

# 日本肺サーファクタント・ 界面医学会第 59 回学術研究会

The 59th Scientific Meeting of the Japanese Medical Society  
for Lung Surfactant and Biological Interface

肺の生体防御機構  
について考える

会長

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 教授

会期

2023年 10月 7日(土)

会場

札幌医科大学 記念ホール

〒060-0061 北海道札幌市中央区南1条西18丁目

事務局

札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座  
〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目  
TEL : 011-611-2111 (代表) FAX : 011-613-1543  
E-Mail: sapporo.med.resp@gmail.com

運営事務局

株式会社シーエーブイ  
〒003-0004 札幌市白石区東札幌4条1丁目2-20 安全ビル5階  
TEL : 011-837-2155 FAX : 011-837-2212  
E-Mail: cv@kcav.co.jp



抗線維化剤

劇薬，処方箋医薬品<sup>注)</sup>

薬価基準収載



**ピレスパ<sup>®</sup>錠200mg**

Pirespa<sup>®</sup> Tablets ピルフェニドン錠 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌」を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照下さい。



SHIONOGI

製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】

**塩野義製薬株式会社**

大阪市中央区道修町3-1-8

医薬情報センター TEL 0120-956-734

®：登録商標

PRS-KO-0003 (V02) 審 960427

2023年1月作成

# 日本肺サーファクタント・界面医学会第59回学術研究会 会長挨拶



日本肺サーファクタント・界面医学会第59回学術研究会  
会長 **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 教授)

この度、日本肺サーファクタント・界面医学会 第59回学術研究会を担当いたします。諸先輩の積み上げてこられた伝統の一端を携わらせていただきますこと、大変光栄に思います。

本学会は1969年に「肺表面活性研究懇話会」として発足し、1975年に日本学術会議への登録を経て「日本界面医学会」へと発展しました。物理化学、生化学、形態学などの基礎医学から小児科、産婦人科、呼吸器内科をはじめとする臨床医学まで、広い領域の研究者が集まり、画期的研究を世界に発信し続けています。岩手医科大学 藤原哲郎教授らによる人工肺サーファクタント補充療法は、新生児死亡を低減することに世界で貢献してきました。私ども札幌医科大学では、私の医学研究の師でもある黒木由夫先生らが血中サーファクタント-A、-D測定法を開発しました。現在、間質性肺疾患の血清バイオマーカーとして、広く臨床応用されています。私も大学院生として研究に携わる縁をいただき、基礎研究が臨床に応用されるプロセスを学ぶ機会となりました。2007年には、研究内容の主流が「界面活性」からサーファクタント蛋白質、分子細胞生物学へとシフトして行く過程で、学会名称が現在の「日本肺サーファクタント・界面医学会」へと変更されています。

第59回学術研究会のテーマは『肺の生体防御機構について考える』としました。世界を震撼させたパンデミックCOVID-19は、人類を苦境に陥れました。しかし、それは生存に必須な肺の生体防御について再考するチャンスでもあったと思います。今回、特別講演として、熊本大学 押海 裕之先生にウイルス感染症の自然免疫についてお話しいただきます。

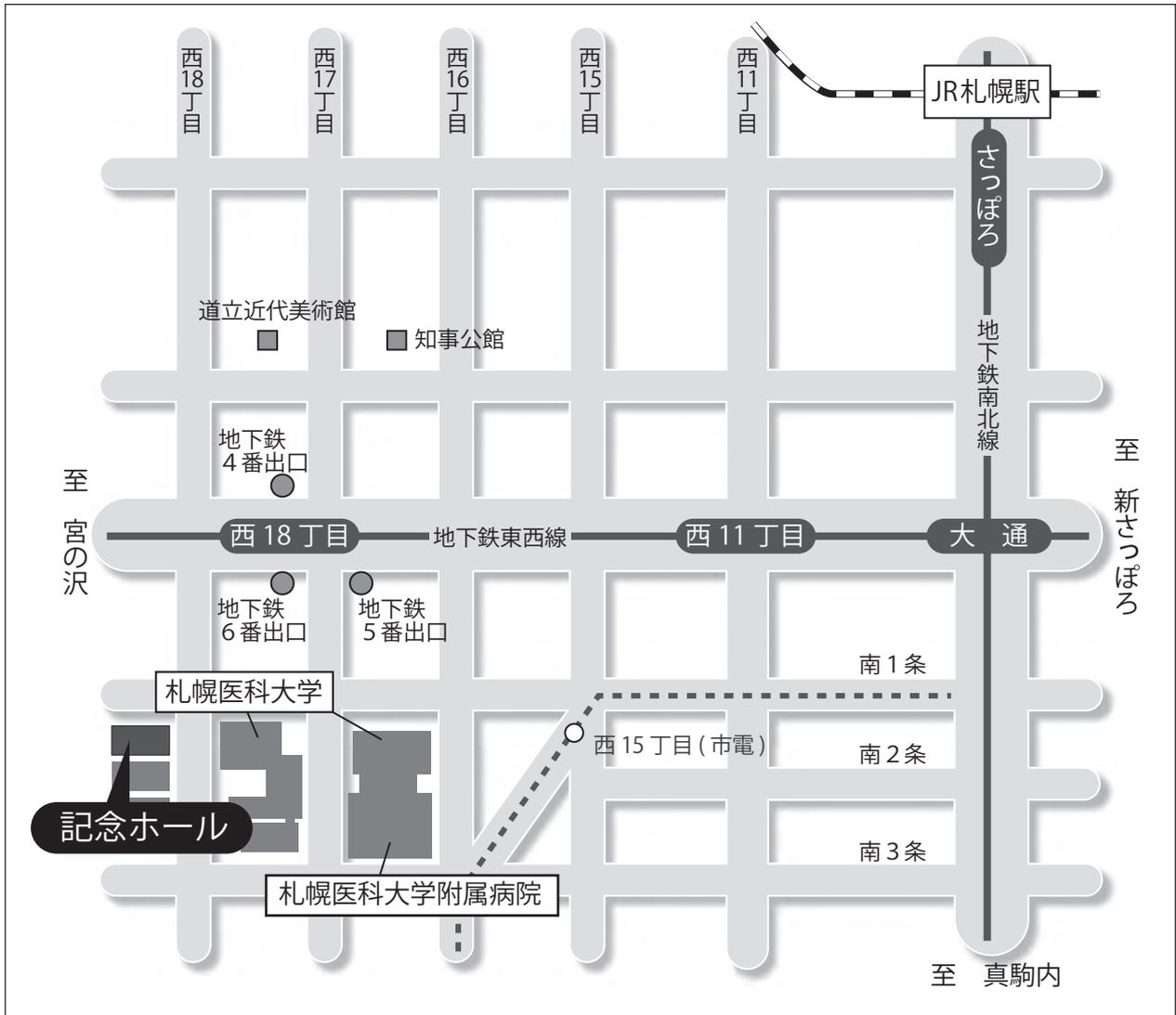
最後に、日本サーファクタント・界面医学会第59回学術研究会が、基礎から臨床まで広い領域の研究者が集まり、肺の生体防御について意義ある意見交換の場となることを祈念致しつつ、多くの先生方のご参加を心よりお待ちしております。

