

The 49th 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49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

肺胞環境の恒常性とその破綻の修復再生



会期 2013年 11月 16日 土

会場 東京医科大学病院 臨床大講堂

会長 瀬戸口靖弘 東京医科大学
内科学第一講座 呼吸器内科

第49回日本肺サーファクタント・界面医学会学術研究会

開催にあたって

日本肺サーファクタント・界面医学会第49回学術研究会

会長 **瀬戸口靖弘** 東京医科大学
内科学第一講座(呼吸器内科学)

この度、伝統ある日本肺サーファクタント・界面医学会の第49回学術研究会を東京で開催させて頂くことになりました。会長の大任を仰せつかり大変光栄に思います。本学会は、肺サーファクタントと肺胞環境を研究する基礎、臨床医学、理工学、薬学、動物学など学際的な意味合いの強い唯一の学会であります。最近の分子生物学、遺伝子組み換え技術の発展により、肺サーファクタントの構成蛋白、リン脂質の発現、調節、物性が解析され、臨床に於ける病態生理学的な研究も盛んに行われてきています。中でも病因から治療まですんだ領域として肺胞蛋白症が挙げられます。肺胞蛋白症は、自己免疫性肺胞蛋白症、2次性肺胞蛋白症、遺伝性肺胞蛋白症と分類できるまでに明らかになって来ています。そして間質性肺疾患の中に肺サーファクタントの構成蛋白である SP-C の遺伝子変異、生成分泌に関わる ABC-A3 の遺伝子変異が関わっていることも明らかになって来ています。この第49回学術集会では、「肺胞環境の恒常性とその破綻と修復再生」というテーマで特別講演として東京大学医学部清水孝夫研究室から肺サーファクタントのリン脂質と呼吸機能、厚生労働省厚生科研難治性疾患克服事業難治性肺疾患部門から肺胞蛋白症の基礎から臨床、招請講演として遺伝性肺胞蛋白症、会長講演として肺サーファクタント関連遺伝子変異に伴う間質性肺疾患を取り上げます。特に招聘講演として遺伝性肺胞蛋白症の原因から治療に渡る研究でリードしている米国 Cincinnati 大学から鈴木拓児先生をお迎えして最近成功された iPS 細胞を用いた治療の可能性までを講演して頂くことにしています。

この49回学術集会は、次期50回以降への一つの節目として、新たな肺サーファクタント研究へ飛躍できるような場となりますことを期待しております。

演者へのお願い

- 1) 一般演題の発表時間は10分、討論時間は5分です。必ずお守りください。

- 2) すべての口述発表は、PCでの発表のみとさせていただきます。
 - ご自身の発表の30分前までに、PC受付(7Fロビー)にお越し下さい。
 - 会場で使用するPC機はWindows 7、PowerPoint 2003/2007/2010を準備します。ご発表のデータは会場で再生可能なファイルとしてご準備ください。
 - Windowsの場合はUSBメモリに保存したデータでお持ちください。発表データのファイル名は「演題番号_演者名.pptx」としてください。(例: 演題番号が01の場合、01_発表太郎)。ご発表データは、「PC受付」のサーバーと会場のパソコンに一時保存いたしますが、こちらのデータは本学術集会終了後、責任を持って事務局が廃棄します。
 - Macintoshの場合はご自身のパソコンをお持ちください。D-sub15ピン(ミニ)の出力ケーブルに接続するためのコネクタおよびACアダプターを忘れずにお持ちください。
 - 発表データに使用する文字はOS標準フォント(MSゴシック、MS明朝、Arial、Century、Courier、Georgia、Times New Roman等)をご使用ください。
 - PowerPoint上で動画を使用する場合は、リンクした動画データを、PowerPointのデータと共に、同一のフォルダー内に保存の上ご持参ください。
 - 上記以外の環境でパソコンをご使用の場合は、事務局へお問い合わせください。

- 3) ご発表時には、演台にセットされているモニターおよびマウスをご使用ください。ご発表データの1枚目をスライドショー状態でスクリーンに映写しますので、発表者ご自身でデータの送り戻しの操作を行ってください。

