［医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，PMDRS，49(2)，98～104（2018)］

総 説

今，注目される呼吸器疾患治療薬 第２回：創薬志向が高まる肺線維症：その臨床開発経過と今後の展望

貫和 敏博*

Current Topic：Treatments for Respiratory Diseases
No. 2, Pulmonary Fibrosis：Emerging Target for Drug Discovery
— Clinical Development of Pirfenidone and Future Direction —

Toshihiro NUKIWA*

1. はじめに

肺線維症は広く肺の慢性炎症と理解される．しかし間違いなく加齢の要素も関与する．世界的にも20世紀後半より研究が展開した．20世紀の終わり頃，胸部CT撮影，胸腔鏡下肺生検など技術進歩を背景に，診断の世界的コンセンサス形成が生まれ，21世紀に入って本格的な臨床試験が可能となった．その結果pirfenidone，nintedanibの2剤が線維化進行抑制効果を示し，承認，上市となった．しかしその奏功機序は十分に明らかでなく，肝組織の線維化である肝硬変と合わせ，様々な機序による抗線維化創薬の流れが生み出されている．

2. 肺の構造と肺の線維化

肺は酸素取込みのための基本的なガス交換器官であるが，哺乳類の肺は他の脊椎動物とは異なる肺小葉構造を特徴とする．肺は胸腔内で陰圧下に膨らんでいるが，肺門部で縦郭の気道系と太い動・静脈系にぶら下がっている．肺動脈は二分岐を繰り返す気管支に伴奏して，終末細気管支に至る．気道系が肺胞道，肺胞に至るとII型肺胞上皮細胞に覆われたガス交換の場となり，一方の血流は毛細血管内皮細胞に至る．この二つの細胞間の薄膜，0.5 μm厚の肺血管床で，拡散によるO_2取り込み，CO_2排出がなされる．Netterが描く，葡萄の房の図が示す構造である．しかしこの図に描かれていない構造が小葉間隔壁である（Fig. 1）．この構造は，中央が終末細気管支，辺縁はガス交換後の酸素化血液が流れる肺静脈系とリンパ管からなる．このinter-lobular septumが実は加齢も関与する，肺線維化の場となる．その理由は充分には解明されていないが，終末細気管支に存在する肺胞上皮細胞の前駆細胞が肺胞内壁を広がって行く際に，最末梢がこのseptaになるからだと考えられる．

肺の線維化は原因の明らかな病態と，原因が不明の特発性（idiopathic）の病態に分けられる[1,2]．前者は①自己免疫的病態に随伴するもの（例えばリウマチ肺など），②環境吸入因によるもの（アスベスト，あるいはIII型アレルギーによる過敏性肺炎など），③薬剤性のもの（gefitinib，小柴胡湯などが知られている），あるいは④遺伝性背景の明らかなHermansky-Pudlak症候群（HPS1遺伝子異常）など

* 東北大学名誉教授　Professor Emeritus，Tohoku University
元厚生労働科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班班長