## 開催概要

会 期	2023年10月7日(土)
会 場	札幌医科大学 記念ホール 〒060-0061 北海道札幌市中央区南1条西18丁目
会 長	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)
テ ー マ	肺の生体防御機構について考える
事 務 局	札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座 〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目 TEL:011-611-2111(代表) FAX:011-613-1543 E-mail: sapporo.med.resp@gmail.com
運営事務局	株式会社シーエーブイ 〒003-0004 札幌市白石区東札幌4条1丁目2-20 安全ビル5階 TEL:011-837-2155 FAX:011-837-2212 E-mail: cv@kcav.co.jp

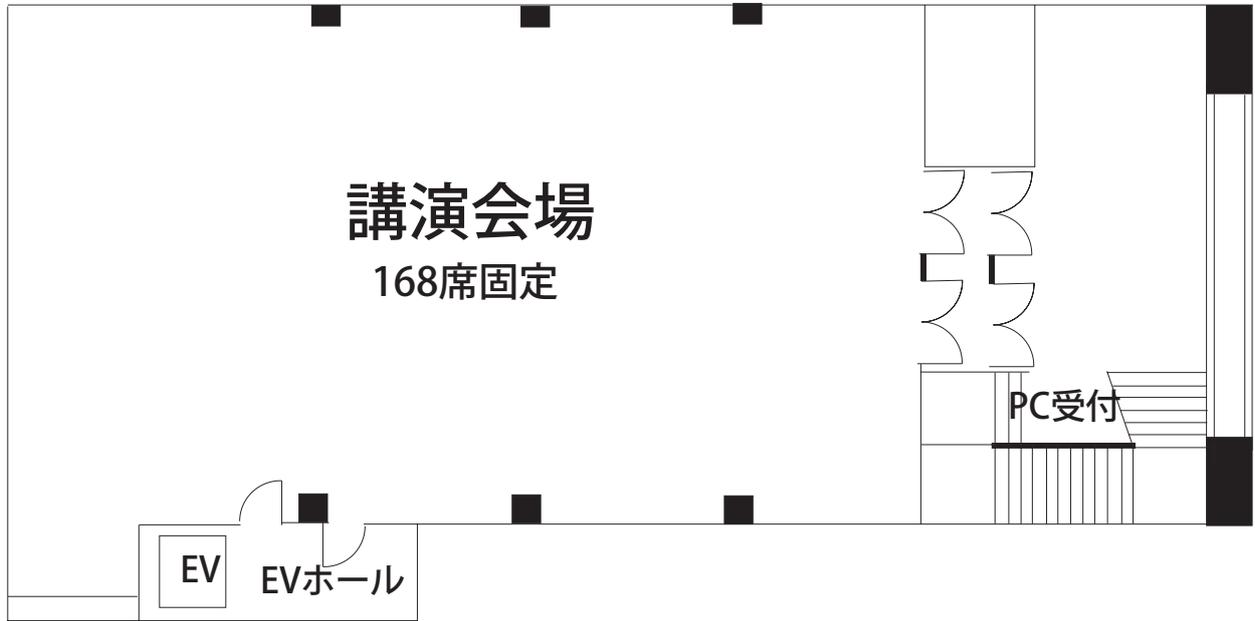
役 員 会	理事会・評議員会同時開催 2023年10月7日(土)8:45~9:10
会 場	札幌医科大学 記念ホール

# 会場案内図

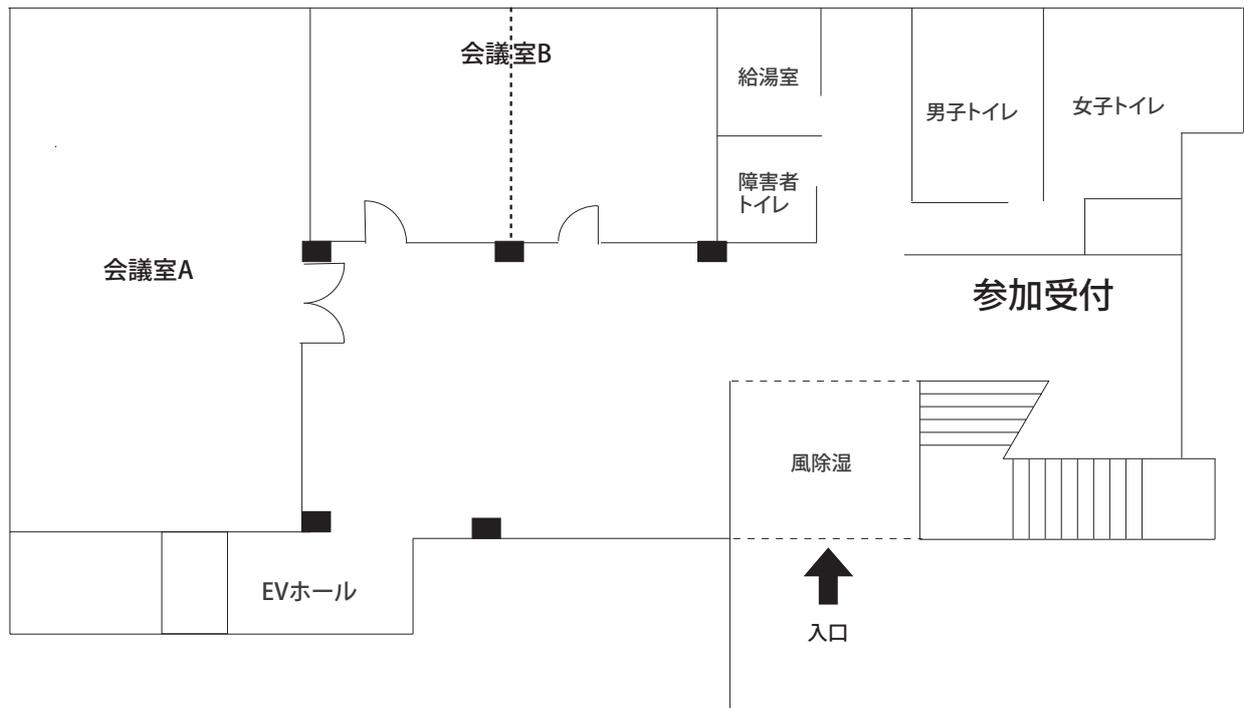


# 札幌医科大学記念ホール

## 2階



## 1階



## 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59回学術研究会は現地開催のみとなります。

### 1) 座長の先生

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。

### 2) 演者の先生へ

第59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。

セッション開始の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。

[スライドサイズ]

16:9を推奨いたします。

[利益相反(COI)の開示について]

本学研究会では、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て作成し、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のWEBサイトよりダウンロードが可能です。

[一般演題 発表時間]

発表10分、質疑5分

# プログラム

09:15~09:20

開会の挨拶

第59回学術研究会会長 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)

09:20~10:50

シンポジウム 肺の生体防御機構について考える

座長：藤田 昌樹(福岡大学病院 呼吸器内科)

森本 泰夫(産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学)

〔 肺サーファクタント蛋白質Dと受容体型チロシンキナーゼの糖鎖の相互作用 〕

長谷川喜弘

札幌医科大学医学部 医化学講座、呼吸器・アレルギー内科学講座

〔 肺非結核性抗酸菌症における肺の免疫防御の役割と限界 〕

森本 耕三

公益財団法人結核予防会 複十字病院呼吸器センター

〔 肺疾患とMucosal-associated invariant T (MAIT) 細胞 〕

原田 紀宏

順天堂大学医学部内科学教室・呼吸器内科学講座

11:00~12:00

一般演題 1

座長：柳 重久(宮崎大学医学部内科学講座 呼吸器・膠原病・感染症・脳神経内科学分野)

