

The 58th Scientific Meeting of the Japanese Medical Society
for Lung Surfactant and Biological Interface

日本肺サーファクタント・ 界面医学会 (旧 日本界面医学会)

第58回学術研究会

(肺サーファクタントおよび界面現象に関する学術集会)

テーマ

肺の免疫・恒常性の維持

会期

2022年9月24日(土)

会場

東京医科歯科大学病院

3号館2階『医学科講義室1』

〒113-8510 東京都文京区湯島1丁目5-45

会長：宮崎 泰成 (東京医科歯科大学呼吸器内科 教授)

■大会WEBサイト：<http://lsbi58.umin.jp/>

日本肺サーファクタント・界面医学会第 58 回学術研究会
開催にあたって



日本肺サーファクタント・界面医学会第 58 回学術研究会

会長 宮崎 泰成

東京医科歯科大学呼吸器内科 教授

この度は、日本肺サーファクタント・界面医学会第 58 回学術研究会を担当させていただきます。伝統ある本学術研究会は大変光栄なことです。

肺サーファクタントは肺の成長・発育に始まり、肺構造の維持、そして外界から侵入する異物に対する免疫など、肺疾患を考える時に最も重要なものの一つと考えられます。そこで、今回の学術研究会は「肺の免疫・恒常性の維持」というテーマで開催したいと思います。

30 年ほど前になりますが、私が東京医科歯科大学第 1 内科に入局してまもなく、筑波大学から吉澤靖之先生が赴任されました。当時医員として大学におり、急性肺傷害のテーマを吉澤先生からいただいたのが研究歴の始まりとなりました。炎症局所に起きた時に免疫細胞が血管から肺内に集まってくるのに接着分子が必要だと注目されていたので、米国ユタ大学の Zimmerman 研に留学、新規 $\beta 2$ インテグリンの研究を始めました。ここで免疫細胞の動きに興味を持つようになり、過敏性肺炎という免疫の関わる間質性肺疾患の臨床及び研究を 30 年続けることになりました。肺胞上皮や血管内皮といった肺の構造を形成する細胞とともに、樹状細胞・肺胞マクロファージ・単球・リンパ球・好中球・好酸球・好塩基球といった免疫細胞がオーケストラのように、急性期・慢性期にわたり、時間空間的の変化していく様子に興味を抱き研究しております。

そのような中で、今回の学術研究会では、肺サーファクタントと上皮細胞や肺サーファクタントと免疫細胞がどのように恒常性の維持に役立ち、そしてその破綻により疾患を形成していくのかななどを議論する場ができればと考えています。

基礎研究者も臨床医も集まり意見交換の機会となり、本学術研究会の発展になるように努めたいと思います。ご協力のほどよろしくお願いいたします。

開催概要

肺の免疫・恒常性の維持

会 期	2022 年 9 月 24 日（土）
会 場	東京医科歯科大学病院 3 号館 2 階『医学科講義室 1』 （〒113-8510 東京都文京区湯島 1 丁目5-45）
会 長	宮崎 泰成（東京医科歯科大学呼吸器内科 教授）
事務局	東京医科歯科大学呼吸器内科
事務局長	岡本 師
事務局員	松本 祐希

役 員 会	2022 年 9 月 24 日（土）8：20～8：45 [理事会・評議員会同時開催]
会 場	東京医科歯科大学病院 3 号館 2 階『医学科講義室 1』

座長・演者へのご案内

日本肺サーファクタント・界面医学会第58回学術研究会は現地会場とオンラインでの『ハイブリッド開催』となります。ご登壇場所（現地会場かオンライン）については、運営事務局よりお伺いいたします。

1) オンライン配信について

- ・各セッションをライブで配信いたします。
- Zoom 社の Webinar サービスを利用する予定です。
- ・会期後のオンデマンド配信は予定しておりません。

2) 座長の先生へ

＜現地会場でご登壇の場合＞

参加受付を済ませ、ご担当のセッション開始 20 分前までに次座長席にお着きください。

＜オンラインでご登壇の場合＞

別途詳細をお知らせいたします。

3) 演者の先生へ

第 58 回学術研究会の発表は、全て PowerPoint での PC プレゼンテーション（口演）とさせていただきます。

[スライドのサイズ]

16：9 を推奨いたしますが、4：3 で作成いただいても結構です。

[利益相反（COI）の開示について]

本学術研究会では、利益相反の有無にかかわらず、発表時にその開示を行う必要があります。

掲示するスライドは添付のスライド見本に準じ作成し、発表スライドの 1 枚目に開示してください。サンプルスライドは大会 WEB サイトよりダウンロードが可能です。

＜現地会場でご発表の場合＞

セッションの 30 分前までに参加受付と発表データ受付を済ませ、発表の 10 分前までに次演者席に待機してください。

A) 発表データ受付

Windows：USB メモリによる受付が可能です。

Macintosh：USB メモリによる受付が可能です。

※ COVID-19 対策としてご自身の PC 持込ではなく、データでの登録を推奨しております。

USB メモリによる受付について

- ・会場で使用するパソコンの OS およびアプリケーションは Windows10、Office365 です。
- ・Windows・Macintosh それぞれの標準フォントを使用してください。
- ・動画データは PowerPoint データと同じフォルダに保存してください。

万が一、会場の PC で動画が正常に動作しない場合を想定し、念のためご自身の PC もご持参ください。

※ COVID-19 対策として飛沫防止のため、卓上パネルを立て対面式にてスタッフが対応させていただきます。

ノート PC の持ち込みについて

- ・ HDMI または D-sub 15pin のコネクタで接続いたします。変換コネクタが必要な方は必ずご自身でご用意ください。また、AC アダプタもご持参ください。
- ・ PC 受付にて外部出力のチェック、発表データの試写、動作確認を行った後、会場左前の PC オペレーター席まで、ご自身で PC をお持ちください。

PC はオペレーター席で接続いたします。

※お持ち込みされる場合、スタッフが操作させていただく（触れる）可能性がありますのでご了承ください。

B) 発表方法

演壇上に設置のキーパッド、マウスにて操作してください。

受付の際に、演壇上の機材についてご説明いたします。

発表者ツールは使用できません。

＜オンラインでご発表の場合＞

別途詳細をお知らせいたします。

会場案内図

東京医科歯科大学病院 3号館 2階『医学科講義室1』

〒113-8510 東京都文京区湯島1丁目5-45

JR 御茶ノ水駅下車

徒歩 3 分

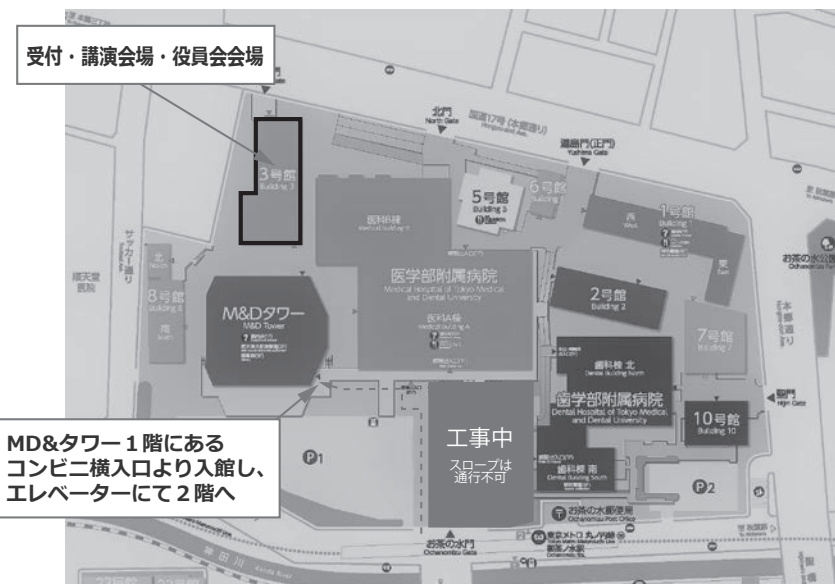
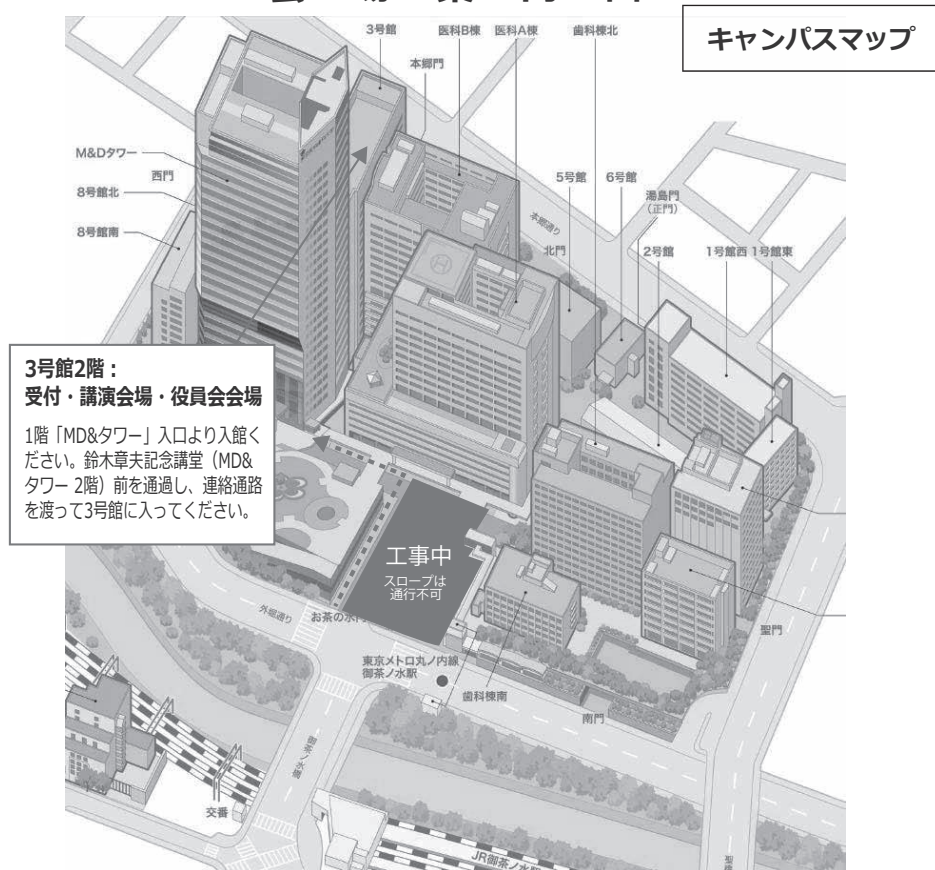
地下鉄 丸の内線 御茶ノ水駅下車

