

第 60 回 (2023 年度)「ベルツ賞」受賞者/受賞論文

1 等受賞論文

「肺線維症に対する抗線維化薬開発：がんと線維化肺の接点を捉えたトランスレーショナルリサーチ」

徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野 教授 **西岡安彦 先生**

論文抄録

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は、特発性間質性肺炎の 50~60%を占め、5 年生存率が 30~50%と予後不良の慢性進行性肺疾患である。標準的治療薬がなく、その開発が大きな課題となってきた。2000 年代初頭から IPF の基本病態を「慢性炎症」ではなく「肺胞上皮傷害に続く異常修復」からの線維化と捉える新たな考え方を基盤に抗線維化薬の開発が進められてきた。我々は治療標的として増殖因子、特に血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor: PDGF) に着目し、ドラッグリポジショニングの観点からイマチニブを始めとした複数のがん分子標的治療薬の肺線維症治療薬として可能性を見出した。さらに肺線維症治療薬として望ましいキナーゼ阻害プロファイルを確立し、産学連携の推進により高い PDGF 受容体阻害作用を持つ新規抗線維化薬 TAS-115 を見出した。IPF 患者を対象とした早期臨床試験において治療効果が示唆され、本邦発の抗線維化薬開発を目指し後期臨床試験を進めている。一方、新たな治療標的として骨髄由来のコラーゲン産生細胞と定義される線維細胞 (fibrocyte) に着目し、その実態解明と機能解析を進めてきた。その結果、fibrocyte は高い増殖因子産生能や細胞外小胞の放出によるパラクリン作用により線維芽細胞を活性化し肺線維化促進作用を示すことを報告し、肺線維症に対する治療標的としての可能性を示した。Fibrocyte 標的治療の開発を目的に、線維化肺と腫瘍組織を用いて CD45 陽性細胞の 1 細胞遺伝子発現解析 (single-cell RNA sequencing: scRNA-seq) を行い、fibrocyte 特異的マーカーを探索した。その結果、腫瘍内 CD45 陽性細胞の scRNA-seq 解析から fibrocyte cluster の同定に成功し、標的分子を見出した。現在これらの標的分子に対する抗体医薬としての抗線維化薬開発に向けて基礎研究を進めている。基礎および臨床両面からの研究の推進による新規抗線維化薬の開発が期待される。

ご略歴・受賞歴

<学歴>

- 1988年3月 徳島大学医学部医学科卒業
- 1989年4月 徳島大学大学院医学研究科博士課程入学
- 1993年3月 徳島大学大学院医学研究科博士課程修了



<研究歴・職歴>

- 1993年4月 徳島大学医学部附属病院医員(研修医)
- 1995年1月 徳島大学助手医学部(内科学第三講座)
- 1996年6月 米国ピッツバーグ大学外科学・分子遺伝学・生化学部門 研究員 (平成10年6月まで)
- 1999年10月 徳島大学講師医学部(内科学第三講座)
- 2002年4月 徳島大学講師医学部(分子制御内科学分野)
- 2004年4月 徳島大学講師大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
- 2007年11月 徳島大学准教授大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 (分子制御内科学分野)
- 2008年4月 徳島大学准教授大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 (呼吸器・膠原病内科学分野)
- 2008年7月 米国 M.D.アンダーソン癌センター癌生物学部門 客員准教授 (平成20年10月まで)
- 2011年11月 徳島大学教授大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 (呼吸器・膠原病内科学分野)
- 2014年11月 徳島大学病院病院長補佐(併任:平成31年3月まで)
- 2015年4月 徳島大学教授大学院医歯薬学研究部 (呼吸器・膠原病内科学分野)
- 2017年4月 徳島大学医学部長補佐(併任:2019年3月まで)
- 2019年4月 徳島大学特任教授大学院医歯薬学研究部 (地域リウマチ・総合内科学分野(併任))
- 2019年4月 徳島大学病院副病院長(併任:令和4年3月まで)
- 2022年4月 徳島大学医学部長(併任)、徳島大学大学院医歯薬学研究部副研究部長(併任)
徳島大学大学院医学研究科長(併任)

<受賞歴>

- 1996年6月 日米癌研究訓練計画
- 2000年9月 日本癌治療学会優秀演題賞
- 2014年8月 岡本敏肺線維症研究基金

2 等受賞論文

「間質性肺疾患の病態解明を目指した臨床・基礎研究」

京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授 **平井豊博 先生**

京都大学大学院医学研究科 呼吸不全先進医療講座 特定准教授 **半田知宏 先生**

京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門 教授 **後藤慎平 先生**

論文抄録

間質性肺疾患の病態には動的ストレスや環境、加齢などの要因が複雑に関与し多彩な病態を示すため、疾患分類や層別化が明確ではなく、治療法も十分に確立していない。私共は、関連施設を含めた豊富な臨床症例を基盤に画像解析などの技術を用いた臨床研究から iPS 細胞 (induced pluripotent stem cells) 研究をはじめとする基礎研究まで多面的に展開することにより、その病態解明と治療法の開発に取り組んできた。