黒沼 幸治(札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座)

## 01 肺胞上皮細胞創傷治癒に対するGlucocorticoidの影響

○沓澤 直賢、伊藤 洋子、加川志津子、浅野浩一郎  
東海大学医学部内科学系呼吸器内科学

## 02 Aquaporin-5による気道上皮細胞のアポトーシスの抑制とその病態生理学的意義

○石井 慎也、内山 雄太、村上 一仁、磯濱洋一郎  
東京理科大学 薬学部 応用薬理学

## 03 肺胞蛋白症にCOVID-19感染を合併しRemdesivirを投与した一例

○大崎 優亮  
福岡大学病院 呼吸器内科

## 04 自己免疫性肺胞蛋白症の長期臨床経過におけるバイオマーカーの変動

○広瀬 雅樹<sup>1)</sup>、滝本 宜之<sup>1)</sup>、新井 徹<sup>1)</sup>、井上 義一<sup>1) 2)</sup>

1) NHO 近畿中央呼吸器センター 臨床研究センター、2) 大阪府結核予防会 大阪複十字病院 内科

12:10~13:00

ランチョンセミナー

座長：石井 晴之(杏林大学医学部 呼吸器内科学)

【呼吸器疾患におけるマイクロバイオーム  
～今後の研究の方向性を含めて～  
小林 哲】

三重大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野／代謝内分泌内科学分野

共催：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

13:10~13:25

総会

司会：第59回学術研究会会長 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)

13:30~14:30

特別講演

座長：鈴木 拓児(千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学)

【ウイルス感染に対する自然免疫応答とコレステロール  
押海 裕之】

熊本大学大学院生命科学研究部 免疫学講座

14:30~15:15

一般演題 2

座長：磯濱 洋一郎(東京理科大学薬学部 応用薬理学研究室)

伊藤 洋子(東海大学医学部内科学系 呼吸器内科学)

## 05 アクリル酸系高分子化合物の肺障害における物理化学的特性の影響

○友永 泰介<sup>1)</sup>、和泉 弘人<sup>1)</sup>、川合 直紀<sup>1)</sup>、佐藤 和真<sup>1)</sup>、西田 千夏<sup>2)</sup>、

東 秀憲<sup>2)</sup>、森本 俊規<sup>3)</sup>、東 泰幸<sup>3)</sup>、矢寺 和博<sup>3)</sup>、森本 泰夫

1) 産業医科大学 呼吸病態学、2) 産業医科大学 労働衛生工学、3) 産業医科大学 呼吸器内科学

## 06 ヒト肺サーファクタント由来粘膜アジュバントSF-10混合新型コロナワクチン経気道投与は乳児・老年マウスにおいても高い気道粘膜感染防御免疫を誘導する

○木本 貴士、堺 聡子、亀田 桂子、高橋 悦久、澤淵 貴子、木戸 博

徳島大学 先端酵素学研究所 生体防御病態代謝

## 07 肺サルコイドーシスにおけるBALF中のSP-D値とマイクロバイオータの関連性

○齊藤 正興<sup>1)</sup>、春日 啓介<sup>1)</sup>、宮岡 智花<sup>1)</sup>、麻生 純平<sup>1)</sup>、布川 寛樹<sup>1)</sup>、  
佐田 充<sup>1)</sup>、中本啓太郎<sup>1)</sup>、皿谷 健<sup>1)</sup>、大崎 敬子<sup>2)</sup>、石井 晴之<sup>1)</sup>

1) 杏林大学医学部附属病院 呼吸器内科、 2) 杏林大学医学部 感染症学教室

15:30~16:20

### 教育セミナー1

---

座長：諏訪部 章(岩手医科大学医学部 臨床検査医学講座)

【 ライフコースアプローチによる肺の健康の維持 】  
今野 哲

北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室

共催：フクダライフテック北海道株式会社

16:30~17:20

### 教育セミナー2

---

座長：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)

【 肺サーファクタント研究が間質性肺疾患診断にもたらしたインパクト 】  
Impact of pulmonary surfactant studies on the diagnosis of interstitial lung disease  
高橋 弘毅

社会医療法人即仁会北広島病院 札幌医科大学名誉教授

共催：積水メディカル株式会社

17:20~17:30

### 閉会の挨拶

第59回学術研究会会長 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)

---

# 抄 録

---

特 別 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

【ウイルス感染に対する自然免疫応答とコレステロール】

押海 裕之

熊本大学大学院生命科学研究部免疫学講座

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) などの呼吸器感染症では肥満や糖尿病などの代謝異常が感染症リスクを増加させるが、そのメカニズムは十分には解明されていない。自然免疫はウイルス感染初期の生体防御に必須であり、特に、強い抗ウイルス作用を示すI型インターフェロンの産生が重要な自然免疫応答である。興味深いことに、我々はこのような自然免疫応答がコレステロール代謝と密接に結びつくことを発見した。自然免疫においてウイルスRNAを認識する細胞内ウイルスRNAセンサーのRIG-I分子に着目し、RIG-I依存的なI型インターフェロン産生に影響を与える化合物をスクリーニングしたところ、コレステロール合成を阻害するピタバスタチンやセリバスタチンなどのスタチン系薬が非常に強くRIG-I依存的なI型インターフェロン産生を増強することを発見した。そこで、そのメカニズムを明らかにするためマイクロアレイ法により制御される遺伝子群を網羅的に調べたところ、コレステロール合成や脂質代謝を制御する遺伝子に加え、IFN- $\omega$ やIFN- $\alpha$ 16などの普段は発現誘導されないI型インターフェロンの産生が誘導されていることを発見した。逆に、培養細胞中にコレステロールを添加し細胞のコレステロール量を増加させたところ、これらのI型インターフェロンの産生が抑制された。その分子メカニズムとして、細胞のコレステロール量が低下すると脂質代謝経路を制御するSREBP1転写因子によりIFN- $\omega$ の転写が誘導されることを発見した。発現誘導されたIFN- $\omega$ はI型インターフェロン受容体を活性化し、RIG-Iなどの抗ウイルス分子の発現量を増加させることで、ウイルスに対する自然免疫を増強させ、SARS-CoV-2やA型インフルエンザウイルスなどの増殖を抑制した。これらの結果は過剰なコレステロールがウイルスに対する自然免疫を減弱させていることを示唆する。

【 肺サーファクタント蛋白質Dと  
受容体型チロシンキナーゼの糖鎖の相互作用 】

長谷川喜弘<sup>1)2)</sup>

札幌医科大学医学部 1)医化学講座、2)呼吸器・アレルギー内科学講座

肺サーファクタント蛋白質D (SP-D) はカルシウム依存性にマンノースなどの糖に結合するC型レクチンファミリーに属する。SP-Dの構造上の特徴は、N末端側にコラーゲン様領域、C末端側に糖鎖認識領域が存在することであり、コラーゲン様領域を有することから肺コレクチンとも呼ばれる。これまでに、病原微生物の凝集作用、Toll様受容体との相互作用を介した炎症制御、肺胞マクロファージの貪食を促すオプソニン作用など、SP-Dの自然免疫における役割が注目されてきた。