会場周辺図



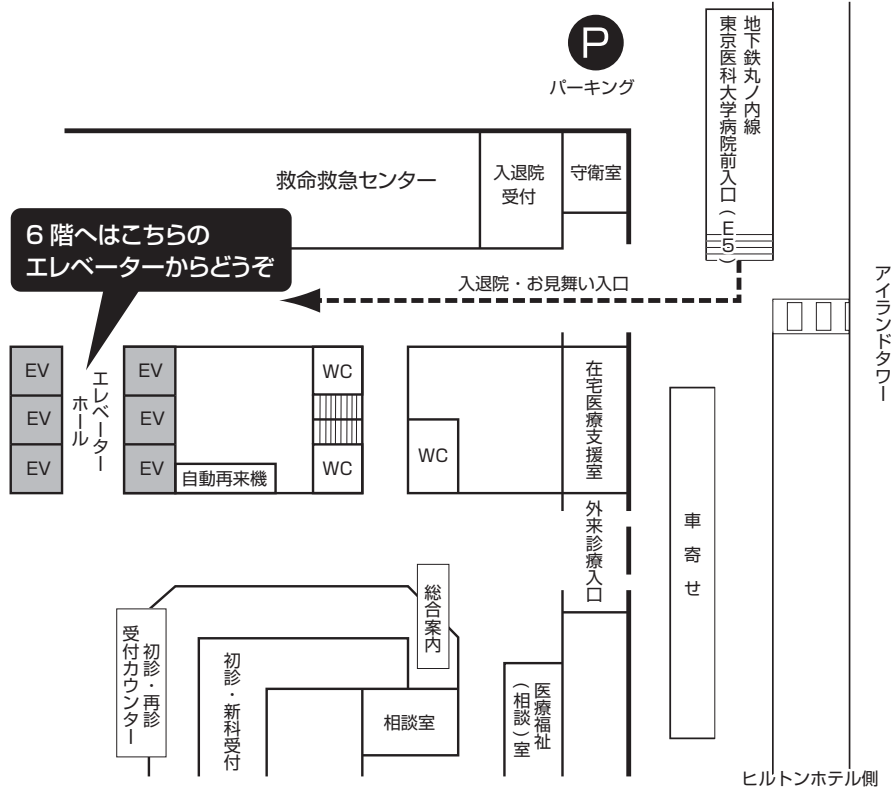
会場：東京医科大学病院 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1
TEL.03-3342-6111(代表)

新宿駅からのアクセス

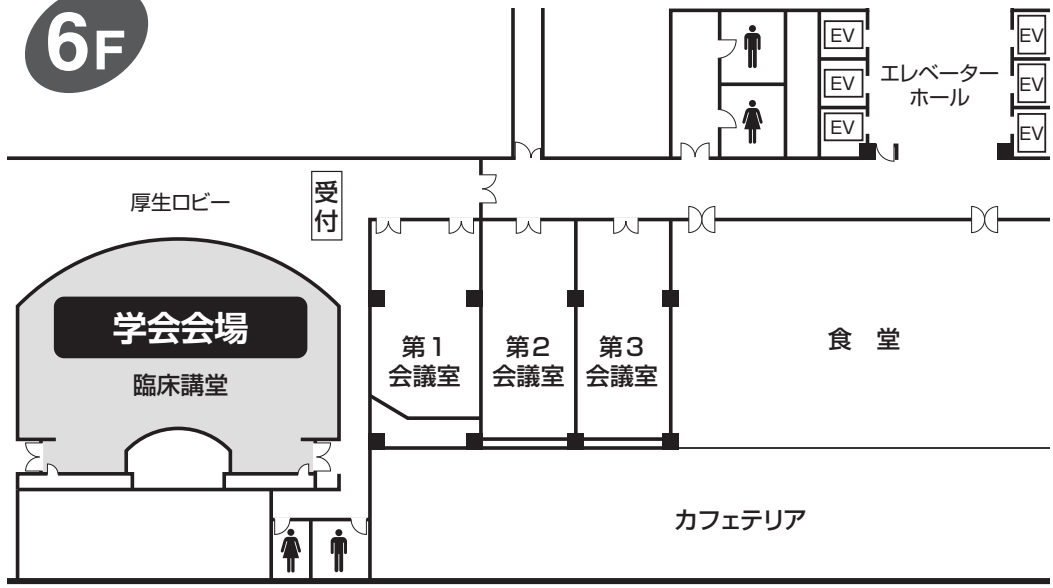
- 徒歩 新宿駅西口より約10分
- 地下鉄 【東京メトロ地下鉄丸ノ内線】
西新宿駅（東京医大病院前）下車 2番出口
【都営大江戸線】 都庁前駅下車約7分 A7番出口
- タクシー 新宿駅西口より約5分
- バス 新宿駅西口バスターミナルのりば案内 ……□内はのりば番号
【京王バス】 渋谷駅行 ⑩・永福町行 ⑪・佼正会聖堂前行 ⑫にて乗車、
新宿住友ビル前で下車
【都営バス】 王子行 ⑧・駒沢陸橋行 ⑨・新代田駅行 ⑨・杉並車庫行 ⑩にて乗車、
東京医大病院前で下車
【西武バス】 池袋西武百貨店行 ⑦にて乗車、東京医大病院前で下車

