



Title	Spatial transcriptomics identifies SPARC as a prognostic marker in interstitial lung diseases
Author(s)	新津, 敬之
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105297
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	新津 敬之
論文題名 Title	Spatial transcriptomics identifies SPARC as a prognostic marker in interstitial lung diseases (空間解析を用いた間質性肺炎予後マーカーとしてSPARCの同定)
論文内容の要旨	
〔目 的(Objective)〕 Interstitial lung diseases (ILDs) encompass a diverse group of pulmonary disorders, with progressive fibrosis leading to poor prognosis. Here we aimed to identify key molecules involved in progressive fibrosis across various ILDs, using spatial transcriptomics (ST).	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 ST analysis (Visium) was performed on lung cryobiopsy specimens from five patients with various ILDs. Two cases, rich in young fibrotic lesions, as defined by fibroblastic foci and destructive alveolar organization, were selected for spatial high-dimensional weighted gene coexpression network analysis (hdWGCNA) to identify key gene networks with biological significance in active fibrosis. We utilized public single-cell RNA sequencing datasets of various ILDs, performed enrichment analysis and trajectory-based differential expression analysis, and quantified cell-cell communication to evaluate the involvement of the spatially extracted module in fibrosis. Immunohistochemical staining of the extracted molecules was performed. Using hdWGCNA, we identified a distinct gene module (the SM2 module) enriched in young fibrotic lesions. The SM2 module was characterized by distinct features of fibroblast activation that were represented across various lesions. Key hub genes within this module, including COL1A2, COL3A1, COL1A1, and SPARC, formed a robust coexpression network. Immunohistochemical staining showed that SPARC, a component of the SM2 module, was highly expressed in young fibrotic lesions, but not in old scarring lesions, across various ILDs. To assess the prognostic significance of SPARC immunohistochemical expression, we extended our analysis to a cohort of 71 patients with unclassifiable ILDs (uILDs), a particularly heterogeneous subtype with unclear pathogenesis and limited treatment options. Higher SPARC levels in the upper, lower, or both lung lobes in uILD were significantly associated with poor overall survival.	
〔総 括(Conclusion)〕 In summary, an integrated cross-disease approach using ST revealed key gene expression patterns central to active fibrosis and successfully identified SPARC as a potentially beneficial prognostic marker.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 新津 敬之				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	伊藤 通毅	署名
	副 査	大阪大学教授	森井 竜一	署名
	副 査	大阪大学特任教授	嶋 良 仁	署名

論文審査の結果の要旨

多様な間質性肺炎患者の肺クライオパイプシー検体5例に空間的遺伝子発現解析を施行し、予後不良な病理所見からなる若年線維化病変（young fibrotic legion: YFL）を関心領域として注釈した。YFLの豊富な2例でネットワーク解析を行い、YFLに特異的な遺伝子群を抽出し、中でもCOL1A1, COL1A2, COL3A1, SPARCが主要ハブ遺伝子であることを見出した。多様な間質性肺炎の肺組織サンプルからなる公開シングルセルデータとの統合解析により、活性化線維芽細胞での高発現と、線維化ニッチでの異常基底細胞とのコラーゲン経路を介した連関を支持した。免疫染色においては、ハブ分子の中でもSPARCはYFLの線維芽細胞に選択的であった。

分類不能型間質性肺炎（uILD）71例の外科的切除肺検体においてSPARC陽性面積を定量し、高発現が予後不良と関連することを見出した。本研究は、空間的遺伝子発現解析により線維化病変の分子学的特徴を抽出し、ヒト肺検体を用いた大規模コホートでSPARC発現の定量評価を通じて、uILDの臨床転帰との関連を初めて示した。以上より、本審査は学位の授与に値するものと認める。