一方で、臨床的な報告から抗がん作用も併せ持つ可能性が示唆されてきた。我々は、肺がん治療において重要な受容体型チロシンキナーゼ (RTK)である上皮増殖因子受容体 (EGFR)に着目し、SP-Dとの相互作用を検討した。SP-DはEGFRの細胞外ドメインに存在する高マンノース型糖鎖にレクチン活性により結合することで、EGFシグナルを抑制し肺がん細胞の進展を阻害した。SP-Dは野生型EGFRだけでなく、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI)に高感受性の変異型EGFRの活性も阻害した。EGFR-TKIによる治療を受けた肺腺がん患者を後ろ向きに検討したところ、変異型EGFR群において、血清SP-D高値群では遠隔転移が少なく、全生存期間と無増悪生存期間が延長していた。SP-DのEGFシグナル抑制作用は変異型EGFRにおいてより重要であることが示唆された。

ほとんどのRTKは細胞外ドメインに糖鎖修飾を受けていることから、SP-Dが機能を制御するRTKは他にも存在する可能性がある。呼吸器疾患の治療標的分子となっている肝細胞増殖因子受容体 (c-MET)、血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR)、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) について、細胞外ドメインの糖鎖構造やSP-Dとの相互作用を解析したので、最近の研究で得られた知見を交えながら紹介したい。

### 肺非結核性抗酸菌症における肺の免疫防御の役割と限界

森本 耕三

公益財団法人結核予防会 複十字病院呼吸器センター

国内の肺NTM症の罹患率は、主要検査センターにおける抗酸菌データの分析に基づき、100,000人当たり19.2と確認され、2014年の全国調査（14.7/100,000人）からの上昇が指摘されている。過去10年間で気管支拡張症の病態に対する理解が世界的に増加しており、国内の死亡統計の解析から、肺NTM症が主要な原因と推測されている。歴史的に、気管支拡張症は悪循環仮説（chronic infection, inflammatory states, airway destruction, ciliary dysfunctionの進行）に基づいて解釈されてきたが、最新の研究ではこれらの要因が複雑に交錯するvicious vortexとしての理解が深まっている。

慢性疾患の治療戦略として、気管支拡張症のendotypingやtreatable traitsの特定が行われており、プロテオミクスの分析を通じて、特に好中球やNET関連タンパク質の関与が注目されている。好中球セリンプロテアーゼ（NSP）の活性および量は、BE患者の喀痰中で増加が確認され、これは好中球の成熟に関連するDPP-1の活性化を通じて起こるとされ、DPP-1阻害薬の開発が進められている。

BALのデータに基づくと、肺MAC症の進行例では好中球の割合が増加しており、好中球の役割に関する研究が進行中である。もし好中球病態が進行の主要なメカニズムであるならば、DPP-1も潜在的な治療ターゲットとなる可能性がある。

宿主免疫について考える上で免疫疲弊もとり上げたい。免疫疲弊は、ウイルス感染や癌において特定され、後に免疫チェックポイント阻害薬への開発へとつながった概念であるが、慢性下気道感染症である肺NTM症においても、その予後や経過に関与していることが報告されている。抗酸菌に対するPD-L1阻害の影響は一定の見解を得ていないが、免疫の低下に関連する機構の理解を目指し、臨床試料を用いた研究が進行中である。

### 肺疾患とMucosal-associated invariant T (MAIT) 細胞

原田 紀宏

順天堂大学医学部内科学教室・呼吸器内科学講座

肺は、呼吸によって常に環境中の粒子に曝されている。吸入される粒子には、抗原、感染を引き起こす微生物などが含まれるが、吸入外来異物に対して、肺の粘膜バリアと免疫細胞が肺疾患の発症に防御的な役割を果たしている。T細胞受容体 (TCR) 拘束性の獲得免疫に比して、自然免疫は微生物の基本構造のパターン認識を基本とし、TCR非拘束性であり、初見の異物に対しても即時に反応することができる。この自然免疫に関わるリンパ球は、TCRを持たない自然リンパ球と、TCRを有するも単一性で多様性のないTCRしか持たないinnate-like lymphocytesとに大別される。後者は、自然免疫型T細胞とも称され、invariant natural killer T (iNKT) 細胞や $\gamma\delta$  T細胞、Mucosal-associated invariant T (MAIT) 細胞が知られ、肺の免疫応答、恒常性維持に働く。MAIT細胞は、TCRとしてインバリアント $\alpha$ 鎖 (ヒトV $\alpha$ 7.2 J $\alpha$ 33、マウスV $\alpha$ 19 J $\alpha$ 33) を発現し、MHC class Ib分子であるmajor histocompatibility molecule related 1 (MR1) 分子に拘束される。リガンドとしては微生物由来のビタミンB2とB9の誘導体がMR1分子に抗原提示されるため、MAIT細胞は細菌や真菌成分により活性化される。また、Interleukin (IL) -18やIL-12などのサイトカインによっても直接活性化される。活性化されたMAIT細胞は、様々なサイトカインやグランザイムB、パーフォリンなどを放出する。MAIT細胞は、肺疾患を含むさまざまな疾患の病因に関連していると考えられており、本講演では、気管支喘息を中心に肺疾患におけるMAIT細胞の役割を概説させていただく予定である。

【 呼吸器疾患におけるマイクロバイオーーム  
～今後の研究の方向性を含めて～ 】

小林 哲

三重大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野／代謝内分泌内科学分野

ヒトは自身の細胞数の10倍ほど、およそ数百兆個の細菌と共存している。その重量は成人では1.5～2kgとも考えられ、何らかの役割を担っているとしか思えない。以前は、下気道は健常状態では無菌であると考えられていたが、近年の分子生物学的手法の進歩は、培養から16S rRNA解析、メタゲノム解析の時代へと変化し、気道でも常在細菌叢の存在が明らかになってきた。細菌叢・微生物叢をmicrobiotaと呼び、その細菌集団の事をゲノム情報を含めてmicrobiome (マイクロバイオーーム)と呼ぶ。細菌叢の多様性 (diversity) がバランスとして重要である。腸内細菌叢に関しては研究が進み、その乱れ (dysbiosis) が肥満、糖尿病、炎症性腸疾患、大腸癌やリウマチなど、多くの疾患と関連があることが分かってきているが、一方で呼吸器分野では、肺炎を含む感染症の原因としての検討はともかく、呼吸器疾患病態論としてのマイクロバイオーーム研究は始まったばかりである。最近では細菌叢の臨床応用を目指す動きもあり、米食品医薬品局 (FDA) はいち早く、疾患の予防や治療に関してのマイクロバイオーームを用いた製剤の実用化に向け、一歩前進させる考えを長官自ら表明した。今後、マイクロバイオーームの考えを用いたこの分野からの創薬を含めた研究が加速されると思われる。本講演では細菌叢に関する一般論や、我々の研究結果も含め紹介しつつ、呼吸器疾患とマイクロバイオーーム研究に関して、今後の方向性を踏まえ概説したい。

# 【 ライフコースアプローチによる肺の健康の維持 】

今野 哲

北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室

臨床医、特に内科医は、主訴あるいは検査結果の異常を理由に病院を受診された患者さんに対し、適切な診断、治療方針を決定する立場にあるのは言うまでもありません。呼吸器内科医としては、新規の経口/吸入/注射剤の登場により、喘息・COPDといった閉塞性疾患領域の生命予後/QOLは著しく改善し、肺がん、肺高血圧症、間質性肺疾患といった領域でも、著しい進歩が見られています。また、医療機器の進歩も著しく、在宅・病院での酸素投与法、内視鏡を用いた手技の進歩によっても、内科医としての醍醐味を感じれる機会が増えています。