フロア図

1F



6F



プログラム

9:00～9:05

開会挨拶

第49回学術研究会会長 瀬戸口靖弘(東京医科大学)

9:05～9:10

挨拶

臼井 正彦(学校法人東京医科大学理事長・学長)

9:15～10:15

一般演題1

座長：諏訪部 章(岩手医科大学)

01 アフリカ産ハイギョ(プロトプテルス・エチオピクス)成体の呼吸器層板小体の電子顕微鏡微的研究

○松村 豪一¹⁾、秋谷 昭治¹⁾、武井 恒知²⁾、千田 勝一²⁾、佐藤 茂³⁾

1)秋谷病院、2)岩手医科大学、3)日本医科大学

02 アフリカ産成体ハイギョ(プロトプテルス・エチオピクス)を人工的夏眠(2ヶ月)後、水中に戻し1ヶ月後の肺層板小体の微細構造

○松村 豪一¹⁾、秋谷 昭治¹⁾、武井 恒知²⁾、千田 勝一²⁾、佐藤 茂³⁾、高木 孝士⁴⁾

1)秋谷病院、2)岩手医科大学、3)日本医科大学、4)日本電子(株)

03 培養装置付き蛍光・位相差顕微鏡によるラット分離肺胞Ⅱ型細胞の観察～接着・サーファクタント分泌・ドーム形成までの経時変化～

○諏訪部 章、小笠原 理恵

岩手医科大学医学部 臨床検査医学講座

04 ラット肺胞Ⅱ型細胞の分化維持培養法と透過電顕像による形態学的特徴の検討

○小笠原 理恵¹⁾²⁾³⁾、小笠原 勝利²⁾、松浦 絵里²⁾、石田 欣二²⁾、

菱川 大介³⁾、進藤 英雄³⁾、清水 孝雄³⁾、遠山 稿二郎²⁾、諏訪部 章¹⁾

1)岩手医科大学医学部 臨床検査医学講座、

2)岩手医科大学共同研究部門 バイオイメーシングセンター、

3)国立国際医療センター研究所 脂質シグナリングプロジェクト

10:15～11:05

特別講演1

座長：高橋 弘毅（札幌医科大学）

〔肺サーファクタントのリン脂質と呼吸機能〕

進藤 英雄 先生 国立国際医療研究センター脂質シグナリングプロジェクト

11:05～12:05

一般演題2

座長：長内 □□（金沢医科大学）

05 咳嗽中における肺胞半径の変化と Surfactant による表面張力圧の抑制効果

○多羅尾 範郎

聖隷クリストファー大学 リハビリテーション学部

06 末梢気道から粘液塞栓を排出する天然の気道洗浄システムの観察； 気管支喘息に対する吸入ステロイド（FP）微量療法の一例

○鍋嶋 由美子

富士病院 健診センター

07 シノビオリンを中心とした変異型肺サーファクタント蛋白 C による 間質性肺炎の分子病態モデル

○中島 若巳¹⁾²⁾、荒谷 聡子²⁾、藤田 英俊²⁾、西岡 久寿樹²⁾、
榎田 浩史¹⁾、瀬戸口 靖弘³⁾、中島 利博²⁾

1) 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 心肺統御麻酔学分野、
2) 東京医科大学 医学総合研究所、3) 東京医科大学 内科学第一講座

