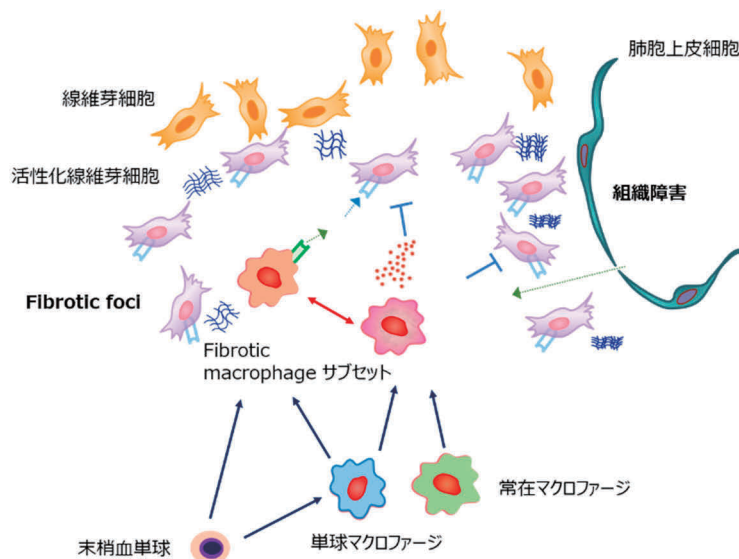


【目的】特発性肺線維症 (IPF) は、予後不良の指定難病であり、現時点においても根本的な治療薬は開発されていない。我々はマウス肺線維症モデルにおいて線維化の進行とともに患部に集まるある特定の単球が線維症の発症に関与していることを解明し、特徴的な 2 核様の核型から Segregated atypical monocyte (SatM) と名前を付けて報告した (Nature 2017)。続いて、我々は線維化の発症時には非免疫系細胞の細胞死が起こり始めること、またその死にゆく細胞から CXCL12 が発現され、線維化の起点となるマクロファージである SatM が患部に集積することを明らかにし、免疫細胞と非免疫細胞の相互作用が線維症発症の鍵であることを見出した。さらに、線維化期に誘導される RBM7 という遺伝子が、NEAT1 という long non-coding RNA の分解を介して線維症の発症に関与していることを解明した (Immunity 2020)。先行研究により見出された免疫細胞・非免疫細胞の相互連関による線維症発症過程を検討することで、線維症の発症過程の包括的な理解を目指す。

【方法】線維化病変の新規病態解明を肺線維症患者検体のシングルセル RNA-seq 解析および空間的遺伝子発現解析により検討した。

【結果】間質性肺炎患者の肺組織、気管支肺胞洗浄液、末梢血のシングルセル RNA-seq 解析および空間的遺伝子発現解析を行い、線維化の病勢と顕著な相関を示す Fibrotic macrophage の population を同定することが出来たとともに、複数の異なった免疫細胞サブセットが線維化の進行と関連していることを見出した。さらには、肺組織、末梢血のシングルセル RNA-seq 解析との統合解析を行い、遺伝子発現パターンの類似性から細胞を擬似時間軸で並べ細胞の分化経路を調べる RNA velocity を用いた trajectory 解析を行ったところ、異なった単球サブセットが線維化と関連する多様なマクロファージサブセットを形成することがわかった。加えて、空間的遺伝子発現解析との統合解析により線維化促進性のサブセットは進展した線維化病変内で集積して foci を形成しており、周囲の線維芽細胞と緻密な代謝連関を形成し線維化病変の維持・進展を行っていることがわかった。進展した線維化肺は荒廃した終末期の病像ととらえられてきたが、線維芽細胞活性化を維持し線維化を進展させる活発な免疫応答があることが示された。免疫細胞・非免疫細胞の相互連関ネットワークによる線維化制御メカニズムを検討することで、進展した線維化肺も治療可能な分子が同定可能と考えられた。

多様な細胞群の相互作用による疾患の発症・進展の時間空間的なダイナミズムの解明



Fibrotic macrophageの相補的な代謝連関がFibrotic lung fibroblastを活性化する