徒歩 1 分

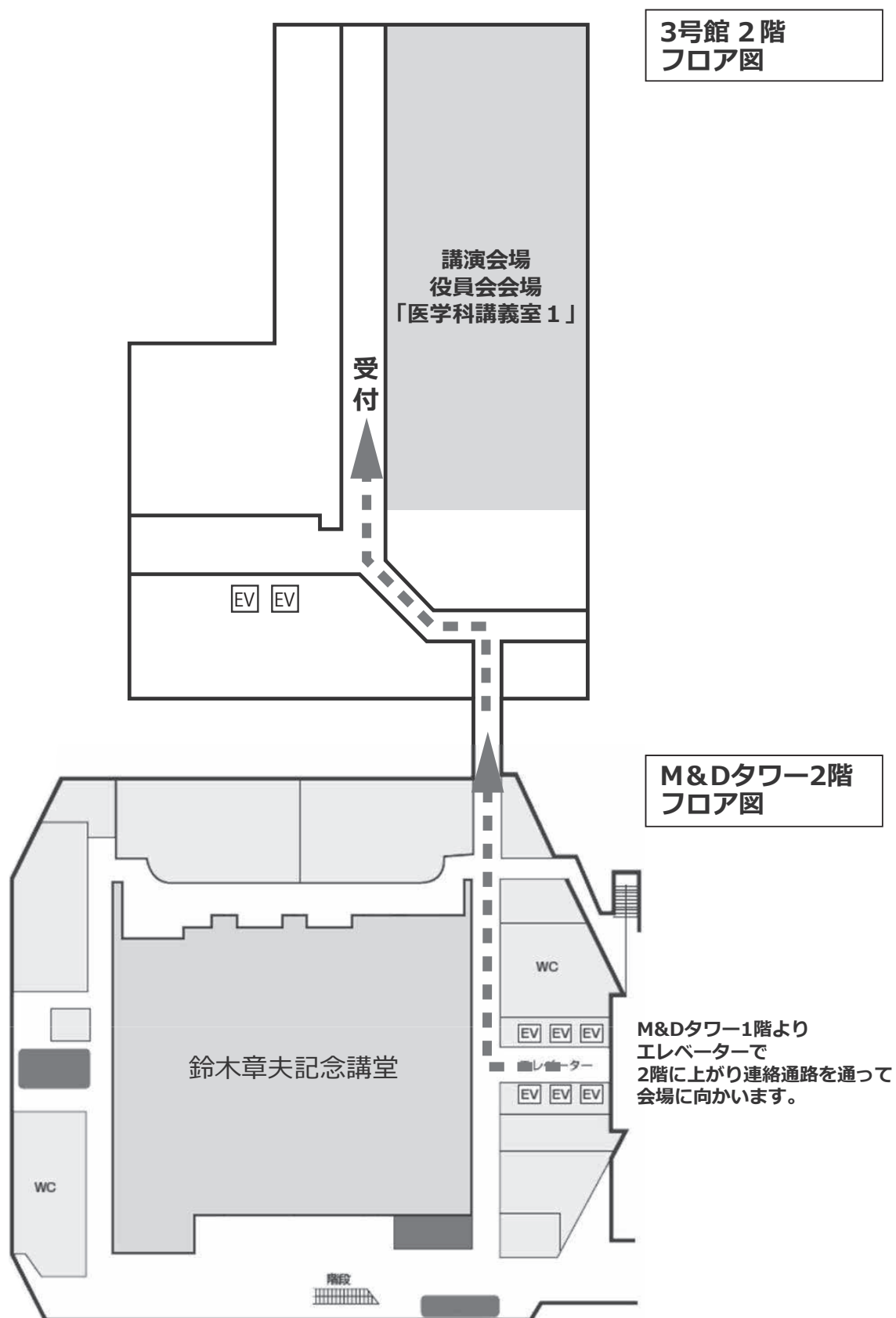
地下鉄 千代田線 新御茶ノ水駅下車

徒歩 5 分

会場案内図



会場案内図



プログラム

08:55 ~ 09:00

開会の挨拶

第 58 回学術研究会会長 宮崎 泰成
(東京医科歯科大学呼吸器内科)

09:00 ~ 10:20

シンポジウム 肺構成細胞からみた肺環境の恒常性と再生修復

座長：瀬戸口 靖弘（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
医歯学系専攻器官システム制御学講座統合呼吸器病学）
木戸 博（徳島大学特任教授（名誉教授））

〔肺胞組織修復過程に出現する一過性の上皮細胞状態〕

小林 芳彦

京都大学医生物学研究所組織恒常性システム分野

〔疾患特異的マクロファージの機能的多様性〕

佐藤 荘

東京医科歯科大学免疫アレルギー学 / Innate Cell Therapy 株式会社

〔過敏性肺炎における免疫反応と線維化〕

宮崎 泰成

東京医科歯科大学呼吸器内科

〔肺における好塩基球の生理的役割と疾患への関与〕

柴田 翔

東京医科歯科大学呼吸器内科

10:25 ~ 11:15

一般演題 1

座長：濡木 真一（大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座）

01 サルコイドーシスにおける気管支肺胞洗浄液中の肺胞マクロファージの大きさと細胞形態の関係性

○石田 学¹⁾、皿谷 健¹⁾、麻生 純平¹⁾、湯浅 翔子¹⁾、北村 信隆²⁾、中田 光³⁾、石井 晴之¹⁾

1) 杏林大学医学部付属病院呼吸器内科

2) 新潟大学医歯学総合病院高度医療開発センター臨床研究品質管理部門

3) 新潟大学医歯学総合病院高度医療開発センター先進医療開拓部門

02 気管支喘息の病態形成およびステロイド応答性に対する IL-17 の役割

○磯濱 洋一郎¹⁾、大野 秀顕¹⁾、村上一仁¹⁾、岩倉 洋一郎²⁾

1) 東京理科大学薬学部、2) 東京理科大学生命医科学研究所

03 SFTPA1/SFTPA2 変異を有する間質性肺炎の臨床像と病態

○瀬戸口 靖弘、片柳 真司、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

04 肺発生系譜上の転写因子 TTF-1/NKX2-1 の変異と間質性肺炎合併肺腺がんの関連性

○望月 晶史^{1,2)}、本多 隆行^{1,2)}、白石 航也¹⁾、吉田 幸弘³⁾、渡辺 俊一³⁾、堀之内 秀仁⁴⁾、谷田部 恭⁵⁾、浜本 隆二⁶⁾、宮崎 泰成²⁾、河野 隆志¹⁾

1) 国立がん研究センター研究所ゲノム生物学研究分野、2) 東京医科歯科大学呼吸器内科
3) 国立がん研究センター中央病院呼吸器外科、4) 国立がん研究センター中央病院呼吸器内科
5) 国立がん研究センター中央病院病理診断科、6) 国立がん研究センター研究所医療 AI 研究開発分野