08 特発性肺線維症におけるピルフェニドンの治療効果予測因子としての 血清 SP-D

○千葉 弘文、池田 貴美之、白鳥 正典、横尾 慶紀、梅田 泰淳、
汐谷 心、錦織 博貴、黒沼 幸治、大塚 満雄、高橋 弘毅

札幌医科大学附属病院 内科学第三講座

12:05～13:05

昼 休 み

第一会議室にてビュフェ形式で準備してあります。

13:05～13:35

総 会

臨床大講堂

13:35～14:25

会長講演

座長：千田 勝一（岩手医科大学）

〔 肺胞環境の恒常性とその破綻から再生に向けた 肺胞Ⅱ型上皮細胞研究の展望 〕

瀬戸口靖弘 東京医科大学 内科学第一講座（呼吸器内科）

14:25～15:25

招請講演

座長：瀬戸口靖弘（東京医科大学）

〔 遺伝性肺胞蛋白症（細胞治療、遺伝子治療、iPS細胞を用いた 新規治療法開発へ向けて） 〕

鈴木 拓見 先生 Division of Pulmonary Biology, Cincinnati Children's
Hospital Medical Center, University of Cincinnati

15:25～15:35

コーヒーブレイク

15:35～16:25

特別講演2

座長：橋本 修一（熊本大学）

【呼吸器の機能を支える気道上皮細胞の分布パターン決定機構 ～呼吸器発生研究の最前線】

森本 充 先生 独立行政法人理化学研究所
発生・再生総合科学研究センター 呼吸器形成研究チーム

16:25～17:35

シンポジウム [肺胞蛋白症の原因究明と治療の現状と展望]

座長：井上 義一（□□□□□□）

S-1 肺胞蛋白症の病因としての抗 GM-CSF 抗体の関与の発見と 次世代シーケンサーによる産生機序の解明

- 中田 光¹⁾、根井 貴仁¹⁾、伊藤 祐子¹⁾、浦野 真也¹⁾、金子 千夏¹⁾、
元井 奈都紀¹⁾、田澤 立之¹⁾、瀧澤 淳¹⁾、中垣 和英²⁾、井上 義一³⁾
- 1) 新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター、
 - 2) 日本獣医生命科学大学 獣医学部、
 - 3) 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター

S-2 続発性肺胞蛋白症の臨床的特徴 — 全国調査結果と更なる課題 —

- 石井 晴之
杏林大学医学部 第一内科学

17:35～17:40

次期会長の挨拶

第50回学術研究会会長 井上 □□(□□□□□□)

17:40～17:45

閉会挨拶

第49回学術研究会会長 瀬戸口靖弘（東京医科大学）

抄 録

会 長 講 演

招 請 講 演

特 別 講 演

シ ン ポ ジ ウ ム

一 般 演 題

肺胞環境の恒常性とその破綻から再生に向けた 肺胞Ⅱ型上皮細胞研究の展望

瀬戸口靖弘

東京医科大学 内科学第一講座(呼吸器内科学)

