



Title	SFTPb in serum extracellular vesicles as a biomarker of progressive pulmonary fibrosis
Author(s)	榎本, 貴俊
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101793
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	榎本 貴俊
論文題名 Title	SFTPb in serum extracellular vesicles as a biomarker of progressive pulmonary fibrosis (進行性肺線維症のバイオマーカーとしての血清細胞外小胞中SFTPb)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Objective)〕</p> <p>進行性肺線維症 (PPF: progressive pulmonary fibrosis) は、特発性肺線維症 (IPF: idiopathic pulmonary fibrosis) を除く間質性肺疾患 (ILD: interstitial lung disease) の中でも進行性を呈するものとして定義される新たな疾患概念である。近年PPFに対する抗線維化薬Nintedanibの有効性が報告されているものの、その効果を活かすためには適切な早期治療介入が求められる。しかしながら、現状のPPF診断基準では、臨床的にILDの進行を確認することでのみPPFの診断が可能であり、線維化が進行する前にそのリスクのある患者を同定することはできない。そこで我々は、血清細胞外小胞 (EV: extracellular vesicle) のプロテオーム解析を用いて、PPFの早期診断、つまりnon-IPF-ILD進行を予測するためのバイオマーカー (BM: biomarker) を同定することを目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>探索コホートとして、PPF56例、nonPPF86例を含むILD220例および健常コントロール34例を対象に、Data-Independent Acquisition法を用いて、血清EVのノンターゲットプロテオミクスを行った。結果、2420個の蛋白が同定・定量された。同定されたBM候補群は、線維化関連経路に関与する肺由来タンパク質に富んでおり、またProtein-Protein Interaction解析では、Nintedanibの作用機序に関わる蛋白群とも密接なInteractionを示していた。そして同定されたBM候補群の中でも、血清EV中の肺サーファクタント関連蛋白B (SFTPb) は、PPFにおいて、non-PPFや健常コントロールよりも有意に増加しており、既知のBMである血清KL-6やSP-Dよりもnon-IPF-ILD進行予測能に優れていた。</p> <p>さらに、血清EVと血清をそれぞれ用いた、検証コホート (ILD34例、健常コントロール23例) およびcombinedコホート (ILD186例、他の呼吸器疾患77例、健常コントロール49例) にて、non-IPF-ILD進行予測におけるSFTPbの有用性を評価したところ、血清EV中SFTPbでのみ有用性が再現された。</p> <p>ウェスタンブロッティング解析の結果、血清EV中SFTPbは血清中SFTPbに比べ、よりプロフォーム (proSFTPb) 特異的に構成されていることが示された。これらの結果から、血清EV中SFTPbと血清中SFTPbにおけるフォームの違いが、BMとしての有用性の違いと関連している可能性が示唆された。また、PPF患者およびブレオマイシンによる肺線維症マウスモデルでは、コントロールと比較して、proSFTPbが血清EV中と肺組織中で共通した増加を示していた。このことから、PPFにおける血清EV中proSFTPbの増加は肺組織中のproSFTPbの増加を反映していることが示唆された。</p> <p>加えて、マウスモデルの肺組織を用いたシングルセルRNA-seq解析を行った結果、肺SFTPbは主に2型肺胞上皮細胞に由来することが示された。また、hdWGCNAでは126個の共変動遺伝子が同定され、Pathway enrichment解析では脂質関連経路に富んでいたことより、脂質関連経路を介してSFTPbが肺線維化病態と関与している可能性が示唆された。さらに、proSFTPb蛋白および<i>Sftpb</i> mRNAはともにブレオマイシン刺激後比較的早期の段階でpeakに増加することより、SFTPbの増加は肺の線維化促進性変化を反映していることが示唆された。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>本研究では、血清EVのプロテオーム解析を行い、non-IPF-ILD進行予測BMとしてSFTPbを同定した。血清中SFTPbと比較してよりプロフォーム特異的に構成される血清EV中SFTPbの増加は、肺の線維化促進性変化を反映することでnon-IPF-ILD進行予測に役立ち、適切な早期治療介入に繋がることが期待される。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		榎本 貴俊	
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	熊 御 淳 署 名
	副 査	大阪大学教授	藤 井 亨 署 名
	副 査	大阪大学特任教授	横 崎 雅 司 署 名

論文審査の結果の要旨

進行性肺線維症（PPF: progressive pulmonary fibrosis）は、特発性肺線維症（IPF: idiopathic pulmonary fibrosis）を除く間質性肺疾患（ILD: interstitial lung disease）の中でも進行性を呈するものとして定義される新たな疾患概念である。近年PPFに対する抗線維化薬Nintedanibの有効性が報告されているものの、その効果を活かすためには適切な早期治療介入が求められる。しかしながら、現状の診断基準では、臨床的にILDの進行を確認することでのみPPFの診断が可能であり、線維化が進行する前にそのリスクのある患者を同定することはできない。そこで本研究では、PSアフィニティ法で抽出した血清細胞外小胞（EV: extracellular vesicle）のプロテオーム解析を行い、PPFの早期診断、つまりnon-IPF-ILD進行を予測するためのバイオマーカー（BM: biomarker）としてSFTPbを同定した。さらに、血清中SFTPbに勝ることが示唆される血清EV中SFTPbの優れたBM性能を示し、その両者におけるformの違いを明らかにした。今回同定された血清EV中SFTPbは、non-IPF-ILD進行予測に役立ち、適切な早期治療介入に繋げることで今後の改善が期待される成果であり、本論文は学位の授与に値すると考えられる。