海外留学報告

―膠原病関連間質性肺炎間質性肺疾患における線維芽細胞活性化の多層的機構―

東京科学大学病院　膠原病・リウマチ内科

神谷　麻理

【留学の目的】公益財団法人臨床薬理研究振興財団の海外留学助成を受け、2023 年 4 月から 2026 年 3 月まで、米国 Brigham and Women's Hospital／Harvard Medical School の呼吸器・集中治療医学部門、Edy Kim 研究室に留学した。既存の抗炎症治療や抗線維化薬を用いても進行を十分に抑えられず、生命予後を左右する間質性肺疾患（ILD）を診療するなかで、線維芽細胞などの非免疫細胞による病態形成・維持機構を学ぶことを目的とした。

【研究成果】留学直後には、ILD における免疫学的機序をまとめた Cell 誌の総説の筆頭著者として執筆を主導した。構成の検討、文献精査、共同著者との議論を通じて、免疫細胞と間質細胞の相互作用を俯瞰する視点を得た。並行して、ヒト検体、培養細胞、組織培養、マウスモデルと、シングルセル・空間・プロテオーム解析を組み合わせ、複数の研究を進めた。早期 ILD では、CXCL12 を発現する線維芽細胞と CXCR4 を発現する T 細胞の相互作用、および GZMK 陽性 T 細胞が炎症・線維化に関与する可能性を検討した。また、全身性硬化症関連 ILD（SSc-ILD）では、LIF/LIFR シグナルが線維芽細胞の病的形質を細胞内在的に増幅することを示した。さらに、LIFR が血管内皮細胞にも広く発現することに着目し、病態形成に果たす役割へ研究を展開した。TWEAK/TWEAK-R シグナルについても、線維芽細胞の病的形質の形成・維持に果たす役割を、肺・皮膚組織、培養細胞、マウスモデルで検証した。成果の一部を米国胸部学会（ATS）および米国リウマチ学会（ACR）で口演発表し、現在も関連論文の改訂・執筆を継続している。

【留学を通して学んだこと】呼吸器領域とリウマチ・免疫学領域の双方の研究ミーティングで成果を発表し、異なる専門をもつ研究者と議論を重ねたことは、この留学ならではの得難い学際的経験であった。同じ結果でも専門によって問いの角度が異なり、研究の意義を伝える力が鍛えられた。周囲の研究者が、自ら直接関わっていない研究にも細部まで関心を寄せ、自らの仮説に都合のよい解釈を選ばず、別の可能性や次に検証すべき問いをともに考える姿から、科学に真摯に向き合う姿勢を学んだ。また、小規模な研究室であったため、必要な技術や設備をもつ他の研究室と連携し、自身のテーマと並行して多数の共同研究に携わり、異なる専門性と技術を組み合わせて成果を形にする経験を重ねた。

【帰国後の研究と展望】帰国後も Kim 研究室との共同研究を継続し、留学中に開始した研究の論文改訂・執筆を進めている。今後は、留学中に得た視点と手法を生かし、非免疫細胞が炎症や線維化を形成・維持する機構を臓器横断的に明らかにし、新たな治療標的の同定と検証につなげたい。臨床で直面する課題から問いを立て、その成果を患者さんの治療へ還元することを引き続き目指したい。

【謝辞】米国の物価上昇と円安が重なるなか、財団の寛大なご支援は、研究に専念し貴重な経験を積む大きな支えとなった。心より御礼申し上げる。