺炎、家族性の成人発症間質性肺炎でも調べていた。SP-C遺伝子変異は小児間質性肺炎では、多くの症例で見つかったが、成人では20%弱で成人では他の遺伝子の関与が推測され、Respirologyへ報告し研究法を模索していた。

2004年東京医科大学へ呼吸器内科立ち上げで異動した。このころ岡本敏記念肺線維症基金から研究費をいただいた。その後、弾みがつけば良かったのだが言い訳のように申し分けないのだが、大学の教育、臨床に追われ肺線維症の研究が一時的に滞

る自体となった。幸いこの期間、ゲノム解析技術の著しい進歩があり、全ゲノム解析や全エクソン解析が可能となったことは遺伝子変異を探索していた私にとって渡りに船となった。その後、瞬く間に成人発症、特に20～30歳台の若年発症の進行性肺線維症にテロメア関連の遺伝子変異を複数同定した。また、PPFEという特異な間質性肺炎においては9症例を調べたが全例に遺伝子変異があることも明らかにした(Submit in preparation)。これらの中にはステロイドや免疫抑制剤が投与されると逆に問題があるのではないかと考えられるような症例も見つかった。なかでも線維化の機序に迫れる成果が徳島大学安友康二教授らとの共同研究で出すことができ(J Exp Med in press)、また、京都大学後藤慎平特定准教授、平井豊博教授らとの疾患iPS細胞作成による共同研究も進行中である。吉澤靖之東京医科歯科大学学長のご支援により、2018年1月より研究の場を変え特任教授として宮崎泰成教授の呼吸器内科の大学院生らと慢性過敏性肺線維症の線維化関連遺伝子の研究も進展している。私も定年の年になりましたが、岡本様のご意志に共感するものとして今後も可能な限り肺線維化の機序の解明と治療法の開発の一部を担うことができればと考え診療、研究、教育を継続していく所存である。

第15回, 平成19(2007)年度

ベザフィブラートおよびホスホリパーゼ A2 阻害薬による ブレオマイシン肺線維症モデルの抑制効果の検討

田島俊児

たじま内科クリニック

クリニックを新潟市で開業して、2年になる。IPFの患者さんも9人治療している。人間に限らず、生物の義務は、次に伝えることだと思う。遺伝子であれ、志であれ、伝えられた側が頑張る、生物は続いてきたのであろう。岡本敏様のご遺族の方々も長い間、岡本様の志を受けついで下さり、本当にありがとうございました。またこの度、このような場を設けていただきましたことに深謝致します。以下、勝手ながら、私個人の人生観について、記載させていただきます。乱文乱筆については、どうかご容赦願う。

人類は、アフリカ大陸で生まれた。進化したホモ・サピエンスは、ヨーロッパ大陸に拡がっていく時に、ネアンデルタール人と出会う。ネアンデルタール人の特徴は、金髪、青い眼、白い肌と現在の白色人種そのものである。ネアンデルタール人は絶滅してしまいが、ホモ・サピエンスと闘ったわけではなく、共存していた。その証に白色人種と黄色人種には、ネアンデルタール人の遺伝子が約5%入っている。アジアから北極圏を通してアメリカ大陸まで進出し、現在地球上で最多となった黄色人種の解明も近い将来なされるであろう。ホモ・サピエンスが他の人類と違うのは、空想能力の獲得である。つまり現実には存在しない「神」を共有できたのである。神には多神教と一神教がある。どちらの神も人間にとっては、地球・宇宙とほぼ同じ存在である。一神教の代表は、ユダヤ教である。その後イエスが「博愛」を唱えてキリスト教の元祖となった(イエスは、異端者としてユダヤ人により処刑)。さらにその後、マホメッドが、「寛容」を唱えてイスラム教をおこした。つまりこの3つの宗教の「神」は、同一であり、イスラム教の「寛容」ゆえにエルサレムに3つの宗

教の聖地が共存している。ちなみに私は多神教徒であり、主に妻を崇拝している。

私の小学時の夢は、宮大工として人間国宝になることであった。中学時は、生物学者になって絶滅した生物の研究をすることであった。最近、恐竜には羽毛が生えていたことがわかった。恐竜は鳥と同じ恒温動物で、極地でも繁栄したそうである。1億5000万年も繁栄したが、理不尽にも突然の隕石衝突で絶滅した。さらに恐竜時代の前もスーパープルームという地球上のすべてがマグマで覆い尽くされる状況下で、96%の生物が大絶滅した。「神」は本当に気まぐれに生物を絶滅させる。怖いものである。

妻と結婚し、最も大切なことは、家内安全と知った。私は、4年前に非機能性脳下垂体腺腫となったが、妻が虎の門病院を調べて、無事に根治手術を受け、完治した。妻は、私のブレーンとして、大活躍している。長男は慶應義塾大学医学部医学科の4年に在学中。次男は同大同学部同学科の1年に在学中。長女は聖心女子学院の10年(高校1年)在学中のため、私と妻は新潟と東京を行き来する日々を過ごしている。家族を守ることが私のプライドであり、愛する妻の願いを叶えるために、私はこの世に生を受けた。これまでに様々な方々のお世話になり、また今後もお世話になっていくことで、家族全員が心身ともに健康でいられる。私は、この感謝の気持ちを常に忘れず、精一杯の努力を続けていく所存である。長男に伝えるまで…。

研究結果

1) Shimaoka Y, et al. Effects of IS-741, a synthetic antiinflammatory agent, on bleomycin-induced lung injury in mice. Lung 2009; 187: 331-9.

第15回、平成19（2007）年度

研究「慢性過敏性肺炎における急性増悪の病態解明」

宮崎泰成

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合呼吸器病学

岡本敏様、本基金創設者の岡本不二子様および選考委員の先生方にまず感謝を申し上げます。私は東京医科歯科大学を1990年に卒業した後、医員として2、3年大学に所属していた頃、吉澤靖之教授の指導のもと急性肺障害をテーマに研究を行い、2001年冬から米国ユタ大学Zimmerman研究室において急性肺障害に関連する新規接着分子の研究をして2004年秋に帰国した。急性肺障害の研究の延長で、「急性増悪」をテーマに研究を始めていたので、「慢性過敏性肺炎における急性増悪の病態解明」で本基金に応募したところ、平成19（2007）年度の本基金を受賞することができた。留学から帰国したばかり、また助手になったばかりで研究費もなく大変助けられた覚えがある。その後、何の因果か、東京医科歯科大学で働き続けることになったが、吉澤教授、稲瀬直彦教授の指導を受け、昨年統合呼吸器病学教授に就任させていただいた。本当に本基金のおかげである。

2000年初頭は、特発性肺線維症の急性増悪が日本初の概念として世界でやっと認められた頃であった。1990年京都大学病理にいらした北市正則先生が最初の報告をし、1993年公立陶生病院近藤康博先生がIPF急性増悪3例を報告し、「急性増悪」の定義を

提唱した（Chest. 1993; 103: 1808-12）。2007年当時は、慢性過敏性肺炎の急性増悪は世の中ではまだ認められていなかったが、この研究により、2008年私自身も「Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis」という論文を投稿しアクセプトされた（Miyazaki Y, et al, Chest. 2008; 134: 1265-70）。UIPパターンの慢性過敏性肺炎では急性増悪を2年発症率11.5%と特発性肺線維症とほぼ同等の頻度で起こすことを明らかにし、また世界で初めて慢性過敏性肺炎の急性増悪を報告したのである。さらに病態解明の1つとしてCCL17（Th2ケモカイン）が本疾患の急性増悪で重要な役割をしていることを明らかにした（Miyazaki Y, et al. Respir Res. 2013; 14: 57）。

私たちは、急性増悪とともに過敏性肺炎の線維化プロセスの解明を行っている。アレルギー性炎症が非特異的炎症をトリガーとし線維化を促進すること、そこに遺伝的な要因が大きく関わっていることを明らかにしてきている。最近、世界でもfibrotic HPという概念が定着しつつある。特発性肺線維症の急性増悪と同じように、慢性過敏性肺炎も世界がやっと日本に追いついてきているなどと考え、執務室の表彰状を眺めながら何度も感謝した。

第16回, 平成20(2008)年度

故別役智子先生と歩んだ “肺線維症における再生上皮の意義”に関する研究

小田島奈央

北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

まず最初に、岡本ご夫妻には莫大な研究基金を肺線維症の研究のためにご寄付いただき日本の肺線維症の研究発展のためにご協力いただいたことに、心から感謝申しあげます。

この度は、2008年度の岡本敏記念肺線維症研究基金を受賞した故別役智子先生に代わり、当時大学院生そして卒業後も別役先生と一緒に仕事をさせていただいた小田島が代筆で、こちらの岡本基金記念集に当時の研究内容や思い出などを記載させていただければと思う。

間質性肺炎は炎症の修復過程において間質に異常な線維化と再生上皮の増生が認められる疾患である。われわれは、再生上皮である肺胞2型上皮過形成と気管支上皮化生 bronchiolization に注目し、これら細胞における特異的遺伝子・蛋白発現が線維化形成の重要な病態の一員と考えた。これまでに Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) が再生上皮に高発現し MMP9 KO マウスでは bronchiolization が抑制されることや、MMP 誘導能を持つ Extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) が線維化肺の再生上皮に高発現し、caveolin-1 がその発現を調節している可能性を報告した。

一方、肺線維症はオキシダント・アンチオキシダントが病態に関わる代表的な疾患の1つである。正常肺において catalase は主に細気管支上皮や肺胞上皮に発現するアンチオキシダントであることから、われわれは線維化肺における再生上皮ではその発現が低下していると仮説をたてた。ヒトやマウスの肺組織における catalase の mRNA 発現や蛋白発現とその活性を、PCR, Western blotting, activity assay, immunohistochemistry, Laser Capture Microdissection などを用いて検討した。ヒトとマウス線維化肺および再生上皮では catalase の発現と活性は低下していた。catalase 活性を欠損させた acatalasemia マウスの

線維化肺では wild-type マウスに比べ、過剰な炎症細胞浸潤や線維化マーカー (Ashcroft score, TGF β , collagen III) の上昇と、bronchiolization が高度に認められた。これらの結果から、catalase の低下が酸化ストレスを亢進させ、異常な再生上皮化と肺線維化に寄与している可能性が示唆された¹⁾。

一連の肺線維症における研究は私の学位論文となり、いくつかのジャーナルにも掲載され、他の論文に引用もされている。こちらの研究基金でサポートいただいたわれわれの研究が、日本のみならず世界の研究者に貢献できていることを嬉しく思う。新しい抗線維化薬も臨床に应用されるようになっており、われわれの研究が発展し今後新薬として世界中の間質性肺炎で苦しむ患者さんの治療の1つとなるよう期待するところである。

故別役先生は、私にとって憧れのスーパードクターであった。ご家庭を大切にする傍ら、熱心に臨床業務をされながら研究に邁進されていた。多くの論文をあっという間に読み込み、瞬く間にアイデアを思いつき、次々とおもしろい実験計画を立て、グループでディスカッションしながら結果について検討する。右も左もわからなかった私に、別役先生は根気強く指導し時には飴と鞭で私を育ててくれた。一緒に国内海外学会に行き、臨床医と研究者としての姿を見せてもらった。別役先生がいなければ今の私はいなかったし、いまだに先生の背中を追っていて、そしてとうとう手が届かない存在になってしまった。もっと一緒に働きたかった。この場を借りて御礼申し上げたい。別役先生、公私に渡りお世話になりありがとうございます。でもスピードが早すぎますよー。

文献

1) Odajima N, et al. The role of catalase in pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2010; 11: 183.

