

# 高知大学学位授与記録

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

## 目 次

| 学位記番号    | 氏名   | 学位論文の題目                                                                                                                                                                                                      | ページ |
|----------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 乙総医博第68号 | 佃 月恵 | Lung CCR6 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>+</sup> type 2 helper T cells as an indicator of progressive fibrosing interstitial lung diseases<br>(気管支肺胞洗浄液中のCCR6 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>+</sup> Th2細胞はPF-ILDの予測因子である) | 1   |

|           |                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名（本籍）   | 佃 月恵（大韓民国）                                                                                                                                                                                                       |
| 学 位 の 種 類 | 博士（医学）                                                                                                                                                                                                           |
| 学 位 記 番 号 | 乙総医博第68号                                                                                                                                                                                                         |
| 学位授与の要件   | 学位規則第4条第2項該当                                                                                                                                                                                                     |
| 学位授与年月日   | 令和5年9月19日                                                                                                                                                                                                        |
| 学位論文題目    | Lung CCR6 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>+</sup> type 2 helper T cells as an indicator of progressive fibrosing interstitial lung diseases<br><br>(気管支肺胞洗浄液中のCCR6 <sup>+</sup> CXCR3 <sup>+</sup> Th2細胞はPF-ILDの予測因子である) |
| 発 表 誌 名   | Scientific Reports, 12:19577 2022年11月15日                                                                                                                                                                         |

|             |    |    |    |    |
|-------------|----|----|----|----|
| <b>審査委員</b> | 主査 | 教授 | 大畑 | 雅典 |
|             | 副査 | 教授 | 菅沼 | 成文 |
|             | 副査 | 教授 | 中井 | 浩三 |

## 論文の内容の要旨

## 論文審査の結果の要旨

# 学 位 論 文 要 旨

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                 |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 氏 名                                                                                                                                                                                                             | 佃 月恵 |
| 論 文 題 目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Lung CCR6<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup> type 2 helper T cells as an indicator of progressive fibrosing interstitial lung diseases</p> <p>気管支肺胞洗浄液中のCCR6<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup> Th2細胞はPF-ILDの予測因子である</p> |      |
| <p>(論文要旨)</p> <p>【序文】</p> <p>間質性肺疾患 (ILDs) は 200 以上のびまん性肺疾患からなり、その多くは線維化を伴うものである。特発性肺線維症 (IPF) は、特発性間質性肺炎 (IIP) に分類され、最も頻度の高い進行性線維化フェノタイプであり、最も予後が悪い。特発性非特異的間質性肺炎 (NSIP)、膠原病関連 ILD (CTD-ILD)、分類不能 IIPs、線維化性過敏性肺炎 (HP)、じん肺など、他の ILD でも、同様に進行性線維化性フェノタイプの臨床的特徴を持つものは、進行性線維化性間質性肺疾患 (PF-ILD) に分類される。これらは予後不良であり、ステロイドや免疫抑制剤には抵抗性を示すが、nintedanib や pirfenidone などの抗線維化療法によって肺機能の悪化を遅らせることが示されている。本研究の目的は、胸部 HRCT で線維化性の間質性肺疾患と判定され、6 ヶ月間の予測努力性肺活量 (%) の相対低下率が 5% 以上を PF-ILD と定義し、その予測因子を、末梢血と気管支肺胞洗浄液 (BALF) の細胞プロファイルによって特定することである。</p> <p>【方法】</p> <p>2019 年 4 月 24 日から 2021 年 12 月 24 日までの間に、本試験に登録した線維性 ILD の患者 [n=30、IPF (n=9)、過敏性肺臓炎 (n=11)、膠原病関連間質性肺疾患 (n=10)] の BALF および末梢血中の通常型 CD4<sup>+</sup> T 細胞 (Tconv) のうち、CD45RA<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD251<sup>low-intermediate</sup>CCR6<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>の集団をタイプ 2 ヘルパー T 細胞 (Th2) と定義し、その比率をフローサイトメトリーで測定した。</p> <p>また、肺機能検査を行い、6 ヶ月間の%FVC 相対低下率が 5%以上の症例を PF-ILD と定義した。</p> <p>【結果】</p> <p>BALF中のリンパ球比率は、PF-ILD患者よりも非PF-ILD患者で有意に高かった。BALFにおけるTh2細胞の比率は、PF-ILD患者において、非PF-ILD患者よりも有意に高率であったが、末梢血においては、有意な差を認めなかった。BALF中のTh2細胞の比率は%FVCの相対変化率と負の相関を認めたが、末梢血中のTh2と%FVCの相対変化率との相関はみられなかった。また、BALF中のリンパ球比率は%FVCの相対変化率と正の相関が見られた。</p> <p>多変量解析の結果、BALF の Th2 細胞の比率が高いことが PF-ILD の唯一の指標であることがわかった。以上の結果より、BALF における Th2 細胞の比率の増加は、線維性間質性肺疾患における肺機能の悪化と関連している。</p> <p>【考察】</p> <p>臨床における抗線維化剤の導入時期は、主治医の個々の判断によるが、線維化が進行している場合はパフォーマンスステータスが悪化する前にできるだけ早期に開始したほうがよいという考え方が多い。しかし、これまでに、肺機能の低下や胸部 HRCT での線維化進行を経過を追って確認する以外に、診断時に PF-ILD を予測しうる良い指標はなく、早期の適切な治療介入が難しいことが多かった。</p> |                                                                                                                                                                                                                 |      |