いっぽうで、臨床医にとって、患者さんがどのような経緯でこの疾患になったのか？という考えに立ち戻る機会は決して多くありません。新型コロナウイルス感染症の流行に際し、ワクチン接種の可否は、まさに予防医学、先制医療の典型と思われそうですが、多くの呼吸器疾患に対して、積極的に先制医療が展開される局面は少なく、禁煙、運動、栄養、環境改善といった漠然としたものばかりが頭に浮かびます。

一人の患者さんがある病気になった場合、その原因が人生のどの時期にあったのかを考える必要があります。疾患の原因は、遺伝的背景と環境要因に大きく分類されますが、環境要因は、決して病気になる直近の環境のみで決定されるとは限りません。胎内～乳幼児～思春期の環境要因が、成人以降の疾患の発症に影響を与えることも知られてきています。

本講演では、慢性閉塞性肺疾患(COPD)を例にとり、演者のこれまでの研究結果を基に、演題名について考察させていただきたいと思えます。

### 肺サーファクタント研究が間質性肺疾患診断にもたらしたインパクト Impact of pulmonary surfactant studies on the diagnosis of interstitial lung disease

高橋 弘毅

社会医療法人即仁会北広島病院

札幌医科大学名誉教授

肺サーファクタント (Sf) は肺内の生理的恒常性を保つために必須の生体物質である。肺が病的状態に陥った時に生じるSfの量的質的变化はそれを構成する特異蛋白成分の循環血液への移行変調に反映される。1984年に札幌医科大学の研究グループによって世界で初めて肺サーファクタント蛋白質(SP)-Aに対する特異的モノクローナル抗体が開発されたことを発端に、SP-Aは様々な呼吸器疾患の診断や病態解明に寄与してきた。また、1992年にはSP-Dに対するモノクローナル抗体を用いたELISAも開発され、Sfの視点から呼吸器病学にインパクトを与えた。なかでも、間質性肺疾患 (ILDs) 診断への寄与は大きく、1999年には両蛋白質がその診断上のバイオマーカーとして保険収載されるに至った。それから約四半世紀が経過し、現在多くのデータが集積された結果、測定意義がILDsの存在診断に止まらず、疾患活動性や薬剤効果の判定など多岐に渡ることが認知されるようになった。しかし、未解明な部分も多く残されている。生物学的製薬、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬が多領域で次々に開発され臨床応用が進むなか、有害事象としてのILDに関心が集まっているが、測定の臨床的意義は十分には確立されていない。

本セミナーでは、産学共同で進められた各バイオマーカーのELISA開発の経緯、これまで報告されてきた関連データ、期待される今後の展開について解説する。

○沓澤 直賢、伊藤 洋子、加川志津子、浅野浩一郎

東海大学医学部内科学系呼吸器内科学

**【背景】** Glucocorticoid (GC) は一般的に創傷治癒を遷延させることが知られ、肺においてもGC投与患者では、気胸や肺切除後の断端瘻の発症やその治癒遷延が臨床的に問題となっている。しかしながら、GCが肺胞上皮細胞傷害の修復を遷延させるか否かは明らかではない。

**【方法】** Sprague-Dawleyラットから採取した2型肺胞上皮細胞を、コラーゲン被覆24 well plateに播種し(Day0)、Day1から100 nM dexamethasone(Dex)で刺激した。Day4に形成された上皮単層培養シートに200 mM用のpipette tipでscratch wound を作成し、16時間後に被覆されたwound areaの面積をDex非刺激群と比較した。

**【結果】** 16時間で被覆されたwound areaは、Dex非刺激群を1とすると、Dex刺激群では $0.61 \pm 0.12$ と有意に減少していた(mean  $\pm$  SE:  $p < 0.05$ ,  $n=5$ )。そこで、過去にヒト肺胞上皮細胞でscratch woundの修復を促進させることを報告したrecombinant hepatocyte growth factor (rHGF)が、Dexで遷延したwound repairも回復させるか否かを検討した。すると、10 ng/ml rHGFを加えた群では、16時間で被覆されたwound areaは $0.78 \pm 0.15$  (mean  $\pm$  SE:  $p < 0.01$  vs Dex群,  $n=5$ )とDex群に比較して有意に増加していた。

**【結語】** GCは肺胞上皮細胞の創傷治癒を遷延させるが、rHGFがその遷延を回復させた。

## 02

### Aquaporin-5による気道上皮細胞のアポトーシスの抑制とその病態生理学的意義

○石井 慎也、内山 雄太、村上 一仁、磯濱洋一郎

東京理科大学 薬学部 応用薬理学

**【背景・目的】** 水チャネルとして知られるAquaporin(AQP)は、細胞膜の水透過を促進し、生体内の水分代謝に重要な役割を果たす一方で、細胞の増殖や遊走など基本的な細胞の性質を変化させる機能をもつ。本研究では、AQP類の新機能として、気道の上皮細胞に存在するAQP5によるアポトーシスの調節に注目し、*in vitro*および*in vivo*の両実験系で検討した。

**【結果・考察】** まず、内因性AQP5をもつMLE-12肺胞上皮細胞株をTNF- $\alpha$ およびFasリガンドで共処理して細胞死を誘発した。本実験で、siRNAによりAQP5発現を抑制した細胞の生存率は、コントロール細胞と比較して著明に低下した。これと一致して、siAQP5導入細胞では、切断型caspase-3およびbaxが増加し、bcl-2が低下しており、少なくとも細胞レベルではAQP5によってアポトーシスが抑制されたと考えられた。一方、LPSを腹腔内投与して誘発した*in vivo*敗血症モデルマウスでは、肺上皮細胞のアポトーシスが本マウスに生じる肺水腫の重篤化に関わると報告されている。そこで、気道上皮特異的にAQP5を高発現させた遺伝子改変(AQP5-Tg)マウスを用い、LPS(i.p.)で誘発した肺水腫を野生型(WT)マウスと比較検討した。その結果、肺乾湿重量比で評価した肺水腫および生存率はともに、AQP5-TgマウスではWTに比べ著明に改善された。さらに、肺組織中のTUNEL陽性細胞数もAQP5-TgマウスではWTに比べ有意な低値を示した。これらの成績から、気道上皮細胞のAQP5は*in vitro*および*in vivo*のどちらでも、アポトーシスを抑制すると考えられた。AQP5の発現は炎症時に著明に低下する。このAQP5発現の低下に伴う上皮細胞の脆弱化が種々の炎症性気道疾患の増悪化に寄与すると推定され興味深い。

## 03

### 肺胞蛋白症にCOVID-19感染を合併しRemdesivirを投与した一例

○大崎 優亮

福岡大学病院 呼吸器内科

**【症例】** 50歳、女性。[現病歴] 基礎疾患に自己免疫性肺胞蛋白症（20XX年診断）があり、20XX年2月、20XX+1年2月に両肺全肺洗浄を施行されており、その後外来にてフォローアップとなっていた。20XX+2年9月18日に発熱を認め、9月20日に当科を受診した。SARS-CoV-2 PCR検査を施行したところ陽性であり、通常時はroom airにてSpO<sub>2</sub> 96%以上であるが、SpO<sub>2</sub> 92%と低酸素血症を認め同日に緊急入院となった。