第16回, 平成20(2008)年度

肺線維症における肺線維芽細胞の表現型の差異と 急性増悪に対する基礎的検討

杉浦久敏

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野

岡本敏記念肺線維症研究基金を受賞した当時は、肺線維芽細胞の profibrotic phenotype への分化の誘導因子やそのメカニズムの解明に関わる基礎的研究を行っていた。もともとは東北大学呼吸器内科で喘息やCOPDに関する臨床研究および基礎研究に携わっていたが、その後Nebraska Medical CenterのRennard教授の教室に留学し、肺線維芽細胞を用いた研究を開始することになった。帰国後は和歌山県立医科大学に異動となり、留学中の成果も踏まえて、肺線維芽細胞に関する研究をさらに発展させていくこととした。帰国後の研究が軌道に乗り始めたころに、本研究基金の受賞となり、肺の線維化のメカニズムの基礎的研究を進めていく上で、大きな励みとなった。以前から活性窒素種による窒素化ストレスと呼吸器疾患の関わりに着目していたが、肺の線維化モデルにおいては、肺線維芽細胞を用いた *in vitro* での検討において、過度の窒素化ストレスは肺線維芽細胞の組織修復能を低下させること、活性窒素種を介して肺線維芽細胞が profibrotic phenotype を獲得することを見出した¹⁾²⁾。さらに急性増悪のモデルとしては自然免疫応答における肺線維芽細胞の役割にも着目した。ウイルス感染に重要な toll like receptor 3の活性化が、窒素化ストレスを介して、肺線維芽細胞の肺筋線維芽細胞への分化や、細胞外マトリックスの産生、およびマトリックスメタロプロテアーゼの産生を亢進させることも報告した³⁾。このように、肺の線維化のメカニズムとして、自然免疫応答を介した窒素化ストレスが関与するという

新たな機序を見出すことができた。当時の和歌山県立医大の呼吸器内科は、東北大学に所属していた頃と比べると、医局の規模は小さくスタッフの数も少なかったが、そのような限られた環境においても、個性豊かな少数精鋭の同僚や大学院生たちとともに、複数の論文を発表することができた。本研究基金の受賞をきっかけに、研究が飛躍的に進んだことが大きな要因である。

現在は、東北大学に戻り、規模の大きな医局の運営に再び関わるようになったが、本研究基金の話題になると、今でも当時の記憶がよみがえり、個人的にも非常に思い入れの強いものである。歴代の受賞者は、現在国内外問わず各方面で活躍中であり、優秀な研究者を輩出してきたことから、本研究基金は日本の呼吸器病学の発展に非常に重要な役割を果たしていたと言える。本年度で助成が終了となり、非常に残念であるとともに、他の研究基金や留学助成が少なからず終了となっている現状を鑑みると、昨今の日本を取り巻く研究環境は非常に厳しいものであることを痛感させられる。私も含め、本研究基金の受賞者が、今後も継続して世界でも注目されるような研究を発信していくことが責務であると考え

文献

- 1) Sugiura H, et al. 3-Nitrotyrosine inhibits fibroblast-mediated collagen gel contraction and chemotaxis. *Eur Respir J.* 2009; 34: 1452-60.
- 2) Sugiura H, et al. Inhibitory effects of theophylline on the peroxynitrite-augmented release of matrix metalloproteinases by lung fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012; 302: L764-74.
- 3) Sugiura H, et al. Activation of toll-like receptor 3 augments myofibroblast differentiation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009; 40: 654-62.

第17回, 平成21(2009)年度

間質性肺炎の診断法の開発及び治療に関する基盤的研究

星野友昭

久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門(第一内科)

まず始めに、公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」の関係者の方々に長年の運営に対し心から感謝申し上げます。受賞者一覧を見ると、日本の間質性肺炎の第一線の研究者の一覧であることに驚いた。前年の平成20年度に受賞した同期の別役智子先生が昨年亡くなられたことが残念で仕方がない。平成21年(2009)頃、われわれは岡元昌樹先生(現准教授)、久留米大学病理の大島孝一教授、佐賀大学の出原賢治教授らとペリオスチンの研究の真っ最中だった。ペリオスチンは細胞外マトリックス蛋白で、TH2型サイトカインIL-13で誘導される。われわれは当時、間質性肺炎患者や、間質性肺炎マウスモデルでTH2型サイトカインIL-13を誘導するIL-18の研究を行っていた。間質性肺炎マウスモデルでIL-18によりIL-13が過剰発現することがわかってきた。そこで、「ペリオスチンは間質性肺炎患者に過剰発現する」という作業仮説をもった。研究の結果、

ペリオスチンが同疾患の増悪を予測する新規バイオマーカーであることを発見した¹⁾。また、ペリオスチンの抑制が間質性肺炎の治療のターゲットになることを報告した²⁾。その後、ペリオスチンは、2017年の日本呼吸器学会「特発性間質性肺炎・診断と治療の手引き」や多くの海外の専門誌で新規バイオマーカーとして、注目を浴びている。ペリオスチンを用いた特発性間質性肺炎の診断技術は久留米大学と佐賀大学と共同で国内と海外で特許を取得した。

最後になったが、受賞の研究費で本研究が遂行できた。感謝申し上げます。

文献

- 1) Okamoto M, et al. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J.* 2011; 37: 1119-27.
- 2) Uchida M, et al. Periostin, a matricellular protein, plays a role in the induction of chemokines in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012; 46: 677-86.

第17回、平成21（2009）年度

特発性間質性肺炎は本当に原因不明の間質性肺炎か？ — 定量的元素分析を用いた解析 —

高田俊範

新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター

はじめに

今から10年前の平成21（2009）年に、第17回「岡本敏記念肺線維症研究基金」に申請し採択された。タイトルは「特発性間質性肺炎は本当に原因不明の間質性肺炎か？— 定量的元素分析を用いた解析—」というもので、その当時ようやく軌道に乗り始めた肺組織を対象とする元素分析を用いた研究であった。受賞から6年後の平成27（2015）年に、同じ手法を用いた新潟大学の森山寛史博士が再び本基金に採択された。目立たない疾患であった超硬合金肺（HMLD）について欧米の教科書（Hard-Metal Disease in Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine）にも引用されるような成果を挙げられたのは、ひとえにこの基金のおかげと言っても過言ではない。

間質性肺疾患肺組織を対象とする元素分析

われわれ新潟大学呼吸器内科びまん性肺疾患グループは、1990年代の後半から波長分散型X線マイクロアナライザーを用いて、職業性肺疾患、特にHMLD肺組織中に存在する元素の存在診断と2次元解析を行ってきた。2007年には、17例のHMLDを対象として肺組織内の超硬合金成分と炎症細胞の分布を比較した。これにより、超硬合金成分は細気管支周囲に分布し、さらにその周りをCD8陽性T細胞とマクロファージが取り囲んでいることを見出した（AJRCCM. 2007）。

その後、2011年1月に、新潟大学呼吸器内科のホー

ムページ上に元素分析を受け付けるバナーを開設した。このシステムにより、世界のどこからでも検体解析の依頼を24時間受け付けられるようになった。

さらに2014年には、19例のHMLDを対象として、臨床経過、血液検査成績、呼吸機能検査、胸部高分解能CT画像、光学顕微鏡所見、および肺組織の元素分析所見を解析した。それによれば、19例のうち13例は組織学的に典型的な巨細胞性間質性肺炎を示したが、残りの6例は特発性間質性肺炎に類似し、HMLDとしては非典型的な組織像であった。典型群と非典型群を比較したところ、後者で男性優位、長期の曝露期間、血清KL-6高値の所見がみられた（BMJ Open. 2014）。

こうした解析に用いてきたのが、元素分析用のガラスカーボンである。1枚4,000円、100枚単位の購入で40万円かかる。森山博士および私が得た本基金の大部分は、このガラスカーボン購入費用にあてられた。こうして得られた結果は、上述のような成果として社会に還元することができた。

おわりに—「IPF」から「I」を消すために

本基金の授賞式の際に、岡本敏様は特発性肺線維症（IPF）で亡くなられたとお聞きした。IPFは、私が医学生として学んだ30年以上前から依然として特発性（=原因不明）のままである。本基金を受賞した呼吸器科医として、「IPF」の「I」を消す努力を続けていきたい。

第18回, 平成22(2010)年度

Keap1 分子を標的とした肺線維症に対する新規治療法の開発

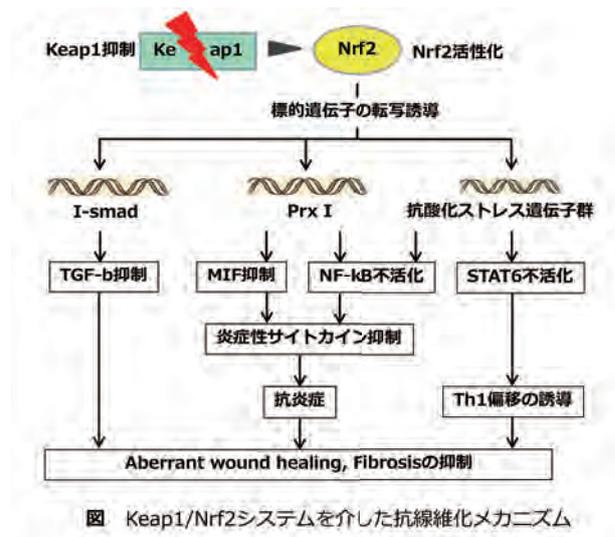
石井幸雄

筑波大学医学医療系呼吸器内科

特発性肺線維症に対する新旧仮説が2001年に The New England Journal of Medicine に掲載され¹⁾, 肺線維症に対する治療の考え方が抗炎症から抗線維化に変わっていった。炎症のフェノタイプやTh1/Th2バランスが線維化の修飾要素として挙げられ, それを制御する分子は抗線維化の重要な治療標的と考えられた。

当時私は, 環境応答の破綻という観点からさまざまな炎症性肺疾患の病態生理の解明に取り組んでいた。Nrf2は酸化ストレスなどの環境因子に反応し, 生体防御に関わる多彩な遺伝子を誘導する転写因子であり, その活性化はストレスセンサーでもある内因性抑制分子Keap1で調節されている。Nrf2の誘導する遺伝子には炎症やTh1/Th2バランスを制御する遺伝子も含まれることから, Keap1/Nrf2システムは上述の仮説に基づく有力な治療標的分子と考え, 本研究を立案した。

動物モデルでの検討により, Nrf2の活性化が肺線維症を抑制すること, Nrf2の欠失は肺線維症を増強することを証明し, 同システムによる線維化抑制の分子メカニズムの一端を明らかにした(図)。成果は2つの論文に発表することができた²⁾³⁾。その後の内外のいくつかの報告と併せ, Nrf2は肺線維症に抑制的に働く宿主因子であることが認知された。



Nrf2を活性化する分子は植物を中心に天然成分に広く存在する。企業や大学と共同でNrf2活性化分子の探索を行い, 創薬を目指すことが現在のテーマである。助成金は実験, および論文費用に使用させていただき大変助かった。今回改めて感謝申し上げる次第である。

文献

- 1) Gross TJ, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2001; 345: 517-25.
- 2) Kikuchi N, et al. Nrf2 protects against pulmonary fibrosis by regulating the lung oxidant level and Th1/Th2 balance. Respir Res. 2010; 11: 31.
- 3) Kikuchi N, et al. Aggravation of bleomycin-induced pulmonary inflammation and fibrosis in mice lacking peroxiredoxin I. Am J Respir Cell Mol Biol. 2011; 45: 600-9.