本研究の結果から、BALF 中の Th2 細胞の比率が高いことが、PF-ILD の指標となり得ることがわかった。Th2 と関連した肺線維化のメカニズムは明らかにできていないが、肺線維化と Th2 との関係はいくつかの報告で示されている。Th2 サイトカインである IL-4 と IL-13 によって誘導されるペリオスチンは、トランスフォーミング成長因子- $\beta$  とのクロストークによって肺線維化に関与することが報告されており、血清ペリオスチンは肺機能低下と予後不良の良い予測因子となり得る。さらに、Th2 サイトカインによって誘導されることが知られている M2 様マクロファージが、線維化の病因に深く関与していることを示す報告がいくつかある。

**【結論】**

結論として、BALF における Th2 の優位性は、線維化 ILD における進行性の肺機能低下の指標であり、これらの患者は抗線維化治療の良い候補となり得る。

## 論文審査の結果の要旨

|         |         | 氏 名   | 佃 月恵                                                                               |
|---------|---------|-------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 審 査 委 員 | 主 査 氏 名 | 大畑 雅典 |  |
|         | 副 査 氏 名 | 菅沼 成文 |  |
|         | 副 査 氏 名 | 中井 浩三 |  |

題 目 Lung CCR6<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup> type 2 helper T cells as an indicator of progressive fibrosing interstitial lung diseases  
( 気管支肺胞洗浄液中の CCR6<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup> Th2 細胞は PF-ILD の予測因子である )

著 者 Tsukie Kin Tsukuda, Hiroshi Ohnishi, Minoru Fujimoto, Yu Nakatani, Kazufumi Takamatsu, Tetsuji Naka & Akihito Yokoyama