05 2 型肺胞上皮細胞内因子による肺間葉細胞の摂動で出現する発癌責任間葉サブクラスター

○柳 重久、坪内 拓伸、宮崎 泰可

宮崎大学医学部内科学講座呼吸器・膠原病・感染症・脳神経内科

11:20 ~ 12:10

ランチョンセミナー

座長：岡本 師（東京医科歯科大学肺免疫治療学講座）

【肺恒常性における免疫—SP-A, SP-D の役割—】

有木 茂

札幌医科大学医療人育成センター教養教育研究部門化学

共催：シスメックス株式会社

12:50 ~ 13:05

総会

司会：宮崎 泰成（東京医科歯科大学呼吸器内科）

13:10 ~ 13:50

教育講演

座長：長内 和弘（芳珠記念病院内科（呼吸器））

【肺の恒常性 オートファジーとサーファクタント】

森下 英晃

順天堂大学医学部生理学第二講座

13:55 ~ 14:45

一般演題 2

座長：濱田 直樹（福岡大学医学部呼吸器内科学）

06 COVID19 患者における血清レクチン値についての検討

○竹中 遥、齋藤 充史、黒沼 幸治、千葉 弘文

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

07 ヒト肺サーファクタント由来人工合成アジュバント SF-10 混合新型コロナ COVID-19 ワクチンは、気道粘膜免疫を強力に誘導できる

○木本 貴士、堺 聡子、亀田 桂子、高橋 悦久、木戸 博

徳島大学先端酵素学研究所生体防御病態代謝研究分野

08 多環芳香族炭化水素による気道粘液産生亢進に対する肺サーファクタント蛋白の保護作用の検討

○秦 兼太郎、坪内 和哉、衛藤 大祐、安藤 裕之、柳原 豊史、鈴木 邦裕、岡本 勇

九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野

09 肺胞蛋白症における全肺洗浄後に強制オシレーション法による治療効果が確認できた 1 例

○佐々木 朝矢、木下 恵理子、池田 貴登、春藤 裕樹、濱田 直樹、海老 規之、
井上 博之、藤田 昌樹
福岡大学病院呼吸器内科

10 肺非結核性抗酸菌症に対する GM-CSF 吸入療法

○番場 祐基、島 賢治郎、菊地 利明
新潟大学呼吸器・感染症内科

14:50 ~ 15:50

特別講演

座長：諏訪部 章（岩手医科大学医学部臨床検査医学講座）

【肺恒常性の基盤におけるマクロファージの多様性と可塑性】

鈴木 拓児

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

15:55 ~ 16:35

教育セミナー 1

座長：石井 晴之（杏林大学医学部呼吸器内科学）

【間質性肺疾患の治療と重症度評価】

千葉 弘文

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

共催：フクダライフテック東京株式会社

16:40 ~ 17:20

教育セミナー 2

座長：藤田 昌樹（福岡大学医学部呼吸器内科学）

【間質性肺炎合併肺癌の薬物療法】

岸 一馬

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大森）

共催：日本化薬株式会社

17:20 ~ 17:25

閉会の挨拶

第 58 回学術研究会会長 宮崎 泰成
（東京医科歯科大学呼吸器内科）

抄 録

特 別 講 演

教 育 講 演

シ ン ポ ジ ウ ム

ランチョンセミナー

教 育 セ ミ ナ ー

一 般 演 題

肺恒常性の基盤における マクロファージの多様性と可塑性

鈴木 拓児

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

近年の研究成果によって、肺の組織常在マクロファージである肺胞マクロファージは他の組織と同様に生前の胎生期（卵黄嚢や胎仔肝の前駆細胞）に由来する前駆細胞が順次分裂・増殖していることが明らかとなってきた。そして定常状態では骨髓造血細胞に由来する細胞に依存せずに維持されており肺の正常および疾患病態において重要な役割を担っている。血液単球由来マクロファージは、血液中の単球が臓器・組織に浸潤して分化したマクロファージであり、主に感染や炎症といった緊急事態の際に局所の生体防御などに働き、組織微小環境内ではその性質が変化していく可塑性についても知られている。一方で肺のマクロファージは、その局在場所から、肺胞マクロファージ（Alveolar macrophages）と間質マクロファージ（Interstitial macrophages）と分類され、前者が全体の約 60 ～ 70% であり、各々の固有の機能が明らかになりつつある。

マクロファージの機能として生体防御や組織修復をはじめ、線維症、炎症、癌など様々な病態に関わることが広く注目されてきている。肺胞マクロファージは COVID-19、肺線維症、気管支喘息や肺癌といった呼吸器疾患の病態に大きな役割をもつことが明らかとなってきた。さらに肺胞マクロファージは呼吸に必須な肺サーファクタントの恒常性維持という重要な機能がある。肺サーファクタントは、肺胞上皮細胞により産生され、GM-CSF の作用によって肺胞マクロファージが処理することで恒常性が維持されている。肺胞マクロファージが関連し、サーファクタントが貯留する疾患として肺胞蛋白症という稀少疾患があり、その病態として抗 GM-CSF 抗体による自己免疫性肺胞蛋白症や GM-CSF 受容体遺伝子変異による遺伝性肺胞蛋白症などが知られている。

本講演ではこうした多様性と可塑性を有するマクロファージの多彩な機能と呼吸器疾患について最新の知見や我々の研究成果も含めて紹介する予定である。

肺の恒常性 オートファジーとサーファクタント

森下 英晃

順天堂大学医学部生理学第二講座

哺乳類の肺や魚類の浮袋は、それぞれ呼吸や水中での浮力発生に必須な空気を含む臓器です。これらの臓器を空気で膨らませるためには、サーファクタントによって肺胞や浮袋の内側を覆っている水の表面張力を弱めることが重要です。このサーファクタントは肺胞や浮袋の上皮細胞の内部に存在するラメラ体と呼ばれるリソソーム関連オルガネラで生成・貯蓄された後に分泌されますが、ラメラ体が形成される仕組みについてはこれまで十分に解明されていませんでした。最近私たちは、細胞内の代表的な分解システムの「オートファジー」が、肺や浮袋のサーファクタントの生成に必要であることを、マウスやゼブラフィッシュを用いた解析により明らかにしました。肺や浮袋の上皮細胞ではオートファゴソームと未成熟なラメラ体の融合が起きており、オートファジーを抑制すると、ラメラ体への成熟が不十分となることがわかりました。このようなマウスは出生直後に呼吸困難のため致死となり、ゼブラフィッシュは水中で浮いた姿勢を保てなくなることも明らかになりました。オートファジーの役割としては、脂質成分（オルガネラ膜やオートファゴソーム内膜）をラメラ体に供給したり、オートファゴソーム外膜をラメラ体膜に供給したりすることで、ラメラ体の成熟に貢献していることが考えられます。本講演では、これらの近年明らかになりつつある肺におけるオートファジーの新規生理機能についてご紹介いたします。

肺胞組織修復過程に出現する
一過性の上皮細胞状態

小林 芳彦

京都大学医生物学研究所組織恒常性システム分野

組織修復プロセスにおいて、組織幹細胞または前駆細胞等が組織損傷に応答し、遺伝子群の発現活性化、細胞の増殖、異なる細胞種への分化などを経て組織修復に寄与する。肺胞上皮における組織幹細胞であるⅡ型肺胞上皮細胞は、自己複製能と、Ⅰ型肺胞上皮細胞への分化能を持つが、その分化過程下の細胞がどのような状態にあるか不明であった。本発表では、演者らが見出したマウスⅡ型肺胞上皮細胞由来の一過性の上皮細胞状態について紹介し、さらに同細胞状態の肺線維症における固執性について議論する。

疾患特異的マクロファージの 機能的多様性

佐藤 莊

1) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科免疫アレルギー学

2) Innate Cell Therapy 株式会社

マクロファージはその発見以来 100 年以上もの間、一種類の細胞しかないと考えられており、サブタイプが複数ある他の免疫細胞と比較すると日陰の存在であった。しかし近年、徐々に再度スポットライトが当てられ始めている。

その中でも、最近のトピックの 1 つとして、M1・M2 マクロファージが挙げられる。しかし、私たちはマクロファージは M1・M2 ではなく更に詳細なサブタイプに分かれると仮定して研究を行った。その結果、アレルギーに関わるサブタイプは Jmjd3 により分化する事^{*1}、またメタボリックシンドロームに関与するサブタイプは Trib1 より分化する事を突き止めた^{*2}。これらの研究から、現在私たちは病気ごとの“疾患特異的マクロファージ”が存在している可能性を考えている。

新たな疾患特異的マクロファージを探索するために、線維症に着目した。線維化初期に患部で増えるマクロファージについて解析を行ったところ、Ly6C⁺Mac1⁺ 分画の一部の細胞が、線維症の発症に必須である事を突き止めた。この細胞の形態的特徴を解析したところ、2 核様の形態をとっていたので、Segregated nucleus atypical Monocyte (SatM) と名付けた^{*3}。本講演ではこの細胞に影響を与える非免疫系因子の研究^{*4}を中心に行う。

このように、私たちの体には未だ見つかっていない“疾患特異的マクロファージ”が存在しており、各々が対応する疾患が存在していると考えられる。これらの疾患特異的な細胞を標的とした創薬は、その疾患特異性の高さから、副作用の少ない創薬応用につながる事が期待される。

【参考文献】

- (1) Satoh T., et al, Nat Immunol. 2010 Oct;11 (10):936-44.
- (2) Satoh T., et al, Nature. 2013 Mar 28;495 (7442):524-8.
- (3) Satoh T., et al, Nature. 2017 Jan 5;541 (7635):96-101
- (4) Fukushima K*, Satoh T*, et al Immunity. 2020 Mar 17;52 (3):542-556.