第18回, 平成22(2010)年度

肺線維症における tetraspanins (CD9, CD81, CD151) の機能解析と 治療応用 CD9, CD81, CD151 Knockout mouse を用いた解析

武田吉人

大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科

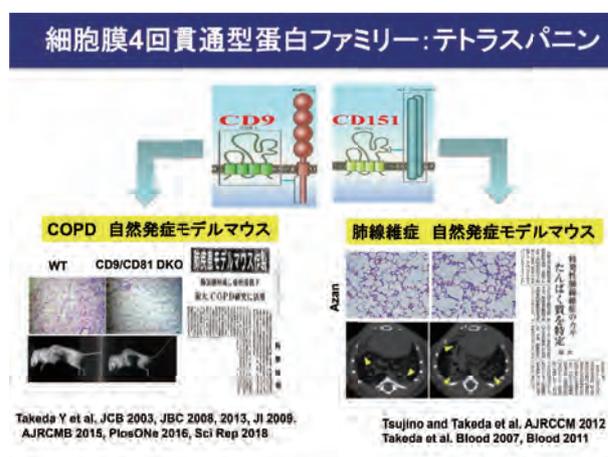
CD9, CD63, CD81, CD151を含むテトラスパニンは、細胞膜4回貫通型蛋白ファミリーで、現在までにヒトでは33種類報告されている。インテグリンや増殖因子受容体やシグナル伝達分子と細胞膜の微小領域にて複合体を形成することにより、さまざまな機能を修飾するユニークな蛋白ファミリーである。その機能は多岐にわたり、細胞接着、分化、遊走、増殖、アポトーシス、細胞融合やシグナル伝達を介して炎症、創傷治癒、形態形成や癌の進展に関わる。

生体においては普遍的に発現するなかで、肺における発現が強く、機能や局在など類似性の高いテトラスパニンCD9とCD81の二重欠損マウスを作成した¹⁾。興味深いことに、CD9/CD81二重欠損マウスは、加齢とともにマクロファージを主体とした肺内炎症細胞浸潤を伴うだけでなく、肺泡破壊を伴うCOPD様表現型を示した。さらに興味深いことに、このCD9/CD81二重欠損マウスは、加齢とともに体重減少、骨粗鬆症、白内障、筋肉萎縮などCOPDにおける種々の併存症を示す新規老化モデルとなることも見出した²⁾。

一方、CD9やCD81と分布や機能の異なるテトラスパニンCD151欠損マウスは、基底膜との接着不全による上皮の不安定化により、加齢とともに無刺激で肺線維症を発症するだけでなく、ブレオマイシン刺激によりCD151欠損マウスにおける線維化増強を確認した。すなわち、テトラスパニンCD151は線維化保護的に機能する鍵分子であると考えられる³⁾。同じテトラスパニンでありながら、局在やパー

トナーの異なるテトラスパニンの発現低下が、肺気腫と肺線維症の病態を形成することは興味深い。そこで気腫化と線維化を制御するメカニズムについて、これらマウス肺のDNAマイクロアレイの解析から線維化と肺気腫に共通する分子を新たに見出した(論文投稿中)。抗接着分子療法として開発が進められているインテグリンのパートナーであるテトラスパニンを標的とした新たな治療が、将来実現することを期待したい。

末筆ではございますが、本研究助成と関係者各位に深謝申し上げます。



文献

- 1) Takeda Y, et al. Tetraspanins CD9 and CD81 function to prevent the fusion of mononuclear phagocytes. *J Cell Biol.* 2003; 161: 945-56.
- 2) Takeda Y, et al. Double deletion of tetraspanins CD9 and CD81 in mice leads to a syndrome resembling accelerated aging. *Sci Rep.* 2018; 8: 5145.
- 3) Tsujino K, et al. Tetraspanin CD151 protects against pulmonary fibrosis by maintaining epithelial integrity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 170-80.

第20回, 平成24(2012)年度

肺線維化の病態や臨床経過における Torque Teno ウイルスの関与に関する研究

坂東政司

自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門・臨床研究支援センター

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は、慢性経過で肺の線維化が進行し、不可逆的な構造改変を来す原因不明の難治性肺疾患である。IPFの病因の1つとして、C型肝炎ウイルスやアデノウイルスなどの感染が関与している可能性がこれまでに報告されているが、現時点ではウイルス感染が病因であるとの証拠はない。しかし近年、EBウイルスやサイトメガロウイルスなどのヘルペスウイルスの潜在感染とその再活性化が注目され、肺胞上皮細胞の小胞体ストレスやアポトーシスに深く関与している可能性が指摘されている。また新たな治療戦略として、ガンシクロビルによる抗ウイルス療法の臨床試験も行われている¹⁾。さらにIPF急性増悪の誘因の1つとして、サイトメガロウイルスやライノウイルス、RSウイルスなどの潜在感染も報告されている¹⁾。

Torque Teno ウイルス (TTV) は、1997年に西澤らにより、輸血後肝炎患者から同定された環状一本鎖DNAウイルスである。血中TTV DNAの陽性率は高く、本邦では90~95%と報告されているが、その病的意義は依然不明である。しかしその後、血中TTV DNAタイターが宿主の免疫状態を反映している可能性が報告され、後天性免疫不全症候群やB細胞リンパ腫やホジキン病、再生不良性貧血などとの関連性が報告されている。また、TTVは小児期に気道感染を起こし、その後潜在感染することから小児気管支喘息の病態への関与を示唆する報告もみられる。このような状況の中、2000年当時に自治医科大学呼吸器内科教授であった杉山幸比古先生から呼吸器疾患とTTVとの関連についての研究テーマを与えていただき、研究を開始した。まず、TTVが肺内で増殖することを初めて証明し、IPFの病態(急性増悪)・予後におけるTTVの持続感染の関与に関

する研究結果を論文報告した²⁾。また、IPFにおける肺癌の合併病態への影響について2008年にRespirologyに報告³⁾し、同年の同誌トップ10論文として評価された。その後、IPF急性増悪時におけるウイルス潜在感染に関する研究が米国で行われ、気管支肺胞洗浄液中の種々のウイルスの同定を行い、TTVのみが有意な変化を示したことが2011年に報告されている⁴⁾。岡本敏記念肺線維症研究基金受賞後の2015年には、われわれはIPFのacute worseningにおけるTTVのタイター変動について検討を加え、TTV DNAタイターの増加はIPF急性増悪時のステロイド療法による宿主の免疫状態を反映している可能性についても報告した⁵⁾。近年、国内外の研究結果を踏まえ、TTV DNAタイターは肺移植を含む固形臓器移植後の免疫抑制効果や、感染・拒絶反応などの有害事象発症リスクを予測する新たなバイオマーカーとしての重要性が注目されている。

発見されてから約20年経過しても、TTVの病的意義は依然不明である。しかし、最近のIPFとウイルス感染に関する総説¹⁾では、TTVに関する項目も新たに追加されており、本基金によるわれわれの研究成果が評価されたものと思われ、本基金の関係各位に心から感謝を申し上げ、受賞の言葉とする。

文献

- 1) Moore BB, et al. Viruses in idiopathic pulmonary fibrosis. Etiology and exacerbation. Ann Am Thorac Soc. 2015; 12: S186-93.
- 2) Bando M, et al. Infection of TT virus in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med. 2001; 95: 935-42.
- 3) Bando M, et al. Torque teno virus DNA titre elevated in idiopathic pulmonary fibrosis with primary lung cancer. Respirology. 2008; 13: 263-9.
- 4) Wootton SC, et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 1698-702.
- 5) Bando M, et al. Serum torque teno virus DNA titer in idiopathic pulmonary fibrosis patients with acute respiratory worsening. Intern Med. 2015; 54: 1015-9.

第20回, 平成24(2012)年度

肺線維症における肺胞マクロファージ 表現型の意義と治療応用の可能性

田坂定智

弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学

肺内には肺胞マクロファージやリンパ球などの炎症細胞が存在し、自然免疫および獲得免疫において重要な役割を担っている。その一方で、肺胞マクロファージは肺線維症をはじめとする各種炎症性肺疾患の病態にも関与している。炎症性肺疾患の診断や病勢の評価を目的として、気管支肺胞洗浄(BAL)による細胞数や分画の測定が広く行われるが、肺線維症では肺胞マクロファージ優位で一般に正常とされるBAL所見を呈することが多い。また同じようなBAL所見の肺線維症患者でも、急速に進行する患者もいれば、長期間進行のみられない患者もいる。近年の研究から、マクロファージには免疫を活性化して感染防御などに関与するM1マクロファージとアレルギーや組織リモデリングに関与するM2マクロファージという2種類の表現型があることが明らかになってきた。動物実験では、肺線維化にM2マクロファージが関与し、M2マクロファージを減少させることで線維化を抑制できる可能性があることが示されている(Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184: 569)。今回の研究では、肺線維症患者のBAL液中のマクロファージの表現型を評価し、病態との関連を明らかにすることを目的とした。

慶應義塾大学病院呼吸器内科にて肺線維症などの間質性肺疾患が疑われ、診断目的に気管支肺胞洗浄を施行した27例(男性13例, 平均年齢64歳)を対

象とした。BALFの塗抹標本を用いてM2マクロファージのマーカーであるCD163およびCD206の免疫染色(ポリマー法)を行った。各患者で500個のマクロファージを観察し、肺胞マクロファージに占めるM2の比率(%M2)を求め、他の臨床的指標との関連について検討した。またBALF上清中のGM-CSF, TNF-aの濃度をELISA法で測定した。最終診断は肺線維症をはじめとする特発性間質性肺炎14例, 呼吸器感染症5例, サルコイドーシス3例, その他5例であった。CD163陽性細胞とCD206陽性細胞の比率はほぼ一致した。結果として、間質性肺炎の%M2は呼吸器感染症に比して、有意に低値であった($p < 0.01$)。%M2と血清KL-6, SP-Dおよび呼吸機能との間には有意な相関を認めなかった。またBALF中のサイトカインとの関連を調べたところ、M1への分化を促進するGM-CSFと%M2との間に負の相関を認めた。

間質性肺炎でM1マクロファージが増加していたことから、肺線維症をはじめとする間質性肺炎の病態には、M1マクロファージによる組織傷害が重要であることが示唆された。以上の研究成果については、第53回日本呼吸器学会学術講演会で発表した。最後に今回の研究を可能にいただいた岡本敏記念肺線維症研究基金に深謝する。

第21回, 平成25(2013)年度

特発性肺線維症の自然史および加速悪化例の 臨床・画像・病理学的特徴を検討する

近藤康博

公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科

特発性肺線維症 (IPF) の診療は私にとっての life work である。その自然史はいまだ不明な点も多く個々の症例の経過予測はしばしば困難であるため、自然史および、継続的な疾患進行を呈する“加速悪化例”を検討テーマとした。

IPF の自然史や予後に関連しては、種々の研究に発展している。膠原病関連の要因に関する検討では、IPF との関連につき UIP の意義と組織所見の意義につき報告した¹⁾²⁾。急性増悪との関連では、リスク因子として疾患進行が関連すること³⁾、予後因子としてのガス交換障害⁴⁾、リコンビナントトロンボモジュリンの有効性⁵⁾、鑑別疾患の頻度と意義⁶⁾について報告した。肺高血圧との関連においては、lung dominant CTD での予後因子であること⁷⁾、軽症の IPF における PA 圧の進行⁸⁾、BALF による血管損傷との関連⁹⁾、CT での PA/Ao 比の意義¹⁰⁾とそれを組み入れた簡易の肺高血圧の類推法を報告した¹¹⁾。健康関連 QOL では、簡易の CAT 検査が IPF に適応可能であること¹²⁾、SGRQ が予後因子となること¹³⁾、depression が QOL の規定因子になること¹⁴⁾を報告した。