**【経過】** 血液検査では白血球の上昇は認めないものの、LDHの上昇およびCRPの上昇を認めた。CTにて両肺野にびまん性のすりガラス影を認め、低酸素血症も認めることから、COVID-19の重症度は中等症Ⅱと診断した。肺胞蛋白症の増悪を考慮してステロイドは使用せずにRemdesivirを5日間投与した。胸部単純写真では明らかな画像所見の改善は認めないものの、第3病日にはSpO<sub>2</sub> 96%（room air）低酸素血症の改善を認めた。その後も呼吸状態の増悪なく経過し、第9病日に自宅退院となった。その後外来にてフォローアップとなり、退院後初回受診での胸部Xpでは、改善を認め、自覚症状の改善を認めた。[考察] 肺胞蛋白症（PAP）はびまん性のCrazy-paving appearanceを呈する代表的な疾患であり、抗GM-CSF抗体陽性のものは自己免疫性肺胞蛋白症（APAP）と診断され、PAPの大部分90%を占める。APAPとCOVID-19のCT画像の区別は難しく、日本では肺胞蛋白症に合併したCOVID-19の報告は少ない。それぞれの画像所見による鑑別方法に加えて、海外の症例を含めた合併時の治療方法などを考察する。

## 04

### 自己免疫性肺胞蛋白症の長期臨床経過におけるバイオマーカーの変動

○広瀬 雅樹<sup>1)</sup>、滝本 宜之<sup>1)</sup>、新井 徹<sup>1)</sup>、井上 義一<sup>1) 2)</sup>

1)NHO近畿中央呼吸器センター 臨床研究センター

2)大阪府結核予防会 大阪複十字病院 内科

**【背景】** これまでに我々は、自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)患者の血清および気管支洗浄液(BALF)中のB cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF) 及びa proliferation-inducing ligand (APRIL)値が高値を示すことを報告してきた。

**【目的】** 本研究では、BAFF,APRILをはじめとする血清バイオマーカーの変動を長期のAPAP臨床経過で検討、考察する。

**【対象と方法】** APAP患者110名、疾患コントロール 13名、健常者34名の血清、BALF中のBAFF、APRIL値をELISA法にて測定した。また、10名のAPAP患者のリンパ球表面マーカー(CD19, CD22等)をフローサイトメトリーにて測定した。さらに、連続した5年以上の経過をフォローできた36名のAPPA患者では長期の臨床経過を評価した。

**【結果と考察】** APAP患者の血清、BALF中のBAFFおよびAPRILは過剰産生していることが確認できたが、B細胞数の増加は確認できなかった。このことより、APAP病態では、B細胞が増えているのではなく、B細胞が活性化した病態であることが示唆された。また、長期経過でBAFFは初診時に比べ有意な減少( $p<0.05$ )が確認できたが、APRILは長期経過で有意な変動を確認できなかった。同じような機能を有するB細胞活性化因子であるがAPAP病態に対する影響度は異なることが示唆された。

## 05

### アクリル酸系高分子化合物の肺障害における物理化学的特性の影響

○友永 泰介<sup>1)</sup>、和泉 弘人<sup>1)</sup>、川合 直紀<sup>1)</sup>、佐藤 和真<sup>1)</sup>、西田 千夏<sup>2)</sup>、  
東 秀憲<sup>2)</sup>、森本 俊規<sup>3)</sup>、東 泰幸<sup>3)</sup>、矢寺 和博<sup>3)</sup>、森本 泰夫<sup>1)</sup>

1)産業医科大学 呼吸病態学

2)産業医科大学 労働衛生工学

3)産業医科大学 呼吸器内科学

これまで、じん肺といえば、シリカやアスベストなど主に無機化合物を吸入することで引き起こされると考えられていた。しかしながら、近年、韓国での加湿器に用いられた殺菌剤による肺疾患が社会問題となっている。本邦でも、2017年4月に厚生労働省から有機粉じんの一種である「架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物」(アクリル酸系ポリマー)を取り扱う労働者6名にじん肺を含む重篤な肺疾患が生じたことが報告され、無機物質だけでなく有機物質によるじん肺の発症が懸念されている。アクリル酸系ポリマーは、医薬品や化粧品、食品添加物など様々な用途で使用されており、因果関係を明らかにすることが喫緊の課題である。

アクリル酸系ポリマーは、アクリル酸モノマーを重合し高分子化したもので、水と混ぜると分子間の側鎖がイオン化し、水を取り込むことができるようになり吸水性の性質が現れる。さらに、直鎖上の高分子に架橋構造を施し、直鎖の高分子同士を繋げることで、吸水性が高まることが知られている。我々は、これまでラットを用いたアクリル酸系ポリマーの気管内注入試験を通して、重度の肺炎症や線維化を引き起こすことを確認し、アクリル酸系ポリマーの肺障害の大きな要因の一つとして、このようなアクリル酸系ポリマーの物理化学的特性に着目している。

本研究では、アクリル酸系ポリマーの物理化学的特性として、①分子量の違い、②架橋構造の有無について、それぞれ物理化学的特性の異なるアクリル酸系ポリマーを用いて、ラットの気管内注入試験を行った。物理化学的特性として、分子量の増加および架橋構造の付加により、肺障害性に増悪傾向が観察され、肺炎症や線維化能に影響を与えることが示唆された。

## ヒト肺サーファクタント由来粘膜アジュバントSF-10混合新型コロナワクチン経気道投与は乳児・老年マウスにおいても高い気道粘膜感染防御免疫を誘導する

○木本 貴士、堺 聡子、亀田 桂子、高橋 悦久、澤淵 貴子、木戸 博  
徳島大学 先端酵素学研究所 生体防御病態代謝

**【背景と目的】** 昨年の本学会で、肺サーファクタント由来アジュバントSF-10が新型コロナウイルスワクチンの経気道粘膜アジュバントとして有効であることを報告した。一方感染重症化リスクの高い乳児期や老年期での有効性については未だ明確になっていない。本発表ではpfizer社製新型コロナmRNA筋注ワクチンと比較し、乳幼児と老年マウスにおいて、特に感染防御に重要な粘膜免疫誘導に焦点を当てて本アジュバントの有効性を評価した結果を報告する。

**【方法】** 厚生労働省より譲渡いただいたComirnaty筋注（会発0620第5号、以下Comirnaty）を陽性対照とした。動物は、乳幼児（0.5カ月齢）、成獣（2カ月齢）、老年（6カ月齢）の雌BALB/cマウスを用いた。各マウスに1又は10  $\mu$ gのS1混合SF-10（S1-SF-10）を経気道、1又は10  $\mu$ gのComirnatyを筋肉内に投与した。2週間隔で2回免疫し、最終免疫2又は4週間後に、血清と肺洗浄液の抗S1抗体をELISAで、血清と肺洗浄液の感染防御抗体をS1/ACE2結合阻害試験（感染防御免疫）で測定した。