地球上の大多数の生物は、酸素を利用して生命維持を行っている。酸素を獲得しミトコンドリアに於けるエネルギー転換までの過程が呼吸という現象である。水中生物から陸上生物へ進化する段階で肺という臓器を獲得し、換気機能と酸素と炭酸ガスの入れ換えであるガス交換機能という2つの機能を1つの器官で行う複雑な仕組みが完成した。中でも肺胞は、肺全体の80%以上を占め、その表面積は両肺で130m²にもなる。この広大な面積を有する肺胞の実質には、肺胞Ⅰ型上皮細胞、肺胞Ⅱ型上皮細胞が存在し、肺胞Ⅰ型細胞は、平たく肺胞内を覆うような形態を有しガス交換や水分に出入りに関与、また肺胞Ⅱ型上皮細胞は、細胞質に富み、サーファクタントの産生分泌を行い、場合によっては肺胞Ⅰ型上皮細胞の幹細胞としての役割を担っている。大部分をリン脂質で構成される肺サーファクタントは、肺胞内の表面張力を低下させることにより肺胞の収縮進展を容易にし、肺の換気能力の維持を可能としている。一方、肺胞環境の破綻した状態の代表格が急性呼吸促迫症候群(ARDS)と間質性肺炎である。特に間質性肺炎の中でも膠原病や薬剤誘発性などの原因の明らかでない間質性肺炎を特発性間質性肺炎と分類し、現在は特発性肺線維症、非特異的間質性肺炎など複数の原因不明な間質性肺炎の総称となっている。臨床的には、効果的な治療法のない予後不良な呼吸器疾患である。このような背景から多くの研究者が発症機序や治療法の開発に挑んでいる。得られた多くの成果が、線維化に関わるサイトカインの発現増加や細胞内シグナルの異常な動態に関わるものでいわゆる源流よりも下流域の現象がとらえられ議論されることが多いのが現状である。そのような中、母子間

に発症した間質性肺炎にサーファクタント蛋白 C (SP-C) 遺伝子の変異が同定された。このことをきっかけに欧米を中心に間質性肺炎に於ける SP-C 遺伝子変異の探索が精力的に行われてきた。この様な状況から私は本邦に於ける特発性間質性肺炎においても SP-C 遺伝子変異が存在するのか全国各地から提供された検体で調べてきた。その結果、SP-C 遺伝子変異は、欧米とは異なる部位に多く見出され、孤発性新生児間質性肺炎では、SP-C 蛋白の N 末側に変異は集中し、一方、家族性間質性肺炎では、C 末側に変異が集中することを明らかにしてきた。また、これらの変異がどのようにして間質性肺炎の発症につながるのか明らかにするために変異 SP-C 遺伝子を作製し、培養上皮細胞へ遺伝子導入し解析を進め、遺伝子導入された上皮細胞が筋線維芽細胞の形態をとる、まさに上皮間葉転換 (EMT) をおこしていることに気づいた。これは、間質性肺炎において TGF- β の高発現による肺胞 II 型上皮細胞の EMT が、その発症機序に関わるのではないかという見解に類似する現象であった。また、サーファクタント形成分泌に関わる ATP-binding cassette transporter A3 (ABC-A3) 遺伝子変異も小児間質性肺炎で同定されてきている。また、Hermansky-Pudlak 症候群の原因遺伝子 HPS-1 も肺胞 II 型上皮細胞においてはサーファクタント形成に関わる分子である可能性も示唆されている。この様な結果を踏まえると肺胞 II 型上皮細胞におけるサーファクタント生成分泌に関わる系の異常が間質性肺炎の成立に関与している可能性が推測される。

更に細気管支に存在し分泌顆粒を有するクララ細胞と肺胞 II 型上皮細胞には、サーファクタント蛋白 A を生成するという共通点を有していることから、これら両細胞の共通の幹細胞の存在の可能性も示唆され、肺胞 II 型上皮細胞の研究は再生という観点からも今後、発展していく分野となっていくことが期待される。本講演では、自験例とこれまでの知見を交え、肺胞領域を中心とする研究の将来の展望を語りたい。

遺伝性肺胞蛋白症（細胞治療、遺伝子治療、 iPS 細胞を用いた新規治療法開発へ向けて）

鈴木 拓児 先生

Division of Pulmonary Biology, Cincinnati Children's
Hospital Medical Center, University of Cincinnati