過敏性肺炎における 免疫反応と線維化

宮崎 泰成

東京医科歯科大学呼吸器内科

過敏性肺炎（Hypersensitivity pneumonitis: HP）は、抗原を吸入・感作が成立した後に、再度抗原を吸入した際に免疫反応によって病変が形成される間質性肺炎である。本疾患での免疫反応は、特異抗体による免疫複合体が関与する III 型アレルギーと感作リンパ球による Th1 が関与する IV 型アレルギーであり、細胞性細気管支炎、リンパ球性胞隔炎および肉芽腫を形成する。慢性の臨床経過の後、細気管支領域・小葉中心性に線維化を来たして進行性線維化を伴う間質性肺疾患になる。非線維性 HP、線維性 HP、蜂巣肺のある HP の 3 つに分けると蜂巣肺のある HP は特発性肺線維症（IPF）と同等の予後であり、平均 2.8 年と非常に不良であった。一方で非線維性 HP の予後は平均 14.7 年以上で予後が良かった。線維性 HP はその中間の平均 7.95 年であった。このように線維化の程度が HP の予後に大きく影響を与えるため、最新の国際ガイドラインや本邦の過敏性肺炎診療指針では病型を非線維性と線維性に分けている。

当教室では、動物モデルと臨床検体を用いて、急性の反応と線維化に至る過程を研究している。急性（非線維性）過敏性肺炎では、Th1 ケモカインによりマクロファージは類上皮細胞と多核巨細胞に分化し、Th1 細胞が肺局所に浸潤し肉芽腫と胞隔炎を形成する。一方で、慢性における Th1/Th2 細胞の役割は明らかではなかったので、臨床検体を用いて検討した。血清および BALF では、Th1 ケモカイン CXCL10 は急性で増加し、再燃症状軽減型、潜在性発症型の順に有意に減少、逆に Th2 ケモカインの CCL17 は急性で減少、再燃症状軽減型、潜在性発症型の順に有意に増加していた。外科的肺生検では、潜在性発症型に多い UIP パターンで CCL17/CXCL10 陽性細胞比が高く、同様にリセプターである CCR4/CXCR3 陽性細胞比も有意に高かった。以上より慢性化・UIP パターンになるに従って Th1/Th2 が Th2 へシフトしていることが分かった。慢性過敏性肺炎マウスモデルにおいて、Th2 へのシフトが線維化を促進することを検証した。A/J マウス（Th2 優位）と C57BL/6 マウス（Th1 優位）で比較、Th2 優位な A/J マウスでは Th2 サイトカインの上昇とともに線維化病変が強く起こった。これらの線維化に上皮間葉転換（EMT）が重要であった。臨床検体の検討でも UIP パターンにおける EMT 陽性率が NSIP パターンに比べ有意に高く、Th2 優位な状態を背景として、EMT が肺線維化に関与していると考えられた。また、最近、急性期の肉芽腫病変形成に IL-17 を産成する memory $\gamma\delta$ T 細胞が重要であることも明らかにした。

過敏性肺炎において T 細胞を中心とした免疫バランスの変化が臓器線維化を誘導していると考えられる。当教室での知見を報告する。

肺における好塩基球の 生理的役割と疾患への関与

柴田 翔

東京医科歯科大学呼吸器内科

【はじめに】好塩基球は塩基性のアニリン色素で染色される細胞内顆粒を有する顆粒球の一種で、1879年にドイツの生化学者 Paul Ehrlich により初めて報告された。ヒト、マウスの末梢血白血球中の0.5%程度しか存在しない希少な細胞で、近年の研究により Th₂ 型の免疫応答において重要な役割を担っていることが明らかになっている (Miyake et al. Allergy 2021)。マウスの肺においても好塩基球は希少な細胞であり、白血球中の0.5%-1%程度しか存在しない。また、ヒトの気管支肺胞洗浄においても、細胞中の0-0.3%程度しか存在しないことが報告されている (Dijkstra et al. Cytometry Part A 2014)。

【マウス肺の発生】マウス肺の発生において、肺の好塩基球は IL-33 と GM-CSF により末梢血の好塩基球とは異なる特徴を持ち、肺胞マクロファージの発生と機能確立を制御する重要な因子であることが報告されている (Cohen et al. Cell 2018)。

【マウスの寄生虫感染防御】好塩基球は生理的には寄生虫感染防御の役割を担っていると考えられており、マウスにおいて *Nippostrongylus brasiliensis* (Nb) やマダニの再感染時の耐性に関与していることが報告されている。Nb の幼虫は皮膚から宿主に侵入、肺に移行し肺障害を引き起こす。好塩基球は Nb 再感染時において、M2 マクロファージの分化誘導を介して幼虫を皮膚内に封じ込めることで宿主の Nb 耐性を導くことが明らかになっている (Obata-Ninomiya et al. JEM 2013)。

【ヒト、マウスの気管支喘息】ヒトにおいて、重症喘息患者の剖検例で、気管壁の上皮や粘膜下に好塩基球が多く浸潤していたことが報告されている (Kepley et al. AJRCCM 2001)。また、アトピー型喘息患者に抗原チャレンジで発作を起こし、末梢血、喀痰、骨髓から好塩基球を採取したところ、発作に伴い好塩基球数の増加、Th₂ サイトカインの産生、好塩基球上の TSLP 受容体、IL-3 受容体の発現の増加を認めた (Salter et al. JACI 2015)。マウス喘息モデルにおいて、獲得免疫が大きく関わる OVA モデルでは好塩基球の役割は明らかではないが (Sawaguchi et al. J Immunol 2012)、自然免疫が関わる HDM、パパイン点鼻投与によるモデルでは好塩基球の病態関与が示されている (Motomura et al. Immunity 2014, Hill et al. Nat Med 2012)。

【ヒト、マウスの COPD】COPD はこれまで Th₂ 型の疾患とは認識されていなかったが、好塩基球の分泌する Th₂ サイトカイン IL-4 が病態に大きく関与していることを発表者らは報告した。エラストーゼ誘発マウス COPD モデルにおいて間質マクロファージの分泌する MMP-12 が気腫形成に関与することを明らかにした。また、好塩基球由来 IL-4 が単球に作用し MMP-12 産生間質マクロファージへの分化を誘導することも明らかにした (Shibata et al. PNAS 2018)。ヒト COPD 患者の手術切除肺組織を免疫組織化学染色法で解析したところ、肺組織への好塩基球の浸潤が認められ、重症患者ほど割合が高いことが報告されている (Jogdand et al. ERJ 2020)。

【まとめ】本シンポジウムではマウスモデルを中心に、肺の発生における好塩基球の役割。Nb 再感染、気管支喘息、COPD における好塩基球の病態への関与について文献、自験例を交えて発表する。

肺恒常性における免疫 —SP-A, SP-D の役割—

有木 茂

札幌医科大学医療人育成センター教養教育研究部門化学

肺サーファクタントの構成成分である SP-A および SP-D (Surfactant Protein-A and D) は、 Ca^{2+} 依存性に糖に結合する C 型レクチンファミリーに属するタンパク質である。コラーゲン様ドメインをもつレクチンであることからコレクチンともよばれる。SP-A、SP-D はコラーゲン様ドメインでトリプルヘリックスを形成して 3 量体となり、この 3 量体が N 末端部分を介してさらにオリゴマーを形成する。その結果、SP-A は花束様の 18 量体を、SP-D は十字架様の 12 量体を形成している。

SP-A や SP-D が、サーファクタントリン脂質の代謝動態を制御することで肺の恒常性維持に貢献していることは、研究の初期段階から多くの報告によって明らかにされてきた。一方、SP-A や SP-D のレクチン活性が明らかになってからは、自然免疫における役割が注目されてきた。これらのコレクチンは、感染微生物の表面に存在する分子パターンや宿主細胞表面の受容体に結合することで、異物排除の促進、炎症反応の制御をおこない、肺組織の恒常性維持に貢献している。本セミナーでは、コレクチンの構造や機能を概説した後、レジオネラ菌に対する生体防御機能、SP-A と抗菌ペプチドの相互作用などを例として、免疫応答の過程でコレクチンが恒常性維持のために果たす役割を紹介する。

レジオネラ菌は、菌体表面に存在する IV 型分泌機構を介して様々なエフェクター分子を宿主細胞内に分泌して免疫応答を攪乱する。これらエフェクター分子のはたらきにより殺菌を逃れたレジオネラ菌は、宿主細胞内に寄生して増殖する。しかし、SP-A、SP-D 存在下でレジオネラ菌をマクロファージに感染させると、レジオネラの細胞内増殖は抑制された。詳細な分子機構は解析中であるが、SP-A や SP-D はレジオネラのエフェクター分泌を阻害していると考えられる。