シェーグレン症候群関連間質性肺炎やサルコイドーシス、特発性胸膜肺実質線維弾性症 (pleuroparenchymal fibroelastosis: PPF) といった希少難病を対象として臨床、画像、病理学的な検討を行い、その疫学や肺の線維化病態の重要性を明らかにした。また、独自開発したソフトウェアや人工知能、数理モデルを用いた共同研究によって間質性肺炎の胸部 CT 画像定量化技術を開発し、客観的で再現性のある胸部 CT の評価方法を確立した。さらに、特発性肺線維症や皮膚筋炎関連間質性肺疾患の予後予測に有用な血清・気管支肺胞洗浄液のバイオマーカーを同定した。これらの研究成果は、難治性間質性肺疾患の病態解明や創薬ターゲットの創出に寄与することが期待される。

基礎研究の面では、世界に先駆けて iPS 細胞から肺胞上皮を分化誘導し、長期培養する技術を開発した。その技術を用いて遺伝性間質性肺炎の一つである Hermansky-Pudlak 症候群の病態を解明した。また、家族性間質性肺炎から疾患 iPS 細胞を樹立し、間質性肺炎の病態解明と創薬研究を展開している。さらに、基礎研究で得られたシーズや臨床研究で確立した画像定量化技術を応用して、間質性肺炎と類似した画像を呈する新型コロナウイルス肺炎を対象とした新薬の多施設前向き臨床試験を進めており、今後は同薬剤を用いた間質性肺炎の急性増悪の臨床試験も予定している。

ご略歴・受賞歴

● 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授 平井豊博 先生

<学歴>

- 1988年3月 京都大学医学部医学科卒業
- 1991年4月 京都大学医学部医学研究科大学院入学
- 1995年3月 京都大学医学部医学研究科大学院単位修得修了

<研究歴・職歴>

- 1988年6月 京都大学胸部疾患研究所附属病院（研修医）勤務
- 1989年4月 大阪赤十字病院勤務
- 1995年4月 京都大学胸部疾患研究所附属病院（医員）勤務
- 1995年10月 滋賀県立成人病センター（副医長）勤務
- 1997年4月 カナダ国 McGill 大学 Meakins-Christie Laboratories 研究員
- 1999年4月 滋賀県立成人病センター（医長）勤務
- 2000年4月 順天堂大学医学部呼吸器内科学講座講師（非常勤）兼任
- 2002年4月 京都大学医学部呼吸器内科 助教
- 2008年4月 京都大学医学部呼吸器内科 講師
- 2012年4月 京都大学医学部呼吸器内科 准教授
- 2016年4月 京都大学医学部附属病院 呼吸器内科長
- 2017年1月 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学教授
- 2018年4月 京都大学医学部附属病院 副病院長（医療安全・広報担当）

<受賞歴>

- 2005年11月 第42回ヘルツ賞（共同著者）

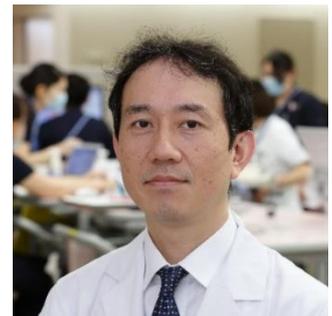
● 京都大学大学院医学研究科 呼吸不全先進医療講座 特定准教授 半田知宏 先生

<学歴>

- 1998年3月 京都大学医学部卒業
- 2002年4月 京都大学大学院医学研究科 内科系専攻
- 2006年3月 京都大学大学院医学研究科 修了

<研究歴・職歴>

- 1998年4月 京都大学医学部附属病院研修医
- 1999年6月 日本赤十字社和歌山医療センター研修医



2000年5月 日本赤十字社和歌山医療センター修練医（呼吸器内科）
 2001年4月 京都大学医学部附属病院医員（呼吸器内科）
 2006年4月 京都大学医学部附属病院医員（呼吸器内科）
 2009年1月 京都大学医学部附属病院リハビリテーション部/呼吸器内科助教
 2012年4月 英国 Royal Brompton Hospital 留学
 2013年4月 京都大学医学部附属病院 呼吸器内科特定助教
 2015年4月 京都大学医学部附属病院 呼吸器内科助教
 2018年4月 京都大学大学院医学研究科 呼吸不全先進医療講座 特定准教授

<受賞歴>

2014年 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 千葉保之・本間日臣記念賞

● 京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門 教授 後藤慎平 先生

<学歴>

2004年3月 京都大学医学部医学科 卒業
 2009年4月 京都大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 入学
 2013年3月 京都大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学
 単位取得退学



<研究歴・職歴>

2004年4月 聖路加国際病院 初期研修医 後期研修医（呼吸器内科）
 2008年10月 国立病院機構 南京都病院 呼吸器内科 医員
 2014年9月 京都大学医学部附属病院 呼吸器内科 医員
 2015年3月 京都大学医学部附属病院 呼吸器内科 特定助教
 2017年4月 京都大学大学院医学研究科 呼吸器疾患創薬講座 特定准教授
 2022年7月 京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門 教授

<受賞歴>

2014年 International Society for Stem Cell Research Travel Award 授賞
 2015年 NPO 法人西日本呼吸器内科医療推進機構 研究部門奨励賞
 2015年 京都大学医学部若手研究者優秀論文賞 KMYIA 受賞
 2019年 日本呼吸器学会奨励賞
 2019年 日本医学会総会奨励賞

以上