**【結果と考察】** 1  $\mu$ gの各ワクチンを成獣マウスに2回投与し、最終免疫2週間後に解析した結果、S1-SF-10はComirnatyと同等の血清IgG抗体と感染防御免疫誘導効果を示し、肺洗浄液においてはS1-SF-10投与群が有意に高い抗S1抗体価と感染防御免疫誘導能を示した。次に10  $\mu$ gの両ワクチンを各月齢マウスに投与し、最終免疫4週間後に解析した結果、血清ではComirnaty投与群が強い阻害活性を示した一方、感染防御に重要な肺洗浄液ではS1-SF-10がどの月齢マウスにおいても高い阻害活性を示した。新規モダリティであるmRNAワクチンは、そのワクチン抗原産生を被接種者に依存する。比較的細胞活動が活発な乳幼児期マウスではComirnatyは高い免疫誘導効果を示したが、活動が低下していると推測される老年期には著しく有効性が落ちた。一方抗原提示能を増強するS1-SF-10経気道投与は老年マウスにおいても高い有効性を示した。幅広い年代で安定した気道粘膜感染防御免疫を誘導できるS1-SF-10経気道ワクチンの開発が進むことが期待される。

○齊藤 正興<sup>1)</sup>、春日 啓介<sup>1)</sup>、宮岡 智花<sup>1)</sup>、麻生 純平<sup>1)</sup>、布川 寛樹<sup>1)</sup>、  
佐田 充<sup>1)</sup>、中本啓太郎<sup>1)</sup>、皿谷 健<sup>1)</sup>、大崎 敬子<sup>2)</sup>、石井 晴之<sup>1)</sup>

1) 杏林大学医学部付属病院 呼吸器内科

2) 杏林大学医学部 感染症学教室

**【背景と目的】**近年、肺疾患における下気道マイクロバイオータ（微生物叢）は健常人とは異なった構成が認められ、その発症や進行といった病態の形成に関与している可能性が指摘されている。これまで肺サルコイドーシスについても、気管支肺胞洗浄液（BALF）を用いたマイクロバイオータ解析が行われ、健常人と比較し細菌叢の構成や多様性の違いが指摘されている。今回我々は、肺サルコイドーシスにおいて、II型肺胞上皮細胞より産生されるBALF中のSP-Dと下気道マイクロバイオータ、サルコイドーシスの疾患活動性因子との関連を検討した。

**【方法】**対象は、2021年3月～2023年3月の間に当院で気管支鏡検査を施行したサルコイドーシス患者全25例。サルコイドーシス診断時の末梢血中のACEやsIL-2R、そしてBALF中のSP-D値を測定した。また、BALF回収後速やかにサイトスピン標本を作製し、総細胞数、細胞分画、CD4/8も測定した。さらにBALFから細菌DNAを抽出し、16SrRNA遺伝子V3-V4アンプリコンシーケンス解析を実施し、SP-Dの高値群と低値群の2群間で、細菌構成比の評価や多様性解析（QIIME2）を行い、線形判別分析効果サイズ（LEfSe）により各群の特徴的な細菌を解析した。

**【結果】**BALF中のSP-D値は、BALF総細胞数とBALFリンパ球比率に対して正の相関、血清sIL-2Rに対して弱い正の相関を示した。SP-Dの中央値（407ng/ml）でサンプルを2群に分け細菌叢解析を行ったところ、OTU数及びシャノンインデックス等の $\alpha$ 多様性、およびUnifrac距離を用いた $\beta$ 多様性ともに有意差を認めなかった。Tropheryma属細菌の占有率がSP-D値と弱い正の相関を示した。LEfSe解析では、SP-D低値群でPatescibacteria門のTM7x属細菌が有意な上昇を認めた。

**【結論】**下気道のTropheryma属細菌とTM7x属細菌がBALF中のSP-D値やサルコイドーシスの活動性に関連する可能性が考えられた。

# 謝 辞

---

## 共催セミナー

---

積水メディカル株式会社  
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
フクダライフテック北海道株式会社

## プログラム・抄録集広告掲載

---

旭化成ファーマ株式会社  
アストラゼネカ株式会社  
MSD株式会社  
杏林製薬株式会社  
グラクソ・スミスクライン株式会社  
塩野義製薬株式会社  
中外製薬株式会社  
日本イーライリリー株式会社

## HPバナー

---

サノフィ株式会社  
ヤンセンファーマ株式会社

## 機器展示・CM動画放映

---

インスメッド合同会社

五十音順

2023年9月20日時点

日本肺サーファクタント・界面医学会第59回学術研究会の開催にあたり  
上記の皆様から貴重な支援を賜りました。  
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59回学術研究会  
会長 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 教授)

日本肺サーファクタント・界面医学会  
第59回学術研究会 プログラム・抄録集

---

会 期：2023年10月7日(土)

会 場：札幌医科大学 記念ホール  
〒060-0061 北海道札幌市中央区南1条西18丁目

会 長：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)

【第59回学術研究会 事務局】

札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座  
〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目  
Tel：011-611-2111(代表) Fax：011-613-1543  
E-mail：sapporo.med.resp@gmail.com

【第59回学術研究会 運営事務局】

株式会社シーエーブイ 内  
〒003-0004 札幌市白石区東札幌4条1丁目2-20 安全ビル5F  
Tel：011-837-2155 Fax：011-837-2212  
E-mail：cv@kcav.co.jp



# CYRAMZA<sup>®</sup>

(ramucirumab)

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗VEGFR-2<sup>注</sup>モノクローナル抗体  
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品\*

**サイラムザ<sup>®</sup>** 点滴静注液 100mg  
点滴静注液 500mg

CYRAMZA<sup>®</sup> Intravenous Injection ラムシルマブ(遺伝子組換え)注射液

注) VEGFR-2: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2(血管内皮増殖因子受容体2)

\*注意-医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

ALIMTA<sup>®</sup>  
pemetrexed



代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

劇薬 / 処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)

**アリムタ<sup>®</sup>** 注射用 100mg  
注射用 500mg

Alimta<sup>®</sup> Injection (注射用ペメトレキセドナトリウム水和物)

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告、禁忌を含む使用上の注意」等については添付文書をご参照ください。

PP-RB-JP-3789  
2020年12月作成

製造販売元(資料請求先)

日本イーライリリー株式会社

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605 (医療関係者向け)