“加速悪化例”については、公立陶生病院で IPF と診断され、初診後計2年以上経過観察可能であっ

た連続110症例を、初回評価から6カ月毎に4タームに分け、6カ月間でFVCが10%以上悪化あるいは死亡を疾患進行とし、4ターム継続して疾患進行を認めた例を“加速悪化例”とし検討した。第1タームで8例が死亡、22例が悪化と計27.3%が疾患進行を認めた。全4タームで疾患進行を認めた“加速悪化例”は、19例(死亡17例)と17.3%(死亡15.5%)であった。本結果は第55回日本呼吸器学会学術講演会にて発表した。

岡本敏記念肺線維症研究基金を受賞して早6年が経過した。故人の志に少しでも応えられるよう、今後とも IPF の解明と克服に微力ながら尽力したい。

文献

- 1) Kondoh Y, et al. *Respir Med.* 2015; 109: 389-96.
- 2) Omote N, et al. *Chest.* 2015; 148: 1438-46.
- 3) Kondoh Y, et al. *Respir Invest.* 2015; 53: 271-8
- 4) Kataoka K, et al. *Chest.* 2015; 148: 436-43.
- 5) Suzuki A, et al. *Clin Respir J.* 2018; 12: 895-903.
- 6) Teramachi R, et al. *Respir Med.* 2018; 143: 147-52.
- 7) Suzuki A, et al. *PLoS One.* 2014; 9: e108339.
- 8) Teramachi R, et al. *Respirology.* 2017; 22: 986-90.
- 9) Fukihara J, et al. *BMC Pulm Med.* 2017; 17: 30.
- 10) Yagi M, et al. *Respirology.* 2017; 22: 1393-9.
- 11) Furukawa T, et al. *Eur Respir J.* 2018; 51. pii: 1701311. doi: 10.1183/13993003.01311-2017.
- 12) Matsuda T, et al. *Respirology.* 2017; 22: 721-7.
- 13) Furukawa T, et al. *Respir Res.* 2017; 18: 18.
- 14) Matsuda T, et al. *Intern Med.* 2017; 56: 1637-44.

第21回、平成25(2013)年度

「岡本敏記念肺線維症研究基金」を受賞して

谷野功典

福島県立医科大学呼吸器内科学講座

平成25年度に研究基金を受賞させていただいたことを深謝するとともに、研究課題「肺の線維化におけるbasic FGFの役割についての検討」について、この場を借りてご紹介させていただきたい。

特発性肺線維症は、診断からの平均生存期間が3～5年と種々の癌と比較しても予後が不良な呼吸器疾患で、最近の肺癌治療の大きな進歩の中、呼吸器領域における残された難病と言える難治性肺疾患である。これまで、明らかな有効性が示された治療薬がなかった中、pirfenidoneやnintedanibといった抗線維化薬の有効性が大規模臨床研究で示され、日常臨床で使用されている。特発性肺線維症の病態には不明な点が多いが、PDGF (platelet-derived growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor) とFGF (fibroblast growth factor) receptorのチロシンキナーゼ阻害薬であるnintedanibの有効性が証明されたことにより、これら3つのgrowth factorの重要性が証明された。

私は、この結果からFGFに着目して研究を行った。FGFは現在23種類(ヒトでは22種類)の蛋白からなるsuperfamilyだが、その中でもプロトタイプと考えられるbasic FGF (bFGF/FGF-2)の検討を行った。当初は、nintedanibというFGFのシグナルを阻害する薬剤が特発性肺線維症の進行を抑制する

ことから、bFGFは肺の線維化を増強すると考えていた。しかし、マウスbleomycin (BLM)肺線維症モデルを使用して、bFGFの腹腔内投与の効果を確認してみるとbFGF投与は驚いたことにBLM投与14日後の肺組織中collagen量の増加と病理学的な肺線維化所見を抑制した。また、bFGFは肺線維芽細胞を使用した*in vitro*の検討でもTGF- β 刺激によるcollagenと α -smooth muscle actin発現の増加を抑制した。このbFGFの肺線維化抑制効果は、BLM投与7日後から投与を開始してもBLM投与21日後の線維化を抑制した。

以上の結果は、これまで線維化を増強と考えられていたbFGFが、肺の線維化を抑制する可能性を示しており、今後FGFの特発性肺線維症の病態における役割をさらに明らかにすることにより臨床的に有用な新薬を開発できる可能性があると考えている。

最後に、平成5年から27年間の長期間にわたり肺線維症に特化した研究基金として、基礎的研究における研究資金の獲得が難しくなっている中、私どもが肺線維症の克服に向けて研究を行うことができたことは、ひとえに故岡本敏様とご家族の皆様のおかげであり深く感謝申し上げたい。

第21回、平成25(2013)年度

Mucin 4は日本人の急性肺障害の原因遺伝子である

太田洋充

自治医科大学附属さいたま医療センター呼吸器内科

平成25年に「日本人の急性肺障害症例の解析により原因遺伝子の候補として同定された“MUC4”の分子細胞学的機序の解析」で当研究基金をいただいた。故岡本敏様、岡本不二子様に感謝を申し上げます。日本人の急性肺障害原因遺伝子の解析には多くの先生方が研究に関与しており、研究グループとして受賞したと考えている。

肺癌に対する初めての分子標的薬であるイレッサはそれまでにない治療効果が認められたが、致死的な薬剤性肺障害を起こした。当時の東北大学の井上彰先生がイレッサの薬剤性肺障害をLancetに世界で初めて報告したが2003年であり、すでに16年が経過している¹⁾。私も当時、新入医局員として、報告された症例を経験した。その後、イレッサによる薬剤性肺障害が社会問題となり、疫学的な調査が行われたが、日本医科大学の吾妻安良太先生、工藤翔二先生により、薬剤性肺障害および間質性肺炎の急性増悪など重症の肺障害である、びまん性肺胞障害(DAD)の頻度は日本人に10～20倍多く認めることが報告された²⁾³⁾。DADの頻度は遺伝子的には比較的近いと考えられる中国人、韓国人に比較しても多い。そのため、DADの原因遺伝子は日本人が日本列島に孤立したあと、集団内に広がったと考えられた。私の参加している、現自治医科大学の萩原弘一先生の研究グループでは、日本人の患者群で全遺伝子コード領域シーケンス解析を行い、データベース上のコーカシアン、中国人、日本人のシーケンスと比較した。日本人の1名以上で検出された

変異のうち、アミノ酸変化を生じる変異が全ゲノムで180,215カ所存在した。そのすべてで、イレッサ+タルセバ肺障害患者合計36名と一般人70名で関連解析を行った。統計的に有意な遺伝子変異のうち、疫学データに合致し、肺で発現し、間質性肺疾患と関連のある機能を有する遺伝子は細胞膜に係留する膜型のムチン、Mucin4 (MUC4)のみであった。MUC4は単に粘膜を形成し気道上皮を保護するだけでなく、気道上皮の増殖・生存をコントロールし、気道における炎症を仲介する機能があると考えられている。しかし、DADに関係するMUC4の遺伝子変異や肺障害に関与する具体的な機序についてはわかっていない。MUC4は繰り返し配列(VNTR)を持つ巨大分子であり、解析が難しい。最近、ようやく、次世代シーケンスを使用することによりMUC4の遺伝子配列を同定できるようになり、また、患者検体から気道上皮の初代培養細胞を作成、MUC4の安定発現細胞を作成することにも成功した。MUC4の研究には、越えなければならない山や谷がまだまだありそうだが、今後もMUC4の機能解析を進めていきたい。

文献

- 1) Inoue A, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. Lancet. 2003; 361: 137-9
- 2) Azuma A, et al. Basis of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in Japanese patients. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 1397-8.
- 3) Kudoh S, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 1348-57.

第22回, 平成26(2014)年度

マイトファジーが規定する細胞運命の 特発性肺線維症病態における役割

荒屋 潤

東京慈恵会医科大学呼吸器内科

オートファジーはリソソームと協調した一連の細胞内分解処理機構で、プロテアソーム系とともに重要な細胞内蛋白分解機構である。オートファジーでは、オートファゴソームと呼ばれる二重膜構造からなる小胞が標的を囲い込み、リソソームに移送し融合・分解する。定常状態におけるアミノ酸の供給に加え、免疫応答、感染制御、発癌抑制、細胞分化、細胞死、細胞老化に至るまでの多種多様な細胞機能や病態の制御に関与する。また非特異的な分解だけでなく、小胞体やミトコンドリアなどの小器官を選択的に分解処理する機構でもある。われわれはIPF肺ではオートファジー分解が不十分である可能性を見出し、またオートファジー低下が、筋線維芽細胞分化を誘導することを報告した¹⁾。そこで特発性肺線維症 (IPF) 病態における、ミトコンドリア選択的なオートファジーであるマイトファジーの、特に肺線維芽細胞における役割に着目した検討を行った。

マイトファジーは、ミトコンドリア蛋白であるPINK1とE3ユビキチンリガーゼであるParkinによる制御を受けている。ミトコンドリアが傷害を受けるとミトコンドリア膜上でPINK1が安定発現し、Parkinをミトコンドリアに誘導しミトコンドリア蛋白のユビキチン化が起こる。アダプター蛋白のp62はユビキチンとオートファゴソームの両方に結合

し、この作用により傷害ミトコンドリアは選択的にオートファゴソームに取り込まれる。われわれは特にParkinの役割に着目した。結果Parkinノックダウンによるマイトファジーの抑制は、ミトコンドリア由来の活性酸素種 (ROS) を増加させ、同時に筋線維芽細胞への分化と増殖を誘導した。ミトコンドリア由来ROSがplatelet-derived growth factor (PDGF) 受容体と、その下流のシグナル系を活性化することが、マイトファジー抑制による筋線維芽細胞分化と細胞増殖に関与することを見出した。さらにIPF肺由来の線維芽細胞ではParkin発現が低下し、PDGF受容体が活性化していたことから、Parkin依存性マイトファジー低下のIPF病態への関与の可能性を報告した²⁾。

本検討では岡本敏記念肺線維症研究基金を使用させていただいており、岡本敏様のIPF病態解明を望むお気持ちに対して、わずかながらお答えできたのではないかと考えている。IPFの病態解明と治療法開発の研究は道半ばであり、本基金には推進力をいただいたように感じている。

文献

- 1) Araya J, et al. Insufficient autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013; 304: L56-69.
- 2) Kobayashi K, et al. Involvement of PARK2-mediated mitophagy in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis. *J Immunol.* 2016; 197: 504-16.