抗菌ペプチドは感染時に好中球や上皮細胞などから分泌される生体防御タンパク質であり、抗菌活性以外にも免疫細胞の遊走促進・活性化、創傷治癒の促進など多機能性を示す。一方で、高濃度では宿主細胞にも傷害を与えることがあり、過剰炎症や組織傷害の原因となりうる。我々は、コレクチンの炎症制御機能を解析する過程で、SP-A がヒト β -defensin 3 の活性調節因子となりうることを見出したので、最近の研究で得られた知見を交えながら紹介したい。

間質性肺疾患の治療と重症度評価

千葉 弘文

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

間質性肺疾患には、膠原病随伴性、薬剤などの医原性、粉塵吸入などの職業、環境に関連して起こる2次性のものと、原因が特定できない特発性間質性肺炎（IIPs）に分類される。

IIPsは、我が国の指定難病となっており、その中でも患者数が多く予後不良な特発性肺線維症（IPF）の病態解明、予後の改善は重要な課題である。IPFは基礎的研究において細胞老化やテロメアの短縮など老化に関連する発症機構が示されており、社会構造の高齢化が進む諸国において、発症率の増加が報告されている。特発性肺線維症（IPF）は、平均生存期間が3～5年と予後不良な疾患であるが、患者個々の臨床経過が大きく異なることが特徴でもある。これまでは肺移植が唯一の治療法であったが、抗線維化薬の開発により治療の選択肢も増えた。肺移植のエントリー時期、抗線維化薬導入の時期を決定するためにも、患者個々の重症度を正しく評価するための重症度分類が求められている。現行の日本の重症度分類は、公的扶助対象者選定の目的で作成されており、予後予測に関するエビデンスに乏しい。一方、米国の研究グループからGAPモデルが提唱され、肺移植エントリータイミングの決定などIPF予後予測、重症度分類のグローバルスタンダードになっている。しかし、IPFの病態には人種差があり、日本人にそのまま適応できないことも示され、我々は韓国の研究グループと共に東アジアの患者に適した修正GAPモデルを開発した。

また治療薬として抗線維化薬が登場し、海外の観察研究では、抗線維化薬による予後への効果についても報告されている。このような状況の変化にも対応した予後予測モデルのアップデートも今後の課題と考える。間質性肺疾患の治療と重症度評価を中心に概説する。

間質性肺炎合併肺癌の薬物療法

岸 一馬

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大森）

間質性肺炎（IP）には高率に肺癌が合併する。IP を有する肺癌の治療では、手術、放射線治療、薬物療法のいずれもが、致命的な急性増悪の契機となるため、急性増悪のリスクと治療の効果を勘案する必要がある。

IP 合併進行肺癌の薬物療法として、非小細胞肺癌に対してはカルボプラチン＋（ナブ）パクリタキセルなど、小細胞肺癌に対してはプラチナ製剤＋エトポシドによる初回治療が広く行われている。最近、特発性肺線維症（IPF）を合併した未治療の進行非小細胞肺癌患者を対象として、ニンテダニブ＋カルボプラチン＋ナブパクリタキセルとカルボプラチン＋ナブパクリタキセルを比較する第 III 相試験の結果が本邦から報告された（Otsubo K, et al. Eur Respir J 2022）。主要評価項目である exacerbation-free survival は両群で有意差を認めなかったが、無増悪生存期間および非扁平上皮癌における全生存期間はニンテダニブ＋化学療法群が化学療法群よりも有意な改善を示した。全体で急性増悪は 2.9% に出現した。

一方、IP 非合併進行肺癌の薬物療法として、近年は免疫チェックポイント阻害薬が大部分の患者に投与されるようになった。既存の IP は免疫チェックポイント阻害薬による肺障害のリスク因子であるが、軽症で蜂巣肺のない IP 合併肺癌患者には免疫チェックポイント阻害薬が安全に投与可能であったと報告された。

分子標的薬である EGFR チロシンキナーゼ阻害薬は、急性増悪のリスクが高いため、IP を有する患者には投与されないことが多い。

IPF の治療ガイドライン 2017 では、合併肺癌に関するクリニカルクエスチョンが設定された。現在改定作業をおこなっており、その内容も含めて発表する予定である。

サルコイドーシスにおける気管支肺胞洗浄液中の肺胞マクロファージの大きさと細胞形態の関係性

○石田 学¹⁾、皿谷 健¹⁾、麻生 純平¹⁾、湯浅 翔子¹⁾、北村 信隆²⁾、中田 光³⁾、
石井 晴之¹⁾

¹⁾ 杏林大学医学部付属病院呼吸器内科

²⁾ 新潟大学医歯学総合病院高度医療開発センター臨床研究品質管理部門

³⁾ 新潟大学医歯学総合病院高度医療開発センター先進医療開拓部門

【背景】気管支肺胞洗浄液（BALF）から得られる臨床情報は、びまん性肺疾患において重要ではあるが、必須項目には位置付けされていない。一般に BALF の解析は細胞分画に注目されることがほとんどであり、それぞれの細胞形態が持つ臨床的意義は明らかにされていない。

【目的】サルコイドーシスの BALF 中の肺胞マクロファージ（AM）に着目し、細胞形態の特徴や疾患活動性との相関を明らかにする。

【方法】組織学的に確定診断されたサルコイドーシス 21 症例を対象、健常者 4 症例をコントロールとし、デジタル顕微鏡（BZ-X700, KEYENCE Corporation）を用いて、それぞれ合計 1600 個の AM を観察した。それぞれの細胞面積（CA）、核面積（NA）、N/C 比、細胞形態を評価し、それらの関係性を統計的に分析した。

【結果】サルコイドーシスにおける CA の平均値は $378.7 \pm 167.6 \mu\text{m}^2$ 、NA の平均値は $94.3 \pm 26.3 \mu\text{m}^2$ 、N/C 比の平均値は $27.8 \pm 9.4\%$ であり、健常者と比較すると、CA および NA が優位に大きかった。また、因子負荷量散布図より、第 1 因子は細胞質内の空胞化、第 2 因子は細胞壁の粗雑さ（ruffling）であり、これらは CA と強い相関があった。また、主成分分析より、血清中の ACE および sIL-2R がサルコイドーシスの細胞面積および細胞質内の空胞化と相関していた。

【結論】サルコイドーシスの AM は健常者と比較して CA、NA が優位に大きく、細胞質内の空胞化や細胞壁の ruffling の存在がその要因であると考えられた、また、血清中の ACE および sIL-2R がサルコイドーシスの疾患活動性と相関がある可能性が示唆された。

気管支喘息の病態形成および ステロイド応答性に対する IL-17 の役割

○磯濱 洋一郎¹⁾、大野 秀顕¹⁾、村上 一仁¹⁾、岩倉 洋一郎²⁾

¹⁾ 東京理科大学薬学部

²⁾ 東京理科大学生命医科学研究所

【背景・目的】気管支喘息の病態管理には吸入ステロイド薬が広く使用され、治療満足度の向上に貢献しているが、本薬物が奏功しない重篤な患者のケアや、気道粘液の過剰産生などステロイド薬の効果が不十分な症状への対応には課題がある。一方、IL-17は臨床において気管支喘息の重症度との相関が示唆されている。当研究室でも、チリダニ抽出物（HDM）を抗原とした気管支喘息モデルマウスで、IL-17Aの高発現とステロイド薬が奏功しない気道粘液の産生亢進が生じることを見出している。そこで本研究では、IL-17AおよびIL-17Fの欠損マウスを用いて、気管支喘息の病態形成およびステロイド感受性を調べた。

【方法・結果】野生型（WT）、IL-17AおよびFの両欠損の雄性BALB/cAマウス（6-8週齢）の気管内にHDM 20 μ gを頻回投与して気管支喘息を誘発した。また、dexamethasone（DEX：1mg/kg, i.p.）はHDM投与の前日および当日に投与した。IL-17A欠損あるいはIL-17AおよびFの両欠損マウスに誘発した喘息は、WTと比較してBALF中の炎症細胞数で評価した炎症には有意な変化はなかったが、methacholine誘発の気道収縮で評価した気道過敏性、および気道粘液の主成分MUC5ACのmRNA発現はむしろ亢進する傾向にあった。また、DEXはWTおよび欠損マウスのいずれでも気道炎症と過敏性亢進を著明に抑制したが、MUC5ACのmRNA発現はIL-17欠損マウスだけで有意に抑制された。これらの成績より、IL-17は喘息病態時に気道粘液のステロイド抵抗性の形成に深く関わると思われる。その機序の詳細は不明だが、IL-17が気道上皮細胞のアポトーシス誘発が一部関わるのではないかと推定し、さらに検討を進めている。