受付時間: 月~金 8:45~17:30

# *Creating for Tomorrow*

昨日まで世界になかったものを。

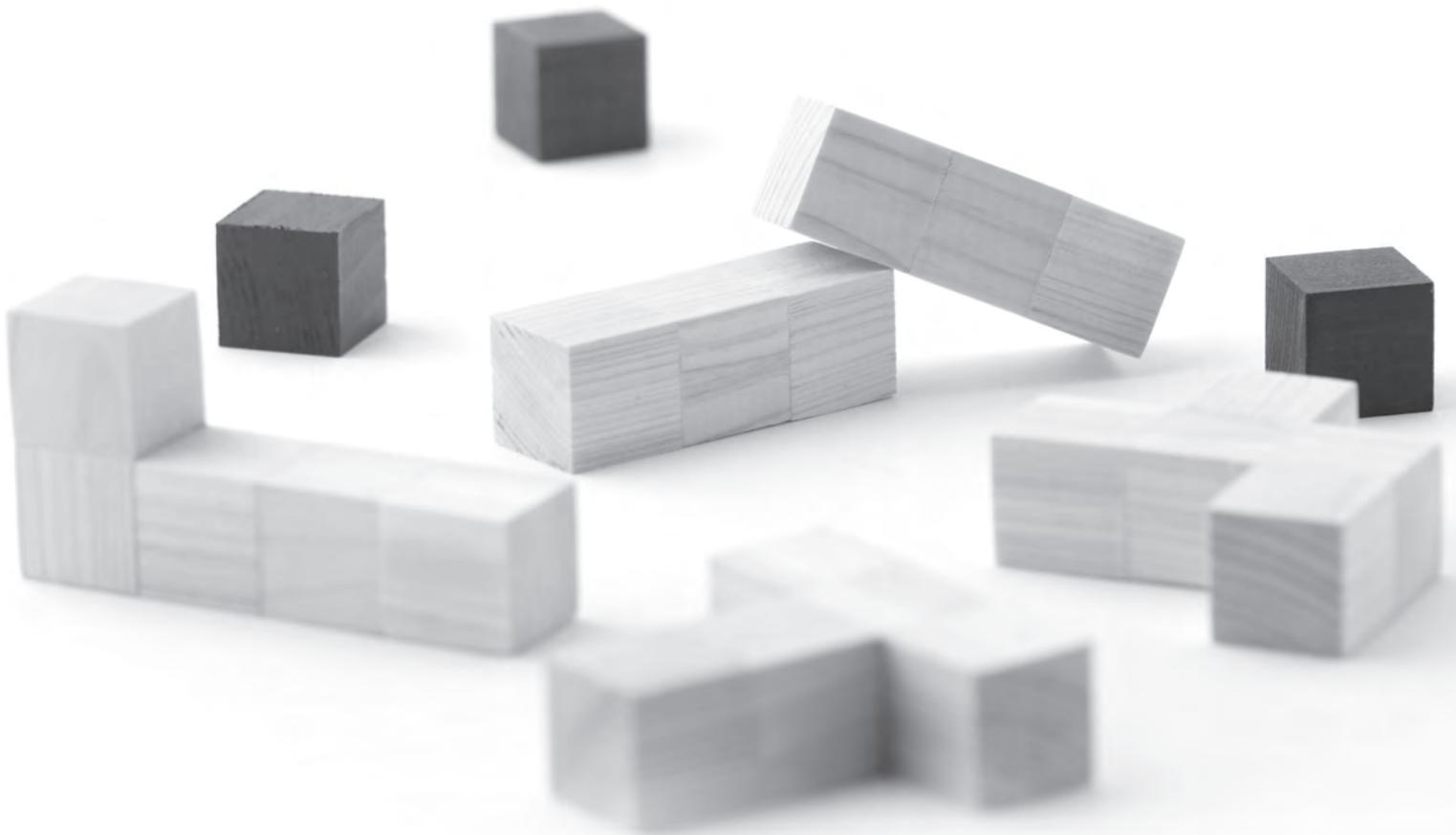
私たち旭化成グループの使命。

それは、いつの時代でも世界の人びとが“いのち”を育み、  
より豊かな“くらし”を実現できるように、最善を尽くすこと。

創業以来変わらぬ人類貢献への想いを胸に、

次の時代へ大胆に答えていくために—。

私たちは、“昨日まで世界になかったものを”創造し続けます。





病気だけでなく、  
創薬の常識にも立ち向かう。  
未知のイノベーションで、  
病気より先に未来へ行く。  
できそうもない薬でなければ  
私たちが生み出す意味はない。

創造で、想像を超える。



CHUGAI

中外製薬

Roche ロシュグループ

# 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)



AZ-Live

## 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に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

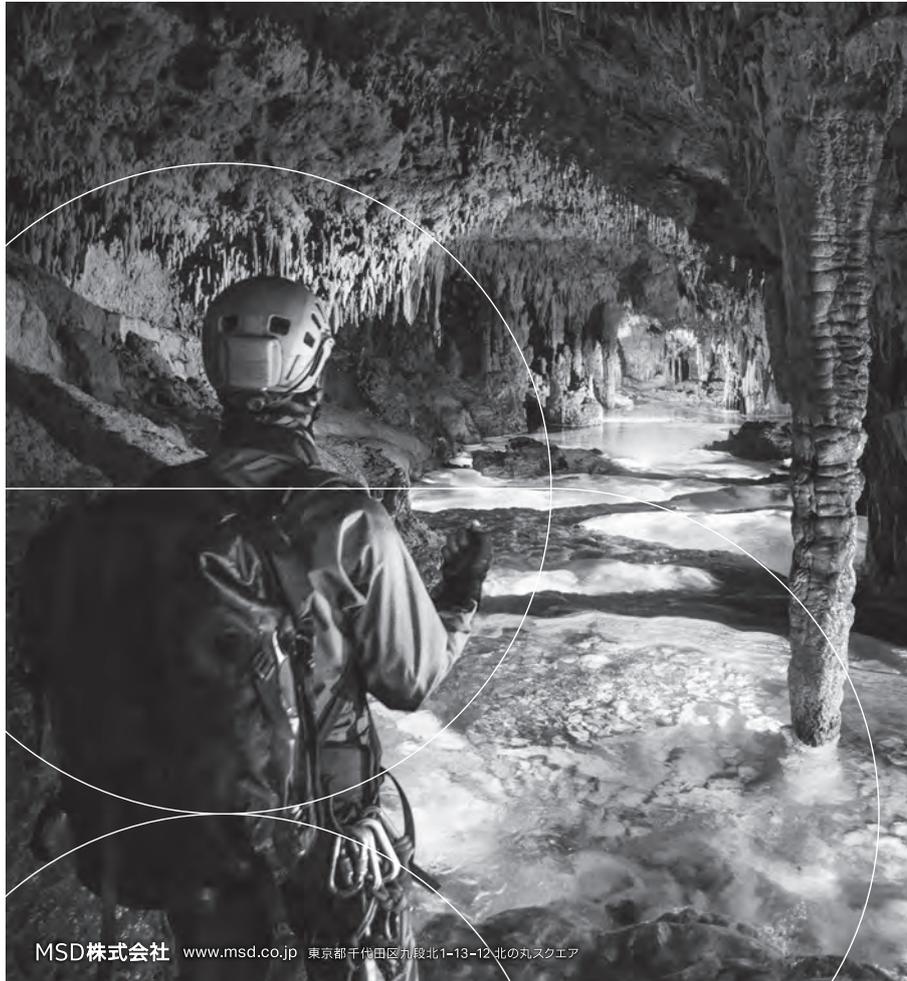
<https://med.astrazeneca.co.jp/>



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



MSD株式会社 [www.msd.co.jp](http://www.msd.co.jp) 東京都千代田区九段北1-13-12北の丸スクエア

## INVENTING FOR LIFE

人々の生命を救い  
人生を健やかにするために、挑みつづける。

最先端の医薬品の創造。それは長く険しい道のりです。  
懸命な研究開発の99%以上は実を結ばない現実。  
でも、決してあきらめない。  
あなたや、あなたの大切な人の「いのち」のために、  
革新的な新薬とワクチンの発見、開発、提供を  
私たちは続けていきます。



**MSD製薬**

INVENTING FOR LIFE

GSK



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。

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14・30吸入用、  
テリルジー200エリプタ14・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2022年12月(MK)

次の100年への願い。

貢献します。これからも。

健康は キョーリンの願いです。

キョーリン製薬グループは、  
創業100周年を迎えました。

Kyorin 

キョーリン製薬グループ

杏林製薬株式会社

キョーリンリメディオ株式会社

キョーリン製薬グループ工場株式会社

<https://www.kyorin-pharm.co.jp/>