第22回、平成26(2014)年度

岡本基金記念誌に寄せて

前野敏孝

群馬大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科

私は、平成26年度に第22回公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」を受賞させていただいた。

特発性肺線維症は、慢性的に肺の線維化が進行する予後不良の疾患である。肺の上皮細胞障害に対する過修復の結果として、間質に線維芽細胞の増生やマトリックスの沈着を来す疾患である。特発性肺線維症をはじめとした呼吸器疾患に苦しむ多くの患者さんに接するにつれて、この特発性肺線維症の病態の根本の改善に繋がる治療法を確立させたいと考えるようになり、研究の世界に足をも踏み入れた。

そうして過ごす日々の中、受賞させていただいた研究テーマは、“特発性肺線維症における脂肪酸分画の変化と病態への関与”という内容であった。遊離脂肪酸は、構成成分として飽和脂肪酸・一価不飽和脂肪酸・多価不飽和脂肪酸とに分けられる。私および群馬大学内の共同研究者は、細胞に取り込まれた飽和脂肪酸を不飽和脂肪酸へ変換する Stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) や飽和脂肪酸および不飽和脂肪酸の脂肪酸鎖長を伸長させる酵素である Elongation of long chain fatty acid member 6 (Elovl 6) について検討を行い、Elovl 6 の欠損マウスでは細胞内の脂肪酸組成バランスが変化し、肺線維症が悪化することを動物モデルにて明らかにした (Nat Commun. 2013; 4: 2563. doi: 10.1038/ncomms3563)。

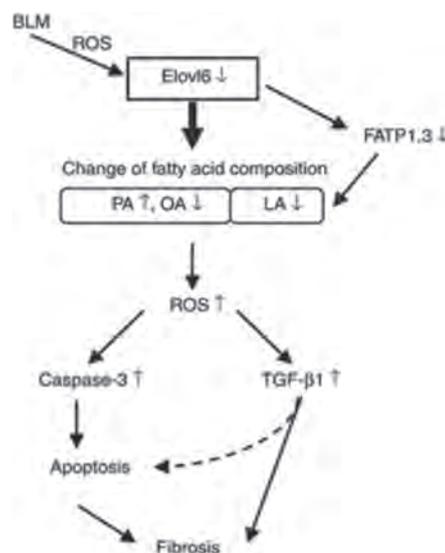
そのメカニズムとしては、リン脂質が主成分であるサーファクタントが存在する肺では Elovl 6 は II 型肺胞上皮細胞に発現が認められているが、Elovl 6 欠損マウスにブレオマイシンを気管内投与し肺線維症モデルを作成したところ、飽和脂肪酸であるパルミチン酸が増加し、不飽和脂肪酸であるオレイン酸の減少を認めた。増加したパルミチン酸が II 型肺胞上皮細胞における酸化ストレスの亢進や、線維化の

重要因子である TGF β 1 の発現を誘導し、それらの結果として肺の線維化を悪化させたと考えている (図)。

この研究成果を踏まえて、肺における脂肪酸の質の変化が特発性肺線維症の病態形成にも重要な役割を果たしていると考え、特発性肺線維症の患者さんにおける Elovl 6 の役割と意義の解明、さらには治療への臨床応用に向けて、現在も取り組んでいる。

現在もこのように研究ができてるのは、「岡本敏記念肺線維症研究基金」を受賞させていただいたからと考えている。この場をお借りし、特発性肺線維症のために亡くなられた岡本敏様のご遺志を託された奥様岡本不二子様、東洋信託銀行の関係者の皆様方に、御礼申し上げます。誠にありがとうございました。

まだ道半ばではあるが、特発性肺線維症の患者さんの笑顔を守るために、今後も初心を忘れずに取り組んでまいりたいと考えている。



(Nat Commun. 2013; 4: 2563. doi: 10.1038/ncomms3563 より引用)

第22回、平成26（2014）年度

公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」を受賞して

西岡安彦

徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野

私が第22回の岡本敏記念肺線維症研究基金を受賞したのは平成26（2014）年になる。徳島大学医学部医学科を卒業し翌年から研究を始めて26年目のことだった。実は私は研究を始めてから10年以上癌免疫を研究していたため、実際に肺線維症の研究を始めたのは平成12（2000）年のことで、癌研究での米国留学から帰国した2年後だった。このような状況であったため自分の中では後から遅れて肺線維症研究に参入した新参者の感覚で研究に取り組んでいた。また同時に肺線維症研究は自分にとって大変難しい研究対象であると感じていた。癌研究においては研究のターゲットはもちろん癌細胞であり、癌細胞を死滅させる方法を考えることが癌研究であるというシンプルな構図を持っている。一方で、肺線維症においては当時も今もどの細胞をターゲットに研究をすべきかは明らかではない。そのため自信をもって取り組める研究の方向性すら決めかねていたというのが正直なところである。さまざまな研究の方向性を考え、ターゲットは線維芽細胞、そして治療薬の開発に直結する研究をという視点で研究を始めたのが平成13（2001）年頃だった。

その後、研究成果のいくつかが運よく Am J Respir Crit Care Med 誌に掲載され、少し余裕をもって肺線維症研究を考えることができるようになった。現在も続けている線維細胞（fibrocyte）を中心とした

細胞分子病態の研究を始めたのは平成20（2008）年前後で、本基金を受賞した研究成果「肺線維症における fibrocyte の増殖因子シグナル研究と診断・治療への展開」につながった。肺線維症研究を始めてしばらくして本基金の存在を知ることになったのだが、当時すでに肺線維症研究に限定した本基金の受賞は肺線維症研究に取り組んできた研究者の大きな目標の1つとなっていた。私自身にとっても大きな夢の1つであったことから受賞の知らせをいただいた際には喜びもひとしおだった。

現在、私が研究を始めた頃にはなかった抗線維化薬が2剤上市され、難病である特発性肺線維症の患者さんに使用できる時代を迎えている。まだまだこの難病を治す治療薬とはなってはいないが、確実に肺線維症研究は進歩し、基礎的にも臨床的にも日本の研究者がこの領域に大きく貢献しているのは間違いない。この度、岡本敏肺線維症研究基金が27年間の歴史に幕を下ろし閉じることが決定したというお話を聞き大変残念に思うが、本基金の存在が日本の肺線維症研究を活性化し世界でも有数の肺線維症研究国に押し上げてくださったのではないかと感じている。改めて本基金を設立された故岡本敏様、岡本不二子様、運営委員の先生方に心より御礼を申し上げ、私の寄稿文とさせていただきます。

第23回、平成27(2015)年度

肺線維症におけるホスホリパーゼ C ϵ の役割

永野達也

神戸大学大学院医学研究科内科学講座呼吸器内科学分野

ホスホリパーゼ ϵ (PLC ϵ)は低分子量GTP蛋白質 Ras/Rap の標的蛋白質(エフェクター)の1つとして、研究協力者である片岡徹教授の研究室で発見された酵素である。PLC ϵ はG蛋白質共役受容体やチロシンキナーゼ型受容体などの活性化により活性化する。活性化したPLC ϵ はその基質であるホスファチジルイノシトール2リン酸を加水分解することにより、セカンドメッセンジャーのジアシルグリセオールとイノシトール3リン酸を産生し、それぞれプロテインキナーゼCの活性化と細胞内の貯蔵カルシウム動員に重要な役割を果たしている。哺乳類では脳、肺、肝臓、腎臓といった複数の臓器に発現が認められ、細胞レベルでは角化細胞、線維芽細胞などの上皮間葉系の細胞には発現が認められるが、リンパ球、マクロファージといった免疫系の細胞には発現が認められない。PLC ϵ のリパーゼ活性を欠損させたノックアウト (KO) マウスを使用したこれまでの研究により、ホルボールエステルやハプテン誘導性の皮膚炎がPLC ϵ の欠損により抑制されることが明らかになった。さらに、PLC ϵ を過剰発現するトランスジェニック (TG) マウスを用いた実験では、同マウスに乾癬様の皮膚炎が誘導されることも明らかとなった。近年、PLC ϵ は消化器系の癌や腎疾患との関連も報告され、抗炎症薬、抗癌薬開発の重要な標的分子として近年急速に注目を集めている分子の1

つであるが、呼吸器領域の炎症における役割は申請者の研究を除いて明らかにされていない。

呼吸器領域において、申請者の平成24年度に科学研究費補助金〔若手 (B)〕の助成による研究から、PLC ϵ は炎症応答の場となる肺胞上皮細胞や気管の上皮細胞さらには平滑筋細胞や線維芽細胞などの間葉系細胞にも発現していることを明らかにした。また、オボアルブミン (OVA) を抗原とする急性喘息モデルを作成し、PLC ϵ のKOマウスでは野生型(WT)マウスでみられる喘息応答がほぼ完全に抑制されること、また、PLC ϵ はTh2細胞の活性化を介して気道の炎症反応に重要な役割を果たしていることを明らかにした。さらに上皮細胞を腫瘍壊死因子- α (TNF- α)で刺激した後のケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド2 (Ccl2) やケモカイン (C-X-Cモチーフ) リガンド2 (Cxcl2) などの炎症性サイトカインの産生がPLC ϵ のKOにより抑制されることを明らかにした。現在、本助成金、平成26年度の科学研究費補助金〔若手 (B)〕の支援を受け、肺線維症におけるPLC ϵ の役割について研究を進めている。肺線維症の研究のために多大なご支援をいただいた故人ならびにご家族の皆様、本研究課題を採択いただいた選考委員の先生方に、改めて心よりお礼を申し上げます。

第23回、平成27(2015)年度

RNA干渉法を用いた、肺線維症に対する 新規治療薬開発の研究

小林 哲

三重大学医学部附属病院呼吸器内科

平成27年度岡本敏記念肺線維症研究基金を授与された。題名は「RNA干渉法を用いた、肺線維症に対する新規治療薬開発の研究」である。

申請前に本基金に関して調べたところ、原因不明の間質性肺炎（肺線維症）で亡くなられた故岡本敏氏のご遺志に基づき、肺線維症の原因や病態の解明、治療法の確立を目指した、基礎的、臨床的分野の研究への助成を目的として設立されたものであり、呼吸器学会のホームページを経て募集され、受賞者も学会ホームページに発表されるというかなり公な基金であった。私も、呼吸器疾患研究者の1人として、憧れの研究費の1つであり、研究費獲得が難しい昨今、授与を受け非常に光栄に感じたことを覚えている。

8月22日に都内某所で受賞式が行われたが、予想以上に厳粛なものであった。本基金の成り立ちなどが説明されたあと、ご遺族の方のお言葉があった。詳しくは書けないが、この間、何か非常に荘厳な魂のようなものに触れたような気がして、実際の所、涙をおさえるのに必死であったことを覚えている。

工藤翔二先生から表彰状を授与していただいた。その後、工藤先生、杉山幸比古先生、貫和敏博先生、山岸文雄先生、山口哲生先生という、医師としても研究者としても大先輩の方々と懇談し、本会の歴史や思い出をお聞きした（写真）。

今回の助成対象研究の内容は、RNA干渉という方法を用いた治療薬開発に関する研究であり、本研究を基礎とした創薬はその後にも進展し、現在米国で臨床試験に入っている。本研究基金によって、研究の続行が可能になったと考えている。ここに感謝の意を記させていただく。



第23回、平成27(2015)年度

特発性間質性肺炎の線維化形成に関わる元素 —特に鉄との関係—についての解析

森山寛史

国立病院機構西新潟中央病院呼吸器内科

特発性肺線維症をはじめとして、特発性間質性肺炎の診断にはほかの原因を除外することが重要である。実臨床の場では施行できる検査に限界があり、鑑別が困難なことも少なくない。1968年Liebowらの特発性間質性肺炎の分類には巨細胞性間質性肺炎(giant cell interstitial pneumonia: GIP)が含まれていた。GIPの病理組織は、一度みたら忘れられないくらいに特徴的な病理組織像で、肺胞腔内に多数のいびつな多核巨細胞が出現する。巨細胞の胞体には貪食された細胞が内包されていて、顕微鏡の対物レンズを強拡大にしてよくみると、非常に細かい茶褐色の粒子を胞体内に認めることがある。この非常に細かな粒子の多くは、超硬合金の主成分であるタングステンである。GIPの原因を解明したのは、米国の研究者 Abrahamであった。LiebowのGIP症例に元素分析を行い、タングステン、タンタルを証明した。これらGIP症例に超硬合金の曝露歴があることが判明して、GIPは超硬合金の吸入により発症する職業性肺疾患であることが明らかとなった。この発見は2つの点で非常に意義深い。1つは、今まで原因不明として分類されていた病理組織形態の原因が究明されて特発性間質性肺炎の分類から除外されることになったこと。そして、元素分析が原因究明のために有用な手法であることが明らかとなったこと、である。2010年から肺組織の元素分析をインターネットで受け付けるシステムを導入した。ご依頼の中には原因不明の間質性肺炎で鑑別診断が難しい症例が多く含まれ、国内外230例以上の元素分析