○瀬戸口 靖弘、片柳 真司、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

家族性間質性肺炎（FIP）の原因としてサーファクタント（sft）関連分子の遺伝子の germline 変異が報告されてきた。sft 関連分子の FIP の責任遺伝子は、*SFTPC*, *ABCA3*, *SFTPA1/A2* がある。*SFTPC*, *ABCA3* は、呼吸に於ける肺胞虚脱を防ぐ界面活性機能維持に関係している。一方 *SFTPA1/A2* は、SP-A1/A2 をコードし、SP-A1/A2 は、Collagen like domain、Carbohydrate recognition domain（CRD）を有し、SP-D と共に Type C lectin family に属し自然免疫に関与する。*SFTPA1/A2* の病的変異を有する FIP は、成人発症が多く、また肺癌合併も多いことで注目されている。これらの点を踏まえ、*SFTPA1/A2* の病的変異症例について臨床的特徴、病態の解析を行った。

【対象と方法】紹介された FIP、若年性 IP 患者を対象とした。承諾を得られた患者（施設承認）の末梢血単核球から抽出された DNA を使用し、*SFTPC* の病的変異のない検体については NGS で Whole exome sequence を実施し annotation 後病的変異については、In silico 解析で推定した。

【結果】*SFTPA1/A2* 変異は、*SFTPA1*（Y208H）1 家系（I P:3 名 homozygous : homo）、*SFTPA2*（V178M, T209P, G231E, R242Q）、4 家系（5 名 heterozygous: hetero）を同定し In silico 解析において、全例、病的変異と判断した。いずれの変異も exon 6 に位置し SP-A の CRD に存在した。同定した 8 名の IP 診断時年齢は、 29.4 ± 6.9 歳、男性 7 名 女性 1 名であった。CT 画像では、indeterminate pattern で VATS の所見は UIP pattern、fibrosing NSIP pattern であった。*SFTPA1* の homo 変異（Y208H）を有した 2 症例は急性増悪で 32 歳までに死亡したが、1 症例は 38 歳で肺腺癌を合併した。

【考察】これまで報告のあった *SFTPA1/A2* 変異は、すべて hetero で *SFTPA1* では 3 ケ所（V178M、W211R、V255M）、*SFTPA2* において 10 ケ所（N171I、N171Y、V181C、F198S、G231V、W233C、W233L、W233R、C283S、R242Q）である。本研究において同定した *SFTPA1/A2* の 5 つの病的変異の中で *SFTPA1* Y208H（JEM2019 報告済み）、*SFTPA2* の T209P、G231E はこれまで報告は無かった。欧米からの報告では *SFTPA1/A2* いずれの変異も hetero で IP を発症し、肺癌を合併しているが *SFTPA1* の Y208H は、homo 変異のみ IP を発症し、肺癌を合併した。*SFTPA* は、第 10 染色体 q22-23 に *SFTPA1* と *SFTPA2* は pseudogene を挟んで存在する。*SFTPA1* と *SFTPA2* の 5-flanking region は cis-acting regulatory elements を共有し、また promoter 領域のメチル化による epigenetic regulation によっても制御されている。*SFTPA1* (6A⁴) variant は、肺癌リスクと強い相関を示すことが明らかになっている。また、5 flanking region の制御と coding variant の組み合わせにより variant の浸透率や病的リスクが変化することがわかってきた（nature genetics 50:1327,2018）。これらの知見は *SFTPA1/A2* の病的変異が肺癌合併に関わることを説明しているのかもしれない。家族性肺癌や家族性 IP 合併肺癌については背景に *SFTPA1/A2* 変異が潜んでいる可能性もあり注意する必要がある。

肺発生系譜上の転写因子 TTF-1/NKX2-1 の変異と 間質性肺炎合併肺腺がんの関連性

○望月 晶史^{1,2)}、本多 隆行^{1,2)}、白石 航也¹⁾、吉田 幸弘³⁾、渡辺 俊一³⁾、
堀之内 秀仁⁴⁾、谷田部 恭⁵⁾、浜本 隆二⁶⁾、宮崎 泰成²⁾、河野 隆志¹⁾

¹⁾ 国立がん研究センター研究所ゲノム生物学研究分野

²⁾ 東京医科歯科大学呼吸器内科

³⁾ 国立がん研究センター中央病院呼吸器外科

⁴⁾ 国立がん研究センター中央病院呼吸器内科

⁵⁾ 国立がん研究センター中央病院病理診断科

⁶⁾ 国立がん研究センター研究所医療 AI 研究開発分野

通常型間質性肺炎（UIP）は進行性の線維化を引き起こす慢性疾患であるが、疫学的に肺発がん母地として知られる。我々は過去に UIP に合併した肺腺がん（LADC）の全エクソームシーケンス解析を行い、通常肺線癌発がんの端緒となる既存のドライバー遺伝子の変異頻度が低く不明点が多いこと、肺のサーファクタント関連遺伝子の変異頻度が多く予後に強く関連することを明らかにしたが、UIP と関連したゲノム異常は不明な点が多い。今回我々は UIP 合併 LADC（UIP-positive LADC）33 例に対して、全ゲノムシーケンスを行い、特徴的なゲノム異常を探索した。UIP-positive LADC では、喫煙者の UIP-negative LADC と比較し総変異数が有意に低かった。また先行研究同様 TTF-1/NKX2-1 で有意に変異頻度が多く、それらは発現量の低下に関連していた。構造異常解析を行なったところ、NKX2-1 遺伝子座を巻き込む Deletion が高頻度で検出され、それに伴う発現量低下も認めた。少ない変異蓄積であっても発がんに至る UIP-positive LADC では、特徴的な遺伝子異常として NKX2-1 の発現量を低下させる変異や構造異常の存在が示唆されて、肺発がんに促進的影響を及ぼしている可能性が示唆された。

2 型肺胞上皮細胞内因子による 肺間葉細胞の摂動で出現する発癌責任間葉サブクラスター

○柳 重久、坪内 拡張、宮崎 泰可

宮崎大学医学部内科学講座呼吸器・膠原病・感染症・脳神経内科

癌の発生は、正常な成体幹細胞と、遺伝子変異を生じた成体幹細胞との競合に依存する、確率的プロセスにより生じると考えられている。すなわち、変異した成体幹細胞が癌化するには「周囲の手助け」が不可欠である。今回われわれは、タモキシフェン誘導性 2 型肺胞上皮細胞 (AT2) 特異的 Pten 欠損マウス (*Sftpc*^{CREERT2};*Pten*^{Fl/Fl} マウス) を作製し、AT2 と肺間葉細胞の相互作用について解析した。1 歳齢で 71% の AT2 特異的 Pten 欠損マウスが肺腺癌を自然発症した。未発病期の単離 AT2 と単離肺間葉細胞の population RNA-seq の結果、AT2 特異的 Pten 欠損は AT2 と肺間葉細胞の両方で遺伝子発現を変化させていることが明らかになった。Gene Ontology 解析の結果、AT2-PtenKO マウス由来の AT2 で receptor ligand activity, receptor regulatory activity が著明に亢進していた。同じマウス由来の単離肺間葉細胞において、免疫反応活性化シグナルが著明に活性化していた。未発病期の AT2 特異的 Pten 欠損マウスとコントロールマウスからそれぞれ肺間葉細胞を単離し、single cell RNA-seq を行った。それぞれ 2 匹から 3 匹のマウス由来の肺間葉細胞を n=1 とし、n=4 ずつで解析した。AT2 特異的 Pten 欠損マウス由来の肺間葉細胞で、コントロールと比較し 5.51 倍と突出して増加するサブクラスター X があることを見出した。デマルチプレックス化解析の結果、サブクラスター X は未発病期 AT2 特異的 Pten 欠損マウス由来の肺間葉細胞で有意に増加していた。バイオプリンプロット解析では、大変興味深いことに、サブクラスター X ではミトコンドリア NADH 脱水素酵素複合体 I (MT-NDs) の構成分子群の発現が軒並み亢進していることがわかった。以上のことから、AT2 特異的 Pten 欠損により、肺間葉細胞群の摂動、Mt-NDs 高発現間葉サブクラスター X が出現し、ROS 蓄積、免疫反応亢進が生じ、前駆細胞-ニッチ細胞クロストークの破綻、肺前駆細胞の増殖が生じ、発がんに至ったと考えられた。

○竹中 遥、齋藤 充史、黒沼 幸治、千葉 弘文

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

【背景・目的】 surfactant protein-A (SP-A)、surfactant protein-D (SP-D)、Mannose-binding lectin (MBL)、Ficolin1 (FCN1) は自然免疫において重症な役割を担うレクチンとして知られるが COVID19 における意義は不明な点が多い。そこで各タンパク質の血清濃度と COVID19 肺炎の重症度等との関連について検討した。

【方法】 2021 年 5 月 22 日から 9 月 19 日の間に当院に入院した COVID19 患者 131 名の入院日に採取した保存血清を用い、ELISA 法にて各タンパク質の血清濃度を測定した。31 人の健常群との比較、重症例と非重症例間での比較および胸部 CT 画像での陰影の広がりとの比較を行った。

