



報道機関 各位

2022年11月11日  
国立大学法人信州大学

## びまん性肺胞傷害型間質性肺炎の新規バイオマーカーを発見 ～間質性肺炎の診断へ新たな一歩～

### 【研究成果のポイント】

- ・間質性肺炎の重篤化しやすい病型において、ストラテフィンというタンパク質が血液中で特徴的に上昇することを初めて明らかにしました。
- ・この病型は新型コロナウイルス感染症の重症例にもみられます。
- ・本病型の診断には手術による（外科的）肺生検が必要とされますが、ストラテフィンをバイオマーカーとして利用することで、より低侵襲な血液検査での判別が期待できます。

### 【概要】

信州大学医学部内科学第一教室の花岡正幸教授、及び信州大学医学部附属病院医療情報部の牛木淳人准教授らの研究グループは、間質性肺炎の中でも重篤なびまん性肺胞傷害型に関し、ストラテフィンというタンパク質が、診断に利用できる新しいバイオマーカーとなりうることを発見しました。この成果は、国立医薬品食品衛生研究所、木原記念横浜生命科学振興財団、日本医科大学、千葉大学、広島大学、国際医療福祉大学、アステラス製薬、第一三共との共同研究により行われたものです。

本研究成果は2022年10月4日付けでNature Communicationsに掲載されました。

### 【背景】

間質性肺炎は、肺の間質という組織に炎症が起こる疾患であり、医薬品による重篤な副作用としても発症します。間質性肺炎には様々な病型があり、中でも、びまん性肺胞傷害（DAD）は予後不良であり、時に死に至ることから、その早期発見と早期治療が重要です。DADは、新型コロナウイルス感染症の重症例や急性呼吸促迫症候群（ARDS）にも見られる重篤な病型でもありません。間質性肺炎の診断には胸部CT（コンピューター断層撮影）など複数の検査が用いられますが、確定診断には外科的肺生検が必要とされています。しかし、DAD型は重症例が多いため、外科的肺生検はリスクが高く現実的ではありません。よって、CT所見などによる臨床的な診断が一般的ですが、DAD型か否かの判別は難しいという問題がありました。また、現在臨床で用いられているSP-D（surfactant protein-D）やKL-6（Krebs von den Lungen-6）は間質性肺炎全般を検出するバイオマーカーであり、DADを特異的に診断できる信頼性の高いバイオマーカーは存在していないことから、新しいバイオマーカーの発見が必要とされていました。

## 【研究手法・成果】

薬剤性間質性肺炎の患者血清を対象に、1,300 種程度のタンパク質を一度に解析する技術である SOMAscan プロテオミクス手法を用いて、DAD 型薬剤性間質性肺炎のバイオマーカー候補としてストラテフィン (SFN) が発見されました。まず患者群 40 例及び健康成人群 24 例を比較して、患者群の発症期に変動し、回復時には健康成人群のレベルまで戻る複数の候補を絞り込みました。次に、別の患者群 44 例、健康成人群 53 例、耐性群 31 例を用いた検証を行い、SFN の臨床的有用性が確認されました。薬剤性間質性肺炎患者の中で、SFN は DAD 病型を有する患者で特異的に上昇しており、他の間質性肺炎病型や、感染性肺炎、膠原病肺等の他の肺疾患患者では概ね変動しませんでした。DAD 病型と他の薬剤性間質性肺炎の病型との鑑別や、他の肺疾患との識別において、SFN は、既存のバイオマーカーにはない優れた特徴を有することが認められました。さらに医薬品が原因の間質性肺炎以外に、SFN は特発性の DAD 患者の血清中でも上昇し、DAD 患者の肺組織や気管支肺胞洗浄液中でも増加していることが確認されました。また、培養肺胞上皮細胞を用いた解析では、ある転写因子 (p53) 依存的なアポトーシス (プログラム化された細胞死) を介して SFN が細胞外に放出される可能性が示唆されました。以上の結果より、血清 SFN は DAD 型の間質性肺炎診断のための有望なバイオマーカーになりうると結論づけられました。

## 【波及効果・今後の予定】

間質性肺炎を疑う症状を示す患者に対して血清 SFN を測定することで、DAD 型の間質性肺炎か否かの診断に有用な情報が得られ、適切な治療の選択と患者の管理が可能となり、DAD による死亡や後遺症の回避に役立つことが期待されます。また、SFN が診断薬として開発されれば、気管支肺胞洗浄検査や生検検査など、患者の負担になる検査を減らすことができると考えられ、呼吸器領域の診療を大きく変える可能性があります。

## 【研究費】

本研究の一部は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 医薬品等規制調和・評価研究事業 (JP20mk0101173, JP19mk0101045) の支援を受けて行われました。

## 【論文タイトルと著者】

タイトル : Stratifin as a novel diagnostic biomarker in serum for diffuse alveolar damage

著 者 : Noriaki Arakawa, Atsuhito Ushiki, Mitsuhiro Abe, Shinichiro Matsuyama, Yoshinobu Saito, Takeru Kashiwada, Yasushi Horimasu, Akihiko Gemma, Koichiro Tatsumi, Noboru Hattori, Kenji Tsushima, Keiko Miyashita, Kosuke Saito, Ryosuke Nakamura, Takeshi Toyoda, Kumiko Ogawa, Motonobu Sato, Kazuhiko Takamatsu, Kazuhiko Mori, Takayoshi Nishiya, Takashi Izumi, Yasuo Ohno, Yoshiro Saito, Masayuki Hanaoka

掲 載 誌 : Nature Communications. 2022 Oct 4;13(1):5854.

DOI : 10.1038/s41467-022-33160-9.

**【問い合わせ先】**

**〈研究内容に関する問い合わせ先〉**

信州大学学術研究院（医学系）／信州大学医学部内科学第一教室 教授

花岡正幸

Tel : 0263-37-2631 Fax : 0263-36-3722

メールアドレス : masayuki@shinshu-u.ac.jp

**〈報道に関する問い合わせ先〉**

国立大学法人信州大学 総務部総務課広報室

Tel: 0263-37-3056 Fax:0263-37-2182