

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	中西 雄
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 IL-18 binding protein can be a prognostic biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis (IL-18 binding protein は特発性肺線維症の予後予測因子となる)			
論文審査担当者			
主査	教授	志馬 伸朗	印
審査委員	教授	岡田 守人	
審査委員	准教授	大下 慎一郎	
〔最終試験の結果の要旨〕			
<p>【背景と目的】： 特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は慢性進行性の線維化を特徴とする間質性肺炎であり，肺胞の不可逆的な破壊を来す。IPF の臨床経過は，急速に進行する症例や緩徐に進行するものなど様々であり，症例ごとに病勢の進行は異なる。我々は以前の研究で IPF の診断や予後を予測する事ができる新たなバイオマーカーを特定するために，網羅的遺伝子発現解析を行い，健常者と比較して IPF 患者で interleukin-18 binding protein (以下，IL-18BP) の mRNA の発現が増加している事を確認した。IL-18BP は IL-18 の decoy として作用し IL-18 の中和作用を示すことが知られている。過去の報告では IPF やブレオマイシン肺障害をきたした患者において IL-18 が上昇する事や，ブレオマイシン誘発肺線維症マウスモデルで IL-18BP の投与により肺線維症が改善する事が示されている。しかし，ヒトにおける IL-18BP の発現と予後に関する検討はされていない。我々は，IL-18BP が IPF の診断および予後予測に有用なバイオマーカーとなりうるとの仮説を立て検討を行なった。</p> <p>【対象と方法】 ヒト IPF 患者の肺組織と肺癌手術で摘出された肺組織の健常領域を用いて IL-18BP の免疫染色を行なった。さらに，2001 年 11 月から 2017 年 2 月の間に，広島大学病院で IPF と新たに診断した 86 人の IPF 患者と健康診断を受けた 250 人の健常者の血液検体を用いて，血清 IL-18BP の発現について ELISA 法を用いて IL-18BP の測定を行なった。IPF 患者においては気管支肺胞洗浄中の IL-18BP の測定も行なった。また，皮下ポンプを用いたブレオマイシン誘発肺線維症マウスモデルを使用し，IL-18BP の経時的変化を検討した。</p> <p>【結果】 IPF 患者肺における IL-18BP の発現は，対照の肺における IL-18BP よりも高度に染色されており，特に，炎症細胞浸潤の強い間質および細気管支上皮細胞，ならびに肺胞マクロファージにおいて顕著な発現を示した。血清における IL-18BP の発現は，健常者 (3.31 ng/mL, IQR: 2.84-3.99) よりも IPF 患者 (5.06 ng/mL, [IQR]: 4.20-6.35) で有意に高値であった ($p < 0.001$)。IPF 患者と健常者を分ける多変量ロジスティック回帰モデルでは，血清 IL-18BP は年齢・性別・喫煙状況で調整した後も統計学的に独立し IPF の有無と相関していた。さらに，IPF 患者における多変量 Cox 比例ハザード解析では，血清 IL-18BP は年齢・性別・喫煙状況 (pack-years)，肺機能(努力性肺活量，一酸化炭素肺拡散能)で調整した後も独立して予後と相関し，他の共変量要因とは無関係に IPF の予後を予測する事が明らかとなった (HR: 1.655, 95%, 信頼区間: 1.224-2.237: $p=0.001$)。IPF 患者の血清 IL-18BP と肺拡散能 (%DLco) は負の相関関係であり，IL-18BP 高値の IPF 患者は低肺</p>			

機能である事が示された (Spearman $r = -0.300$; $p = 0.016$). ブレオマイシン皮下投与モデルを用いて肺線維症の経過と IL-18BP の発現について検討したところ、気管支肺胞洗浄液中の IL-18BP は線維化期である day21-28 で上昇しており、さらに肺ハイドロキシプロリンの発現と BALF 中の IL-18BP には有意な正の相関が示された (Spearman $r = 0.509$, $p = 0.004$).

【考察】

本研究では、IPF 患者肺で IL-18BP の発現が亢進し、IPF 患者では健常者と比較して血清 IL-18BP の発現が有意に高い事を示した。さらに IPF 患者において、血清 IL-18BP は独立した予後予測因子であり、IL-18BP 高値の IPF 患者は予後不良である事が示された。仮説では、IL-18BP は IL-18 の decoy として作用し、IL-18 による Th1 シグナルの誘導を阻害するため、IL-18BP が高い IPF 患者で予後が良好となるのではないかと考えた。しかし、本研究結果では IL-18BP 高値の IPF 患者で予後が悪い結果であった。このような結果になった理由として、以下の 2 つの仮説を考えた。まず 1 つ目の仮説は、IL-18BP の発現増加が IL-18 の発現増加によって二次的に引き起こされているものとする考え方である。IL-18BP は抗線維化および抗炎症活性を有するが、IPF 患者やブレオマイシン誘発肺障害マウスでは IL-18 の発現が亢進する事が示されており、さらに IL-18 は IFN- γ を介して IL-18BP の発現を誘導する。したがって、IPF 患者における IL-18BP の発現亢進は単に IL-18 の発現亢進を反映したものであり、肺線維症の進行を表している可能性があると考えた。また、2 つ目の仮説は IL-18BP による IL-37 の抑制が IPF の進展を来すとする考え方である。IL-18BP は IL-37 と結合する事が報告されている。IL-37 は、TGF- $\beta 1$ シグナル伝達の阻害と線維芽細胞のオートファジーの強化を通じて、間質性肺疾患の進展に対し抑制的に働くことが報告されており、IL-18BP と IL-37 の結合は IL-37 の作用低下を介して IPF を悪化させる可能性がある。本検討の limitation としては、被験者数が少ない後方視的研究である事、健常者と IPF 患者とで年齢及び喫煙歴に差があり背景因子が異なる事、Discussion で述べた IL-37 と IL-18BP との関連については調査していない事が挙げられる。これらの limitation も踏まえ、今後の検討で明らかにする必要があると考える。

【結論】

本研究では、IPF 患者の肺組織、血清、BALF で IL-18BP が過剰発現していること、IPF 患者における血清 IL-18BP 高値は、予後不良と関連していることを示した。本研究は、IL-18BP が IPF の予後予測マーカーとしての有用性を示した最初の研究である。

以上の結果から、本論文は IL-18 binding protein が特発性肺線維症の予後予測因子として有用となる可能性について示したものであり、実臨床への応用までにはより深い研究が必要であるが、臨床応用への可能性を提供した重要な研究と考える。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。