【結果】 血清 SP-A ($p<0.01$) と FCN1 ($p<0.01$) はコントロール群と比較して、軽症の COVID19 患者から有意に高い値を示した。また重症例と非重症例の比較では、SP-D ($p<0.01$) が重症例で有意に高く、MBL ($p<0.05$) が重症例で有意に低い結果であった。胸部 CT 画像の陰影の広がりとの比較では、SP-A ($p<0.05$) と SP-D ($p<0.01$) が相関を示した。

【結論】 COVID19 感染により血清 SP-A、SP-D および FCN1 は上昇する。また血清 SP-D 高値は COVID19 肺炎の重症化予測因子、血清 MBL 低値は重症化寄与因子である可能性が考えられた。

ヒト肺サーファクタント由来人工合成アジュバント SF-10 混合 新型コロナ COVID-19 ワクチンは、気道粘膜免疫を強力に誘 導できる

○木本 貴士、堺 聡子、亀田 桂子、高橋 悦久、木戸 博

徳島大学先端酵素学研究所生体防御病態代謝研究分野

【背景と目的】我々は、当研究室が開発したヒト肺サーファクタント由来人工合成粘膜アジュバント SF-10 を新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の組換えタンパク質 Spike protein 1 (S1) と混合し、経気道または経口投与すると血液と気道粘膜に抗 S1 抗体を強力に誘導できることを見出した。本発表では SF-10 の新型コロナワクチン用アジュバントとしての優位性を、先行して治験が進んでいる AS03 アジュバントと比較し、感染部位の気道粘膜での免疫獲得能を指標に検討した結果を報告する。

【方法】7 週齢雌 BALB/c マウスに 10 μ gS1 混合 SF-10 (S1-SF-10) を経気道および経口的に、AS03 混合 S1 を筋肉内に投与 (S1-AS03) した。2 週間隔で 3 回免疫し、最終免疫 2 週間後に、脾臓と肺の抗 S1 抗体産生細胞 (ASC) と S1 応答性サイトカイン産生細胞 (CSC) を ELISPOT で検出した。

【結果】S1-SF-10 経気道・経口投与群からは、S1-AS03 ではほとんど誘導されなかった IgA ASC が脾臓と肺からそれぞれ明確に検出された。また S1-SF-10 経粘膜投与によって、肺の IgG ASC が S1-AS03 の 5 倍以上誘導された。さらに CSC を解析した結果、すべての投与群において、脾臓の IFN- γ 、IL-4、IL-17A CSC を誘導した一方で、感染局所の肺においては、これら 3 つのサイトカインをすべて誘導したのは、S1-SF-10 経気道投与群のみであった。

【結語】試験結果より、S1-SF-10 経粘膜投与が S1-AS03 筋注と比較し気道粘膜免疫を強く誘導できること、また同じ粘膜ワクチンでも経気道投与の方が、CSC 誘導を含めてより気道粘膜における免疫を強く誘導できることが分かった。今後これらの知見を元に、有効な COVID-19 ワクチン開発を進める。

多環芳香族炭化水素による気道粘液産生亢進に対する肺サーファクタント蛋白の保護作用の検討

○秦 兼太朗、坪内 和哉、衛藤 大祐、安藤 裕之、柳原 豊史、鈴木 邦裕、
岡本 勇

九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野

【目的】 タバコの煙や汚染された大気中に含まれる多環芳香族炭化水素は、Aryl hydrocarbon receptor (AHR) を介して気道上皮細胞に作用することで、粘液産生過多を生じさせ、気管支喘息や COPD といった慢性気道疾患を増悪させる。今回、肺の恒常性を維持する働きを有する Surfactant protein D (SP-D) の多環芳香族炭化水素による気道傷害に対する作用について検討した。

【方法】 ヒト初代気道上皮細胞、及びヒト気道上皮細胞株 (NCI-H292 細胞) を用いて、多環芳香族炭化水素の一種である Benzo (a) pyrene (BaP) による粘液産生過多に対する SP-D の作用を検討した。また SP-D ノックアウトマウスもしくは、野生型のマウスを用いて、BaP による気道炎症および粘液産生過多における SP-D の役割を検討した。

【結果】 ヒト初代気道上皮細胞、及び NCI-H292 細胞では BaP 投与により AHR を介して MUC5AC の発現亢進を認めた。さらにこの BaP により誘導される粘液産生過多は recombinant SP-D の投与により抑制された。また野生型マウスに BaP を経気管内投与すると、気道上皮細胞の粘液産生が亢進していた。一方 SP-D ノックアウトマウスでは、PAS 染色陽性の気道上皮細胞がさらに増加しており、粘液産生過多の増悪を認めた。

【結語】 肺サーファクタント蛋白である SP-D は、多環芳香族炭化水素による気道傷害に対して、保護的な作用を持つことが示された。この作用のメカニズムを明らかにすることで、多環芳香族炭化水素による慢性肺疾患の治療戦略にも役立つ可能性があると考えられた。

肺胞蛋白症における全肺洗浄後に強制オシレーション法による治療効果が確認できた 1 例

○佐々木 朝矢、木下 恵理子、池田 貴登、春藤 裕樹、濱田 直樹、海老 規之、
井上 博之、藤田 昌樹
福岡大学病院呼吸器内科

【背景】肺胞蛋白症（以下 PAP）は末梢気腔内にサーファクタント由来物質である好酸性顆粒状蛋白用物質の異常貯留を来すことで引き起こされる疾患の総称である。90%以上は自己免疫性肺胞蛋白症であり、治療としては肺洗浄療法（全肺洗浄あるいは肺区域洗浄）が行われる。PAP の生理学的所見としては、自己免疫性 PAP 患者は必ずしも呼吸機能上、換気障害を呈するわけではなく、画像的範囲、低酸素血症を加味した重症度を反映して、拘束性障害を呈してくる。肺活量の低下に比べ、低酸素血症や拡散能の低下をより生じやすいと報告されているが、肺胞洗浄療法前後での有用性の報告は限定的である。今回、全肺洗浄後に強制オシレーション法による測定を行った症例を経験したので報告する。

【症例】38 歳男性。20XX 年に健康診断を契機に自己免疫性肺胞蛋白症と診断された。診断当初は経過観察されていたが、徐々に肺野のすりガラス影が増悪し労作時息切れが出現してきたため 20XX+1 年に全肺洗浄目的で当科紹介となった。全肺洗浄前に行った強制オシレーション法では R5 は 4.3cmH₂O/L/S であった。左肺洗浄後の R5 は 3.38cmH₂O/L/S、右肺洗浄後の R5 は 2.71cmH₂O/L/S と片肺洗浄を行う度に低下していった。R20、X5、共振周波数（Fres）、ALX（area of flow reactance）においても同様に肺洗浄後に低下していった。

【考察】PAP における肺機能検査は特異的な所見はなく、Inoue らの報告でも自己免疫性肺胞蛋白症 223 例における呼吸機能は、%努力肺活量 $88.0 \pm 18.9\%$ 、対標準肺活量 $89.4 \pm 19.3\%$ 、1 秒率 $84.3 \pm 11.2\%$ と平均では換気障害を認めなかった。今回は症例報告での検討だが、将来的には PAP における強制オシレーション法は治療効果の指標として有用である可能性が考えられた。

○番場 祐基、島 賢治郎、菊地 利明

新潟大学呼吸器・感染症内科

GM-CSF は肺胞マクロファージの分化・成熟に必須のサイトカインであり、GM-CSF シグナリングの障害によって肺胞マクロファージの機能障害が起こり、その重要な役割の一つである肺サーファクタント恒常性が維持できなくなる結果として肺サーファクタントが肺胞内に蓄積される肺胞蛋白症を発症する。

肺胞蛋白症の約 9 割は GM-CSF 中和自己抗体が産生されることによって GM-CSF シグナリングが障害され発症する自己免疫性肺胞蛋白症であり、その標準治療は全身麻酔下の全肺洗浄であるが、同疾患患者を対象としたより侵襲の少ない GM-CSF 吸入療法を評価した PAGE 試験において有効性が報告され、現在薬事承認申請が進められている。

肺非結核性抗酸菌症(肺 NTM 症)は環境中に広く存在する NTM による慢性の感染症で、中高年の女性で好発し近年患者数が増加傾向であるが、標準治療である多剤併用抗菌化学療法を行っても難治例が少なくなく、新たな治療法が切望されている疾患である。GM-CSF 吸入療法が肺 NTM 症に対して有効であったという報告が散見されているが小規模な報告であり、またそのメカニズムは不明である。我々は肺 NTM 症患者のうち、多剤併用抗菌化学療法でも難治性である症例または治療忍容性の点から治療を継続できなかった症例を対象に GM-CSF 吸入療法の有効性と安全性を評価する第Ⅱ相の医師主導特定臨床研究を昨年度より開始している。