を行い、超硬合金肺50例、インジウム肺6例、アルミニウム肺4例など、特発性間質性肺炎の除外診断と職業性肺疾患の診断に携わってきた。そのような中で日本呼吸器学会のホームページで岡本敏記念肺線維症研究基金について知り、肺組織で元素分析を進める中で、人体と元素との関係についてさらに深く知りたいと考えるようになった。平成27年度に再応募したところ、幸いなことに受賞者の1人として連絡をいただいた。贈呈式では岡本敏様のご親族のご出席を賜り、運営委員長の工藤翔二先生そして運営委員の先生方から数々のご薫陶をいただくことができた。自分にとって身に余る光栄であると同時に、岡本敏様のご遺族のご厚意に報いることができるよう、より一層の努力を積み重ねようと思った。いただいた助成金で、特発性間質性肺炎の病理組織で免疫組織化学を検討した。用いた抗体は、M1マクロファージ(CD68)、M2マクロファージ(CD163)、鉄代謝に関わるヘプシジンなど計5抗体であった。マクロファージはM1、M2ともに線維化組織内を含めて陽性で、ヘプシジンは蜂巢内の細気管支上皮化部位や肺胞腔内の細胞に陽性であった。正常肺では目立たないことから、ヘプシジンと特発性間質性肺炎の線維化病変についてさらに検討を重ねている。基金をいただいたことで、鉄代謝と特発性間質性肺炎との研究を始めることができ、大変に感謝している。岡本敏様ならびにご家族の皆さま、関係の皆さまに深く感謝申し上げる。誠にありがとうございます。

第24回、平成28(2016)年度

肺線維症病態形成におけるネクロプトーシスの役割の解明とその臨床応用の検討

水村賢司

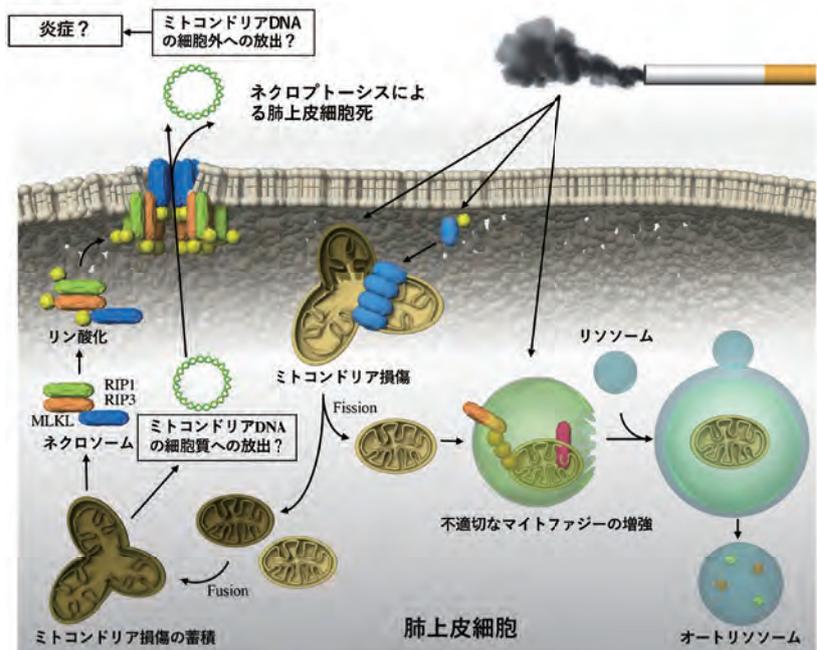
日本大学医学部内科学系呼吸器内科学分野, 水村医院

肺線維症は、依然として予後不良の難病であるが、近年、肺線維症の研究は大きな進歩を遂げており、抗線維化薬の治療導入は特筆すべきことである。本基金の受賞者一覧には、世界の肺線維症研究を牽引する諸先生の名前が並び、故岡本敏氏の遺志が本基金を通じて形になったと感じている。このような栄誉ある基金の助成を受け研究を行えることは、若輩の身にとっては僥倖であるとともに、改めて身の引き締まる思いである。

本研究は、病態生理に不明な点が多い肺線維症に対し、ネクロプトーシスという新規プログラム細胞死の関与を明らかにし、新たなバイオマーカーや治療法の可能性を見出すことを目的としている。肺線維症の発端となる肺上皮細胞死はアポトーシスが中心に検討されてきたが、アポトーシスはDAMPsの放出の少ない、炎症反応が乏しい細胞死である。一方、肺線維症は間質の炎症を特徴としているが、アポトーシスによる肺上皮細胞死と炎症の関係については不明な点が多く、アポトーシス後の2次性ネクローシスがモデルとして提唱されていた。ネクローシスは長い間、「偶発的な細胞死」とされ、特異的な分子細胞学的イベントは必要ないと考えられてきた。しかし近年、RIP3とよばれる

キナーゼの活性依存的に誘導されるカスパーゼ非依存性のプログラムネクローシス(ネクロプトーシス)が報告された。ネクロプトーシスはアポトーシスと比較し、DAMPsの放出の多い、炎症反応の強い細胞死とされている。本研究では、セカンドメッセンジャーとしてミトコンドリアDNAにも着目し、肺線維症におけるネクロプトーシスによるミトコンドリアDNAの放出メカニズムと炎症について検討を行っている(図)。

最後に、本研究基金を発足、運営なされてきた岡本家の皆さま、工藤翔二先生をはじめとする諸先生、関係者の皆さまに心から感謝を申し上げますとともに、岡本敏様のご冥福をお祈り申し上げます。



第24回、平成28(2016)年度

間質性肺炎における3次元CT構築画像と 病理組織型の比較研究

大久保仁嗣

名古屋市立大学大学院呼吸器・免疫アレルギー内科学

平成28年度に「公益信託岡本敏記念肺線維症研究基金」を受賞した。過去の歴代の受賞者は呼吸器業界の著名人ばかりであり、私のような研究者が受賞して、嬉しい気持ちとこれから肺線維症の研究を頑張るぞという意気込みをいただいたことが忘れられない。

私の研究は主にCT画像解析である。コンピュータ支援診断とはコンピュータ情報処理技術を用いて画像情報の定量や解析を行い、その結果を診断に利用しようとする手法である。歴史的には全肺平均CT値測定が始まりであり (Beinert T, et al. Pneumologie. 1995; 49: 678-83), 肺のCT値は正常で-820 HU程度だが、間質性肺炎で肺間質に炎症・線維化が生じると全肺平均CT値は-750~-500 HU程度に増加する。UIPパターンを呈する特発性肺線維症におけるHRCT画像から算出した正常肺濃度体積/全肺体積比 (NL%) が特発性肺線維症のステージングに有用かどうかを明らかにすることから始めた。私はHRCTでUIP (通常型間質性肺炎) パターンを呈する特発性肺線維症を対象とし、HRCT画像から算出したNL%が日本の重症度分類およびGAP stageを予測するうえで有用であることを証明し論文報告した (PLoS One. 2016; 11: e0152505)。ここでいう正常肺とは、CT値で-950HUから-701HUのことを指している。次いで特発性肺線維症におけるHRCT画像から算出したNL%が予後予測に有用かどうかを明らかにする研究に携わった。175人の特発性肺線維症患者においてNL%を算出し、強い予後予測因子で

あることを証明した (hazard ratio : 0.949, 95% CI : 0.936 ~ 0.964, $p < 0.0001$)。予後予測能の指標であるC indexは、放射線科医師による線維化スコアに勝ることを明らかにした。さらに世界的に有用と認知されているGAP indexにNL%を加えることで、GAP index単独よりもC indexがより高くなることを証明し論文報告した (Intern Med. 2018; 57: 929-37)。

そして私は間質性肺炎患者のHRCT画像データからボリュームレンダリング法を用いて画像を再構築し、3次元で局所肺構造を可視化する研究を行った。外科的生検症例、肺癌合併間質性肺炎で肺葉切除術または肺部分切除術を行った症例の数は20例と十分ではなかったが、病理スライドのルーペ像と、ほぼ一致した所見がCT画像からの3次元構築画像で得られた。UIPの症例では病理学的な特徴とされる時間的空間的不一致が確認され、またUIPでは水平断CTの蜂窩肺は、胸膜面から直行した索状構造物の所見としてみられた。牽引性気管支拡張の周囲に生じるすりガラス病変がUIPで特徴的であることを確認した。

その後、多施設共同研究で症例数を増やし、CT画像を間質性肺炎の最終診断名でラベル化し機械学習 (deep learning) させる研究へと進んだ。特発性肺線維症の人工知能による診断的中率は90%前後と良好だった。しかし、ROC曲線を用いた特異度・感度に関しては良好とはいえず実用化に至る水準に達しおらず、アノテーション学習手法を用いての追加実験を行っている最中である。

第 25 回, 平成 29 (2017) 年度

間葉系幹細胞との予期せぬ良き出会い

大河内真也

東北大学大学院医学研究科産業医学分野

臨床指向が強かった自分は卒業後すぐに野戦病院に出たが、5年目ぐらいで医学の限界を強く感じるようになり、当時の東北大学加齢医学研究所貫和研に大学院生として入れていただいた。癌免疫の研究を行い、充実した日々を過ごすものの、一生研究を続ける気にはなれず、学位取得後、市中病院に戻った。しかし、呼吸器難病に対する医学の限界という現実に、またもぶち当たることとなる。

たまたま相談した仲の良い先輩が、間葉系幹細胞の碩学、ダーウィン・プロコップ先生と知り合いという。直感的に運命を感じて、ハリケーン被害直後のニューオリンズに飛び込んだ。貫和先生に反対されるかと思ったが、「家族の安全を第1にまずはとにかく行ってこい」と送り出され感動した。

留学当初は苦労したが、肺胞上皮を低酸素かつアシドーシスで生存の瀬戸際に追い込んだところに、間葉系幹細胞を加えると、ほとんどの上皮が生き残ることを発見した。その現象を顕微鏡下で直に観察したときに間葉系幹細胞の力を確信した。

同僚 グレゴリー・ブロックとともに、Stanniocalcin-1 (STC1) という液性因子が、この現象に関わることを見出した。小野学と一緒に STC1 吸入が肺線維症を治療し得ることを証明したことが、岡本基金の受賞につながった¹⁾。現在は、いただいた助成金を使わせていただいて、STC1が細胞代謝に及ぼす影響を網羅的に解析中である。研究の

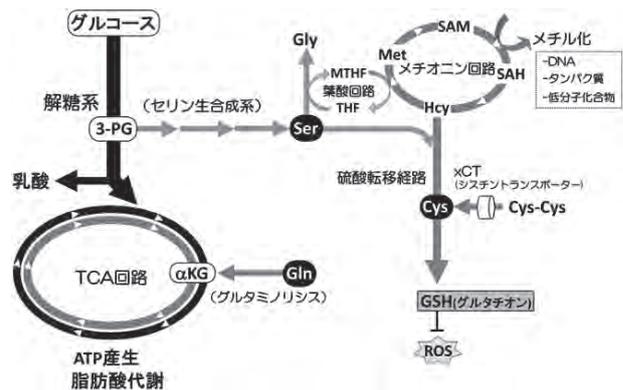


図 STC1 が影響を及ぼす代謝経路

STC1 は TCA 回路、解糖系、メチオニン回路、還元型グルタチオン (GSH) 合成経路などを調整して、細胞内環境の恒常性維持、遺伝子発現調整などに関与することが明らかになってきた。この結果は肺線維症にとどまらず、さまざまな組織の恒常性を維持する新規治療開発に結びつく可能性がある。

概要を図に示す。

行き当たりばったり、直観で動く私が、今あるのは、良き師、同僚、友、家族の出会いに導かれ、間葉系幹細胞との予期せぬ出会いを良き出会いと信じたからである。この場を借りて貫和敏博名誉教授、プロコップ教授、黒澤一教授、良き同僚・友人、家族および岡本様のご援助に感謝申し上げます。今後も精進して参りたい。

文献

- 1) Ono M, et al. Mesenchymal stem cells correct inappropriate epithelial-mesenchyme relation in pulmonary fibrosis using stanniocalcin-1. Mol Ther. 2015; 23: 549-60.