発表誌名、巻 (号)、ページ ( ~ ), 年 月

Scientific Reports, 12:19577 2022 年 11 月 15 日

### 要 旨

#### 【背景・目的】

間質性肺疾患 (Interstitial lung diseases: ILDs) は多彩なびまん性肺疾患から構成され、その多くは線維化を伴う。その中でも特発性肺線維症は、特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia: IIP) に分類され、最も頻度が高く予後の悪い進行性線維化フェノタイプである。特発性非特異的間質性肺炎、膠原病関連ILD、分類不能IIPs、線維化性過敏性肺炎、じん肺などの他のILDにおいても、進行性の線維化という共通のフェノタイプを持つ予後不良症例が存在し、それらは進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (progressive fibrosing interstitial lung diseases: PF-ILD) に分類される。PF-ILDはステロイドや免疫抑制薬には抵抗性を示すが、nintedanibやpirfenidoneなどの抗線維化療法によって進行を遅らせることができる。したがって、PF-ILDを早期に特定することは患者予後を改善する上で極めて重要である。本研究の目的は、末梢血と気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) の細胞プロファイリングによって、PF-ILDの予測因子を同定することである。

## 【方法】

本研究には、2019年4月24日から2021年12月24日までの間に、高知大学医学部附属病院で気管支鏡検査が行われた線維性ILDの患者30名が登録された。その内訳は、特発性肺線維症9例、過敏性肺炎11例、膠原病関連ILD10例であった。

BALFおよび末梢血中の通常型CD4<sup>+</sup>T細胞のうち、CD45RA<sup>-</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD25<sup>low~intermediate</sup>CCR6<sup>-</sup>CXCR3<sup>-</sup>の集団をTh2細胞と定義し、その比率をフローサイトメトリーで測定した。また、胸部HRCTで進行性の線維化陰影を示す間質性肺疾患と判定され、さらに肺機能検査で6ヶ月間の予測努力性肺活量(%FVC)の相対低下率が5%以上をPF-ILDと定義した。

## 【結果・考察】

線維化を伴うILD患者のBALFと末梢血における細胞プロファイルを解析した。BALF中のリンパ球比率はPF-ILD患者よりも非PF-ILD患者で有意に高かった。一方、BALF中のTh2細胞の比率は非PF-ILD患者よりもPF-ILD患者において有意に高率であったが、末梢血においては有意な差を認めなかった。BALF中のTh2細胞の比率は%FVCの相対変化率と負の相関を認めたが、末梢血中のTh2細胞の比率と%FVCの相対変化率との間に相関はみられなかった。また、BALF中のリンパ球比率は%FVCの相対変化率と正の相関が見られた。多変量解析の結果、BALF中のTh2細胞の比率が高いことがPF-ILDの唯一の指標であることがわかった。以上の結果は、BALF中におけるTh2細胞の比率の増加は線維化性ILDにおける肺機能の悪化と関連することを示している。

抗線維化薬の導入時期は、線維化が進行している場合は患者のパフォーマンスステータスが悪化する前の早期に開始した方がよいという考え方が多い。しかしながら、これまでは、肺機能の低下や胸部HRCTでの線維化進行の経過を追う以外に、診断時にPF-ILDを予測できる良い指標はなく、早期の適切な治療介入が難しいという問題があった。本研究の結果から、BALF中のTh2細胞の比率が高いことがPF-ILDの指標となり得ることが示された。Th2と関連した肺線維化メカニズムの全容は明らかにされていないが、肺線維化とTh2との関係を示唆する報告は存在する。Th2サイトカインであるIL-4とIL-13の誘導産物であるペリオスチンは、トランスフォーミング成長因子- $\beta$ とのクロストークによって肺線維化に関与することが報告されており、血清ペリオスチンは線維化ILDにおける肺機能低下と患者予後不良バイオマーカーとなり得る。さらに、Th2サイトカインによって誘導されるM2様マクロファージが線維化に深く関与することを示す報告もなされている。

## 【結論】

BALFにおけるTh2細胞の増加は、線維化ILDにおける進行性の肺機能低下の指標であり、これらの所見を示す患者は抗線維化治療の良い候補となり得ることが示唆された。

以上のように、本論文は、間質性肺疾患患者の診断時における気管支肺胞洗浄液中のTh2細胞の増加は、進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者を早期に抽出できるバイオマーカーとなり得ることを示した最初の論文であり、医学的に高い価値を有するものである。よって、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。