肺胞蛋白症 (Pulmonary Alveolar Proteinosis, PAP) は肺の末梢気腔内にサーファクタント由来物質が異常に貯留する疾患群であり、自己免疫性、遺伝性、続発性などに分類される。サイトカイン GM-CSF は肺胞マクロファージを介して、肺におけるサーファクタントの恒常性を維持するのに重要な役割を担っている。GM-CSF 受容体 α あるいは β 遺伝子 (CSF2RA あるいは CSF2RB) に異常のある遺伝性肺胞蛋白症 (Hereditary PAP, hPAP) を中心に、その病態、診断、新規治療法の開発および研究について紹介する。GM-CSF 受容体遺伝子変異マウス (Csf2rb^{-/-}) では、病理形態およびバイオマーカーなどヒト同様の病態を示す。このマウスモデルを用いて、その病態の中心的役割を担うマクロファージ細胞に焦点をあて、肺組織特異的な細胞治療であるマクロファージ移植 (Pulmonary Macrophage Transplantation, PMT) を試みたところ著明な治療効果が確認された。さらにレンチウイルスを用いた遺伝子治療を組み合わせた治療の研究を行っている。また、我々は GM-CSF 受容体遺伝子 (CSF2RA) に変異のある hPAP 患者から iPS 細胞を樹立し、疾患原因の中心と考えられるマクロファージ細胞に分化させたところ、疾患でみられる病態異常が再現された。さらに CSF2RA 遺伝子を導入した hPAP-iPS 細胞をマクロファージへ分化させると機能の改善がみられ、今後の研究や治療へ向けての有用性が示唆された。

特発性肺線維症におけるピルフェニドンの治療効果予測因子としての血清 SP-D

○千葉 弘文、池田 貴美之、白鳥 正典、横尾 慶紀、梅田 泰淳、
汐谷 心、錦織 博貴、黒沼 幸治、大塚 満雄、高橋 弘毅
札幌医科大学附属病院 内科学第三講座

【背景】 ピルフェニドン (PFD) は、抗線維化作用をもつ新規の薬剤として、本邦では 2008.12 月に特発性肺線維症 (IPF) に対して使用が可能となった。臨床試験では、IPF 患者の拘束性換気障害の進行を抑制し、無増悪生存期間を延長することが示されており、さらに、サブ解析では、基線時の肺活量 (VC) が高い群 (%VC 70% 以上) において、肺活量の低下をより強く抑制することが示された。一方、我々は以前に、血清 SP-D 濃度が、IPF の自然経過において、経年的な VC の低下および予後を予測することを報告した。

【目的】 基線時の血清 SP-D が PFD の治療効果を予測することが可能かどうか明らかにすること。

【方法】 2008 年から 2012 年に札幌医科大学病院を受診した IPF の患者 54 名を、後方視的に調査した。患者は ATS/ERS/JRS/ALAT Statement-2011 に基づいて IPF と診断され、家族発生例や Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) を含む特異な症例は、本研究からは除外した。患者は PFD 治療群 (n=25) と PFD 非治療群 (n=29) に分類され、観察期間の中央値は 25.4 ヶ月 (13.3~37.4 ヶ月) だった。基線時の呼吸機能検査や血清マーカー (SP-A, SP-D, KL-6) を含む診療記録を調査し、VC の経年的な変化量と相関するか検討した。

【結果】 両群において、患者特性、血清マーカー、呼吸機能検査に有意差は認められなかった。

基線時の SP-D は、経年的な VC の低下量と有意な相関を示した。PFD 群において、SP-D の cut off 値の 2 倍 (220 ng/ml) によって分けた場合、SP-D 低値群は高値群に比べて VC の低下が有意に抑制された。さらに、肺活量が高い群 (%VC 70% 以上) に限定して、同様の比較を行っても、同じ結果が得られた。

日本肺サーファクタント・界面医学会
第49回学術研究会プログラム・抄録集

会 期：平成25年11月16日（土）

会 場：東京医科大学病院 臨床大講堂

会 長：瀬戸口靖弘（東京医科大学）

発行所：〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-8-1
東京医科大学 内科学第一講座 呼吸器内科
TEL：03-3342-6111
E-mail：pap2013@tokyo-med.ac.jp

出 版：  株式会社セカンド
学会サポート <http://www.secand.jp/>

〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F
TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025