第25回、平成29(2017)年度

びまん性肺疾患に対する クライオバイオプシーの普及をめざして

小倉高志

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

2017年度にこの伝統のある岡本基金を受賞させていただき、授賞式のあとに幹事の先生からこの基金を設立した岡本様のお話を聞かさせていただき、改めて間質性肺炎の臨床・研究に精進していかなければと感じた。今回、基金を使わせていただいた本研究のまとめを報告をさせていただき、改めて岡本様と家族の方のご援助に感謝申し上げたい。

私は1994年、ちょうど非特異性間質性肺炎(NSIP)の概念がはじまったばかりの頃から本格的に間質性肺炎(IP)の診療に関わってきた。胸腔鏡が導入された時期でもある1996年から当院は積極的にIPの外科的肺生検(SBL)を施行し、これまでに1,200件を超えた。IPの組織を積極的に調べるという姿勢が、臨床医、画像医と病理医によるCRP診断(clinical-radiological-pathological correlation)を鍛え、現在のIPのMDD(多職種による診断)を推進してきた。ただ、患者への侵襲のことは長年気になっていた。数年前からヨーロッパで開発されたクライオ生検をちょうど2017年に導入して臨床的な有用性と安全性を検討させていただいた(2018年度の日本呼吸器学会学術講演会、および米国胸部学会で報告)。約2年半で650症例を施行させていただいたが、合併症として急性増悪は1例あったが、気胸は4.0%と海外よりも低頻度だった。出血頻度は高いものの、出血を原因とした入院期間延長や集中治療室への入室を必要とする症例は認めなかったことが

特徴であり、その一因として、全例透視下に施術していることや、止血目的にフォガティーカーテールを利用していることが考えられた。また、有用性については、得られた検体の病理学的診断精度をAからCの3段階で評価を行ったところ、80%以上でレベルB以上を得ることができ、治療方針の決定に非常に有用な情報を提供するものであることも確認された。

われわれは今CRP診断に加え、画像・臨床データの時間経過(Time)での変化など、時間軸を加えたダイナミックな診断(CRPT診断)を提唱している。クライオバイオプシーは繰り返し検査ができるものであり、CRPT診断の補助になると考える。さらに、肺癌と同様に遺伝子などのバイオマーカーの検索にも応用が可能で、現在この研究も予定している。

本基金を受賞した結果、以上のように、びまん性肺疾患に対する経気管支鏡下クライオバイオプシーについての研究が推進された。残念ながら、それらデバイスはすべてが保険償還される状況にはなく、クライオバイオプシーで得られた診断がIIPsの特定疾患の申請には使用できない問題点がある。引き続き、IPでお亡くなりになった岡本様の意志を継承して、この難治性の疾患で悩める患者さんのためにも、クライオバイオプシーの臨床応用に際して、幅広く寄与していくことを目指したいと考えている。

第26回、2018（平成30）年度

間質性肺炎とマクロファージ

鈴木拓児

自治医科大学呼吸器内科

まず初めに第26回の平成最後の岡本敏記念肺線維症研究基金を賜り誠にありがとうございます。私は本研究において、特発性間質性肺炎の中でも比較的まれな剥離性間質性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia : DIP) に着目した。ご存知のように本疾患は、喫煙関連の特発性間質性肺炎の1つだが、当初は組織所見が上皮細胞の「剥離」である、という考えから名づけられているが、現在では肺胞腔内に充満している細胞は、上皮細胞でなくマクロファージであることがわかっている。すなわち本来であれば病態に基づいて「肺胞マクロファージ間質性肺炎」という名前がふさわしいのだが、病気の名前にはその疾患研究の歴史が刻み込まれている点で興味深い。

喫煙に関連した呼吸器疾患はいくつもあるが、すべての喫煙者がDIPや肺癌やIPFや重症のCOPDやLangerhans細胞組織球症になるわけではない。当然、個々人の遺伝的背景や生活環境全体が影響しているものと思われる。喫煙で誘導される生体内因子もさまざまな炎症性サイトカインをはじめ沢山ある。その中で肺胞マクロファージの機能に重要なGM-CSFに着目した。GM-CSFのノックアウトマウスは肺胞

マクロファージの機能が低下し、サーファクタントは処理されずに蓄積し、肺胞蛋白症と同様の所見を呈する。ヒトでもGM-CSFに対する自己抗体のある患者や受容体遺伝子変異のある患者はおのこの自己免疫性肺胞蛋白症、遺伝性肺胞蛋白症と呼ばれるようになっている。その逆に、このGM-CSFが肺内で過剰なマウスを作製すると、実は肺内にマクロファージが異常集積しDIPに似た病態を呈することがわかった。喫煙でみられる肺の気腫化も観察されるが、GM-CSFで慢性刺激されたマクロファージが蛋白分解酵素(MMP-9やMMP-12)を産生するためと推察される。またヒトでもマウスでも喫煙刺激はGM-CSFを誘導することが知られていることから、これまで喫煙からDIPへ繋ぐ不明であった中間因子の1つとしてGM-CSFが候補にあがった。本疾患に対しては禁煙することが大切であり、ステロイド治療が有効であるが、本研究を通じて、広くびまん性肺疾患の分子病態の理解、マクロファージ研究とその応用、など広く発展させられたらと考えている。最後になったが岡本敏様ご家族のご支援にこの場をお借りして感謝申し上げたい。

第27回、令和元(2019)年度

肺胞オルガノイド技術を用いた、肺線維症における 上皮細胞老化の意義と新規薬剤の探索

榎本泰典

理化学研究所生命機能科学研究センター呼吸器形成研究チーム

他臓器の線維症と同様、肺線維症は加齢に伴って有病率が増加する疾患である。実際、家族性肺線維症や特発性肺線維症患者では、テロメアの短縮やテロメラーゼ遺伝子の変異が見られることが多く、加齢・老化と肺線維症との関連を裏付けるデータと考えられている。また最近では、老化した細胞にアポトーシスを誘導し除去する、あるいは老化自体を抑制する作用のある薬剤の全身投与がマウスの肺線維症を改善させるというエビデンスが出てきており、細胞老化およびその抑制は、本症の新規治療ターゲットとして期待されている。しかしこれら過去の研究では、どの細胞種の老化が肺線維症発症の上で重要なのかは明確にされておらず、本質的な分子病態メカニズムが不明である。一方、私自身が予備検討として肺線維症の患者肺や肺線維症を誘発したマウス肺の免疫染色を評価してみると、肺全体の中で細胞老化が見られるのは肺胞を主体とした上皮細胞が主体であることがわかった。よって、この“上皮細胞における老化”に主眼を置いた研究を行うことで、本症のより正確な病態解明と、またより特異的な治療薬開発につながり得ると考えた。

肺が線維化に至る機序は未だ不明な点が多いが、そのスタートは慢性・反復性の肺胞上皮細胞の傷害であるとされている。従来、肺線維症の基礎研究においては、ブレオマイシン等の薬剤を経気道的あるいは全身性に投与して肺の線維化を誘導する方法が

一般的であるが、この方法では上皮細胞または肺胞組織単位の均一な傷害を与えることができない点が問題であった。近年、肺胞組織の3次元構造を *in vitro* で再現する培養系として、肺胞オルガノイドが開発された¹⁾。これは肺胞における組織幹細胞であるII型肺胞上皮細胞を3次元培養することで、細胞の凝集や増殖、さらには分化を誘導し、肺胞様の疑似組織を作成する技術である。これにより、*in vivo* に近い条件下で、肺胞上皮に特化した実験を行うことが可能となる。

私は現在、この肺胞オルガノイド技術を応用し、肺胞上皮に対して老化を誘導することで、上皮細胞老化を起点とした *in vitro* の肺線維化実験系構築を試みている。また、*in vivo* においてはトランスジェニックマウスを用いて、肺胞上皮における細胞老化の抑制が、肺線維化の抑制につながることの直接的な証明を目指している。これらを踏まえたさらなるステップとして、肺胞上皮細胞特異的に抗老化作用を示し、かつ肺線維症の新規治療薬候補となりうる薬剤のスクリーニングを、マウス肺由来の肺胞オルガノイド及び、ヒトiPS細胞由来の肺胞オルガノイドを用いて進めていく計画である。研究に対するご理解およびご支援をいただき、心より感謝申し上げます。

文献

1) Barkauskas CE, et al. J Clin Invest. 2013; 123: 3025-36.

第27回、令和元（2019）年度

お礼の言葉

阪本考司

名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科

平成5年に始まり今日まで岡本敏記念肺線維症研究基金の27年間の受賞者の顔ぶれを拝見するにつけ、本基金が特発性肺線維症（IPF）をはじめとする間質性肺炎の病態解明や治療開発に尽力された本邦の研究者の支えとなり、この領域の研究および診療の発展に多大な貢献をしてきたことが窺われる。この四半世紀の間に肺線維症を取り巻く状況として抗線維化薬の登場という進歩が得られた。しかしその原因は依然不明で病状の改善をもたらす治療法開発には至っていない。全世界的に肺線維症罹患率の増加が明らかでありさらなる研究と治療開発の進歩が望まれている一方で、本邦の医学研究資金の流れは幹細胞や癌など特定の領域に偏重される傾向を感じる昨今、肺線維症という難題に取り組むわれわれ研究者にとって本基金は大変貴重な存在であった。改めて深謝の思いであり、その最後となる令和元年度の賞を頂戴するにあたり大変光栄である。小生の研究計画“特発性肺線維症の形成に寄与する特殊な細胞集団の探索”について、自身の研究の経緯と併せてご紹介する。

医学部卒業後、公立陶生病院において専門診療研修を受け、計8年間たくさんの患者様に接し、IPF診療の問題点に多くの気づきを得、研究進展の必要性を実感した。大学院に進学し基礎研究の素養を獲得したのち、自身のバックグラウンドであるIPF臨床医と基礎医学の素養を融合し、臨床へ還元できる

成果を目指してIPFトランスレーショナル研究の第一人者であるYale大学Kaminski教授の教室の門を叩き、新たなバイオマーカー候補としても注目される長鎖non-coding RNAの病態への寄与について検討した。この研究は学会でも高く評価され、米国の肺線維症患者団・Pulmonary Fibrosis Foundationから研究支援を得た。2016年より現職の名古屋大学で肺線維症診療と臨床情報・検体を利用した研究を展開している。