偽薬群を設けず、低用量群、中用量群、高用量群の 3 群に割り振るオープンラベル試験で登録人数は 15 名を予定している。現在試験を進行中のため主要評価項目である喀痰培養の陰性化率を評価しうるデータはまだ揃っていないが、忍容性は高く重篤な有害事象は現在のところ確認されていない。

謝 辞

共催セミナー

シスメックス株式会社

日本化薬株式会社

フクダライフテック東京株式会社

プログラム・抄録集広告掲載

アストラゼネカ株式会社

グラクソ・スミスクライン株式会社

サノフィ株式会社

フクダライフテック東京株式会社

杏林製薬株式会社

大鵬薬品工業株式会社

帝人ヘルスケア株式会社

【五十音順】

2022 年 8 月 15 日

日本肺サーファクタント・界面医学会第 58 回学術研究会の開催にあたり
上記の皆様から、貴重なご支援を賜りました。
この場をお借りして心より御礼申し上げます。

日本肺サーファクタント・界面医学会

第 58 回学術研究会

会長 宮崎 泰成 東京医科歯科大学呼吸器内科 教授

日本肺サーファクタント・界面医学会
第 58 回学術研究会 プログラム・抄録集

会 期：2022 年 9 月 24 日（土）

会 場：東京医科歯科大学病院

3 号館 2 階『医学科講義室 1』

会 長：宮崎 泰成 東京医科歯科大学呼吸器内科 教授

事 務 局：東京医科歯科大学呼吸器内科

事務局長：岡本 師

事務局員：松本 祐希

出 版：株式会社コンベンションアカデミア

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-35-3 本郷 UC ビル 4F

TEL：03-5805-5261 FAX：03-3868-2113



3成分配合 喘息・COPD治療剤

薬価基準収載

処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

テリルジー 100エリプタ
14・30吸入用

TRELEGY ELLIPTA

フルチカゾンフランカルボン酸エステル・
ウメクリジニウム臭化物・ピランテロール
トリフェニル酢酸塩ドライパウダーインヘラー



3成分配合 喘息治療剤

薬価基準収載

処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

テリルジー 200エリプタ
14・30吸入用

TRELEGY ELLIPTA

フルチカゾンフランカルボン酸エステル・
ウメクリジニウム臭化物・ピランテロール
トリフェニル酢酸塩ドライパウダーインヘラー

※「効能又は効果」、「用法及び用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等については電子添文をご参照ください。

テリルジーは、グラクソ・スミスクライン、そのライセンサー、提携パートナーの登録商標です。
テリルジー・エリプタは、米国 INNOVIVA 社と共同開発した製品です。
©2021 GSK group of companies

専用アプリ「添文ナビ」で
GS1バーコードを読み取ることで、
最新の電子添文等を閲覧できます。(01)14987246783023
(テリルジー100エリプタ30吸入用)



製造販売元

グラクソ・スミスクライン 株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

文献請求先及び問い合わせ先

TEL: 0120-561-007 (9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

PM-JP-FVU-ADVT-210001
改訂年月2021年11月(MK)



●

We chase the *miracles* of science to improve people's lives

私たちは人々の暮らしをより良くするため、科学のもたらす奇跡を追求します。

●

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号 東京オペラシティタワー

www.sanofi.co.jp

sanofi

TEIJIN

患者さんのQuality of Lifeの 向上が私たちの理念です。

健保適用

● 在宅酸素療法



酸素濃縮装置(テレメトリー式パルスオキシメータ受信機)

ハイサンソ[®] i

認証番号: 230ADBZX00107000

● 在宅酸素療法



酸素濃縮装置(呼吸同調式レギュレータ)

ハイサンソ ポータブル[®] αII

認証番号: 227ADBZX00202000

● NPPV療法



汎用人工呼吸器(二相式気道陽圧ユニット)

NIPネーザル[®] V-E(タイプ名)

承認番号: 22300BZX00433000

● ハイフローセラピー



加熱式加湿器

F&P AIRVO™ 2

F&P myAIRVO™ 2

販売名: フロージェネレーターAirvo
フロージェネレーターmyAirvo

承認番号: 22500BZX00417000
22800BZX00186000

● ASV療法



二相式気道陽圧ユニット

AirCurve[®] TJ

販売名: レスメドAirCurve 10 CS-A TJ
承認番号: 22900BZI00028000

● CPAP療法



持続的自動気道陽圧ユニット(CPAP装置)

スリープメイト[®] 10

承認番号: 22700BZI00027000

ご使用前に添付文書および取扱説明書をよく読み、正しくお使いください。

MediChannel



欲しい情報がお好きな時にお手元に！
日常診療にお役立て頂ける幅広い情報をご提供。是非ご登録下さい。

探しやすい製品情報

添付文書やインタビューフォームなどの製品情報に加え、よくあるご質問を製品Q&Aとしてご紹介。簡単に目的の情報にたどりつくことができます。

疾患領域ごとのコンテンツを強化

各疾患領域ごとに素材やツールを数多く準備。日々の診療や、院内勉強会・学会発表などに幅広くご利用いただけます。

オンライン講演会

先生方で自身のPCやスマートフォンにてシンポジウムをリアルタイムでご視聴頂けるサービスも展開中！（事前登録制）

患者さんへの診療に役立つ情報を提供

インフォームドコンセント資料や患者指導用資料が充実。日常診療でお使いいただけるツールや患者さんとのコミュニケーションで役立つ情報をご紹介します。

アストラゼネカ製品に関する 医薬品情報が検索できます！

AZmedicalはアストラゼネカ製品に関する医薬品情報（製品回答書）が検索できるサイトです。検索や製品・疾患フィルタにより、必要な医薬品情報にアクセスできます。

ご登録は、申込み用紙を弊社MRIにお渡しいただくか、こちらのURLまたは二次元コードからお申し込みいただけます。

AZ医療情報

検索

<https://med.astrazeneca.co.jp/>



お申込み後、アストラゼネカより「登録確認のお願い」メールが届きますので、メールに記載されているリンクより本登録を完了させてください。このリンクは1週間のみ有効です。

アストラゼネカ株式会社

2021年8月作成



フクダライフテックの在宅製品ラインナップ

屋内から屋外へ、そして「快適」へ

療養者一人ひとりの症状に合わせ、AW-110は小型・軽量でありながら、連続0.1L/分から同調3.0L/分まで、11ステップという細かい流量設定をご用意。また、優れた静音設計と誰にでも操作しやすいシンプルなインターフェイスを目指しました。



酸素濃縮装置

エアウォークウィズ AW-110

医療機器認証番号：229AFBZX00072000
販売名：エアウォークウィズ AW-110
管理医療機器 特定保守管理医療機器

Enrich life

4つのプリセットプログラムが可能なASTRALは日中のマウスピース換気から夜間NIVへの変更の他、リハビリ時や入浴時の換気設定など、これまで以上に療養者の生活スタイルに応じた“Tailor therapy”を提供します。



汎用人工呼吸器

クリーンエアASTRAL®

医療機器承認番号：22600BZI00018000
販売名：クリーンエア ASTRAL
高度管理医療機器 特定保守管理医療機器

非侵襲的・連続的に、安定した測定

非侵襲的に連続でCO₂を計測可能。診療報酬改定（2016年）により神経筋疾患又は慢性呼吸器疾患の患者へ保険算定が拡大。睡眠中のCO₂貯留把握にも最適。



経皮血液ガスモニター

センテック デジタルモニターシステム

医療機器認証番号：21600BZY00658000
販売名：センテック デジタル モニター システム
製造販売業者：株式会社TKB

フクダライフテック東京株式会社

本社 〒112-0002 東京都文京区小石川4-14-24 TEL. (03) 3830-0626(代)
フクダ電子株式会社 お客様窓口 (03) 5802-6600 受付時間：月～金曜日（祝祭日、休日を除く）9:00～18:00

フクダライフテック

検索

●文京営業所 〒112-0002 文京区小石川4-14-24 TEL. (03) 3830-0623(代) ●城西営業所 〒177-0042 練馬区下石神井4-1-7 TEL. (03) 6913-4255(代)
●世田谷営業所 〒154-0014 世田谷区新町1-35-10 TEL. (03) 5799-0015(代)

Kyorin



ニューキノロン系注射用抗菌剤

劇薬、処方箋医薬品^{※1}

ラスクロキサシン塩酸塩注射液

薬価基準収載



ラスビック[®]点滴静注 150mg
キット

Lasvic[®] Intravenous Drip Infusion Kit 150mg

略号:LSFX

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地
(文献請求先及び問い合わせ先:くすり情報センター)

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む注意事項等情報等については電子添文をご参照ください。

作成年月:2022.2

いつもを、いつまでも。

あたり前のようにつづく毎日ほど、

かけがえのないものはない。

私たちは、“いつも”を支える力になりたい。

大切な“いつも”が失われた時、

強く取り戻す力を届けたい。

いつもを、いつまでも。

私たち大鵬薬品ひとりひとりの願いです。

 **大鵬薬品**