今回の研究計画は、Yale在任中に得られた知見であるIPF疾患特異的長鎖noncoding RNA（lncRNA）群の中から、新たな治療標的を探索するため、新規技術である単細胞RNAシーケンスを利用する試みである。先の研究で小生らはIPF特異的lncRNAの1つが線維芽細胞の分化や老化を制御して病態形成に寄与することを見出した。同様に見出されたIPF特異的lncRNA群の中には、より治療標的としやすい細胞（上皮やマクロファージ等）を病的に制御する分子があると推定される。一方、令和の時代になり単細胞RNAシーケンスにより正に疾患形成に寄与する新たな細胞群が報告され始めた。注目の新規技術を用いてIPF関連lncRNAを分析することで、いまだ明らかでないその機能や治療標的としての可能性を明らかにすることを目指すものである。本基金のご援助の成果をIPFの病態理解や治療開発に貢献すべく、早期にご報告できるよう努めたい。

肺線維症研究—残された課題

杉山幸比古

練馬光が丘病院呼吸器内科

1. 診断

特発性肺線維症（以下、IPF）の診断は、HR-CTの進歩により、極めて大きな前進をみた。これによって基本的にIPF診断に組織は不要となり、患者さんへの負担が減った恩恵は大きい。ただ、その所見をめぐり、放射線科医の間での意見の不一致は気になるところである。Traction bronchiectasisとhoneycomb lungの相違論争もあったが、どちらの所見も予後とあまり関係がなかったという論文もある¹⁾。今後の課題としては、蜂巢肺のない初期のIPF所見の確立とその一般化ではなかろうか。IPFという疾患は極めて多彩、多様性のある疾患であり、純粋なIPFが存在すると考えて、梅干しの中の種を探しても、玉ねぎの皮を向いているので結局最後には何も存在しなくなってしまう。

IPFという疾患をどのように捉えるかは人によって意見が異なるであろうが、著者は欧米人の少し大まかな捉え方がかえって患者さんの役に立つこともあるのではないかと、思うこともある。

2. 病因論

現在のところ、素因を持つ個体になんらかの慢性的な吸入刺激が加わると、肺胞上皮細胞の傷害から不適切で過剰な線維化が招来されると考えられている。慢性的な吸入刺激で最も重要なものは喫煙であり、その他、鉄粉をはじめとする各種金属、石材粉末、木材粉末などの微小粉末がある。日本からのIPFと職業の調査²⁾はこういった面からの極めて重要な検討である。ここではクリーニング業や理髪業

なども挙げられているが、こういった職業での低濃度有機化合物の慢性吸入も素因あるものにとっては重大なリスクとなることが示された。病因論は治療とともに予防の面からも重要であるが、ややもすると治療の面ばかりが強調されるきらいがある。COPDももちろんのことIPF予防として禁煙をさらに推し進める必要があり、この予防対策はむしろ大きな課題として残っているのではないだろうか。

線維化の細かい機序を解明し、それに対しての抑制化合物を治療に導入するというのも大事ではあるが、予防という面がおろそかにされてはならないと考える。

もう1つ、病因論で重要な点は、このIPFという疾患が老化・加齢と切っても切れない関係にあるという点である。こういった観点からテロメアの研究もされているが、IPF、肺の線維化を肺の老化加齢現象の過剰な進行と捉えれば、こういった面の研究がさらに必要であろう。線維化の機序、パスウェイはおそらく極めて複雑であり、そのいくつかを抑える薬剤が開発されたとしても、IPFの決定的な抑止にはならないのではないかと。根本の肺細胞の傷害とそこからの老化加齢現象としての線維化発症機序への根源的なアプローチが求められる。

3. 治療

2008年にピルフェニドンが上市されて以来、IPF治療はそれまでの竹槍戦闘に終止符を打ち、まったく新しい時代が始まっている。この革命的な変革に果たした日本の、特にびまん性肺疾患研究班の果た

した役割は歴史に残るものであろう。現在2種類の抗線維化薬をわれわれは手にしているが細かいところでの課題も少なくない。実際に抗線維化薬の治療により、明らかに急性増悪の頻度も低下し（これはステロイドを使わなくなったことの裏返しとも言えるが）、気がつく自分のIPF患者さんは目に見えて良くなったわけではないが、いつの間にか長く変わらずに外来に通ってきてくださっている（長生きされている）。

ただ実際に使用してみて、高齢者が大部分のIPF患者さんではさまざまな抗線維化薬の副作用が意外に多く、これに対する対応がなかなか難しい。

ポイントは副作用をいかに抑制し、患者さんにどちらかの薬をできるだけ長期間服用してもらえるか、という点である。そのためには常用量にこだわらず減量して長く続けるという工夫も必要であろう。2つの薬剤が出てから、次のものがしばらく出てこないところからも、抗線維化薬開発の難しさがかいま見える。さらなる第3、第4の薬の登場が望まれる。

さらに言えば、現状の2つの薬の使い方のさらなる工夫、開発がある。併用はどうか、低用量で2剤を併用してどうか。また、魅力的な課題として、抗線維化薬の長期使用による合併肺癌発生抑制という問題がある。示唆する論文はあり³⁾、機序的にも十分可能性は高いと思われる。このあたりの研究も今後の課題であろう。

さらに、ニンテダニブではIPF以外の肺の線維化に対する応用が推進され、強皮症間質性肺炎での効果が示された⁴⁾。今後さらにさまざまな進行性の肺の線維化に対する検討が始まっているが、早く自由にさまざまな病態に既存の抗線維化薬が使えるように道を整えるべきであろう。

IPFの死因としては高橋弘毅教授の北海道studyにより、40%が急性増悪であると示された。したがって急性増悪の予防と治療の開発が課題である。予防については前述したように、抗線維化薬が有用であ

る。しかし、起きてしまった急性増悪に対しては、治療の進歩があまりないのが現状である。PMXはどうか、そしてさらに画期的な治療の開発が望まれる。

病因論で述べたように、IPFの病態が肺の老化現象の過剰発現であり、抗線維化薬等のストラテジーには当然限界がある。そこではやはり、肺の再生治療、iPS細胞などの利用も含めた新しい治療法の開発が前述の予防の問題とともに、今後の大きな課題であることは皆様も感じられているであろう。今後の歩みに期待したい。

4. 社会的な活動

米国などでは難病に関する患者団体が多く、これらの活動が患者さんの大きな支えになっていると聞く。日本はやはりこういった面が非常に立ち遅れていると思われる。そこで私が班長を拝命していた際に、厚生労働省のびまん性肺疾患研究班でIPF患者会を将来的に作ろうという活動を始めた。こういった方面に熱心な、神奈川の小倉高志先生と近畿の井上義一先生にお願いし、患者勉強会をまずはじめていただき、そういった会の中から患者会組織の育っていくことを期待した。横浜と大阪での1年おきの楽しい会の中から、すでに患者会が結実しているが、今後は他の都市、地方でもこういった患者会が育ち大きな組織となって患者さんのQOLを改善させることができれば、と思われる。これも大きな課題であろう。

文献

- 1) Yamauchi H, et al. Clinical course and changes in high-resolution Computed tomography findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis without honeycombing. PLoS One. 2016; 11: e01666168.
- 2) Iwai K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis epidemiologic approaches to occupant exposure. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150: 670-5.
- 3) Miura Y, et al. Reduced incidence of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone. Respir Invest. 2018; 56: 72-9.
- 4) Distler O, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. N Engl J Med. 2019; 380: 2518-28.

おわりに

赤澤真理子

令和元（2019）年10月末をもって、公益信託岡本敏記念肺線維症研究基金が終了となります。平成5（1993）年にスタートし、27年間続いたこととなります。その間、実に多くの方々のご尽力をいただきましたこと、誠にありがとうございました。心より感謝申し上げます。

私は、岡本敏・不二子の長女です。父・敏は、3年余りの闘病生活の末、肺線維症により、平成3（1991）年11月3日に62歳でJR東京総合病院にて、逝去いたしました。

父は病床にありましても、医学と治療して下さった先生方への、尊敬と信頼と感謝の言葉を常々口にしており、一方で、この病が原因不明の難病であることを大変無念に思っておりました。そのような気持ちから、この病の原因解明に少しでもお役に立ちたいと、母に語っておりました。

父の闘病生活を支えておりました母・不二子は、父の死後、その意思を汲み、この肺線維症の原因や病態の解明・治療法の確立を目指した研究に携わる方々への研究助成を行い、医学の進歩発展に細やかながら寄与することを願い、公益信託基金を設立いたしました。

多くの方々のご支援をいただき、平成5年（1993）年にこの研究基金がスタートしました。この基金は、運営委員の三上理一郎先生、田村昌士先生、工藤翔二先生、山岸文雄先生、山口哲生先生の評議のもと、多くの優れた研究の中から最も優秀な研究成果を選

考し、それに対する助成・表彰ということでした。後に、杉山幸比古先生、貫和敏博先生に運営委員として加わっていただきました。受賞者の方も、当初は1名でしたが、3名へと増えていきました。

平成7（1996）年、母は父と同じ命日に、胃癌で逝去いたしました。4回の助成表彰に参加させていただきました。この難病治療に対して、熱心に研究されている方々がたくさんいらっしゃることを知り、とても心強く思っていたようです。授賞式参加の都度、素晴らしい研究成果を拝見し、その喜びを嘯みしめておりました。病床にありました母は、基金運営のことを案じておりました。母にとっては、父亡き後、この研究基金の設立・継続が心の支えになっておりました。

平成8（1997）年より、母に代わり私が授賞式に出席させていただくことになりました。素晴らしい研究成果で受賞された研究者の方々、およびご自身のご多忙であるにもかかわらず、貴重な時間を割いていただいた運営委員の先生方には、心より感謝申し上げます。両親も同じ気持ちであると思います。父母に代わりまして篤くお礼申し上げます。

この27年間、基金が肺線維症の研究の発展に少しでもお役にたてたのであれば幸いです。そして数々の研究が実を結び、今後も研究が続けられて、最終的な治療法が確立され、1人でも多くの人が救われますことを祈ります。

■公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」記念誌ご寄付者一覧■

本誌は、公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」の残額及び、以下の各位からの寄付金によって制作されたものである。寄付金をお寄せいただいた皆様に深謝いたします。

吾妻安良太	近藤康博	永野達也
荒屋 潤	阪本考司	西岡安彦
石井幸雄	上甲 剛	貫和敏博
榎本泰典	杉山幸比古	萩原弘一
海老名雅仁	鈴木拓児	林 清二
大久保仁嗣	鈴木朋子	坂東政司
大河内眞也	瀬戸口靖弘	福田 悠
太田洋充	高田俊範	星野友昭
大塚義紀	高橋史行	本間 栄
小倉高志	滝澤 始	前野敏孝
河端美則	武田吉人	水村賢司
工藤翔二	田坂定智	宮崎泰成
桑野和善	田島俊児	森山寛史
河野修興	谷野功典	山岸文雄
小林 哲	長井苑子	山口哲生

(50音順)

■公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」運営委員■

運営委員長

工藤翔二（結核予防会理事長）

運営委員

杉山幸比古（練馬光が丘病院呼吸器内科）

貫和敏博（東北大学名誉教授）

山岸文雄（国立病院機構千葉東病院名誉院長）

山口哲生（新宿つるかめクリニック）／事務局

公益信託

「岡本敏記念肺線維症研究基金」記念誌

— 27年のあゆみ —

編集：公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」運営委員会

発行日：2019年11月18日（非売品）

発行者：角田優子

発行所：COSMIC (<https://cosmicsciencemed.wordpress.com/>)

編集制作：呼吸臨床編集室

編集協力：月明組版

公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」記念誌
—27年のあゆみ—

編集：公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」運営委員会
(非売品)