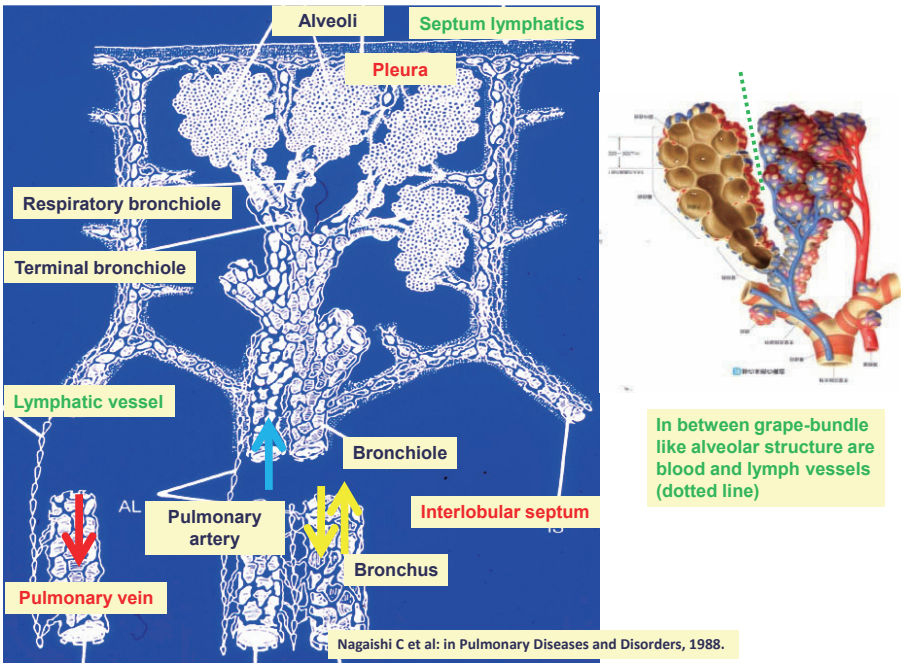

Fig. 1　呼吸器疾患の病態形成の場となる肺小葉の概念図と IPF/UIP

長石らによる米国教科書初版（Pulmonary Diseases and Disorders, 1988）に引用された肺小葉の概念図である．図の中央下方に静脈血である肺動脈（Pulmonary artery）が気管支（Bronchus）に伴走して細気管支（Bronchiole）にいたる．ここまでは網目のようなリンパ管網も示されている．更に終末細気管支（Terminal bronchiole），一部肺胞も含む呼吸細気管支（Respiratory bronchiole），肺胞（Alveoli）と末梢気腔に向かう．この近辺で，リンパ管は消失する．図右に上下逆置したぶどうの房状の肺胞を示す．一見独立した房に見えるが，これは実は肺小葉内に折りたたまれている．房と房の間隙には，実際には肺胞毛細血管から酸素化血が合流しながら小肺静脈が形成され，リンパ管が再度出現する．小葉間隔壁（Interlobular septum）（実際には薄膜構造）では少し太い肺静脈（Pulmonary vein）となり，リンパ系も充実して，肺動脈とは別経路で，更に合流しながら左心房に戻る．図の上方には肺小葉の連続としての臓側胸膜（Pleura）が示されている．この構造もリンパ管網が豊富で，胸腔との間でリンパ液・胸水の吸収を行っている．

特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: IPF）の特徴的病理像である UIP（usual interstitial pneumonia）と呼ぶ線維化像は，実はこの小葉間隔壁に線維芽細胞集簇（fibroblastic foci）として始まる．その理由はまだわかっていない．

が挙げられる．これに対して原因不明とされる病態は，特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）など，最近では 9 種類に分類される[3]が，頻度の高いものは IPF（50%前後）であり，臨床試験は IPF を登録対象としている．こうした世界的なコンセンサスが生まれたのは，2000 年に始まる米国のガイドラインであり[4]，5 年前後で更新されている．

3.　IPF の臨床自然経過

肺の慢性疾患は，その自然経過（natural course）の把握が重要である．日本の医療保険による診療は，こうした長期経過把握には具合のよい背景因となった．また厚生省時代から始まったスモンに端を発する難治性疾患の班会議研究組織も，ある疾患対応の臨床グループ形成として，実際の臨床試験には非常に大きい意味を持つ．こうした背景がポジティブに作用し，日本での pirfenidone の臨床開発は世界に先駆け成功したと考えられる．

胸部 CT 写真が日常臨床で撮影される日本では，肺線維症のような慢性疾患の初期病態画像が把握できる．これを米国ボストンのグループが ILA（interstitial lung abnormality）という用語で，病理像とは関係なく画像診断している．その頻度は一般健診レベルの約 7%と報告されている[5, 6]（Fig. 2）．この淡い肺野異常影は，5 年前後で画像上明瞭に肺線維症と診断しうる段階になる．しかしこの段階でも，通常患者に自覚症状はない．更に 2 ～ 3 年後，患者は咳を訴えるようになる．労作時呼吸困難が認められるようになると，その予後は 2 ～ 3 年で，肺がんに匹敵するような予後の悪さといわれる所以である．終末期の病変による肺組織構造改変は，当然 innate immunity に影響を及ぼし，炎症に対して脆弱となる．日本では 1/5 ～ 1/4 の患者が風邪等を契機に急性増悪で死亡する[7]．

4.　臨床試験における患者重症度と臨床評価項目

こうした臨床経過を評価する方法として，当時の厚生省

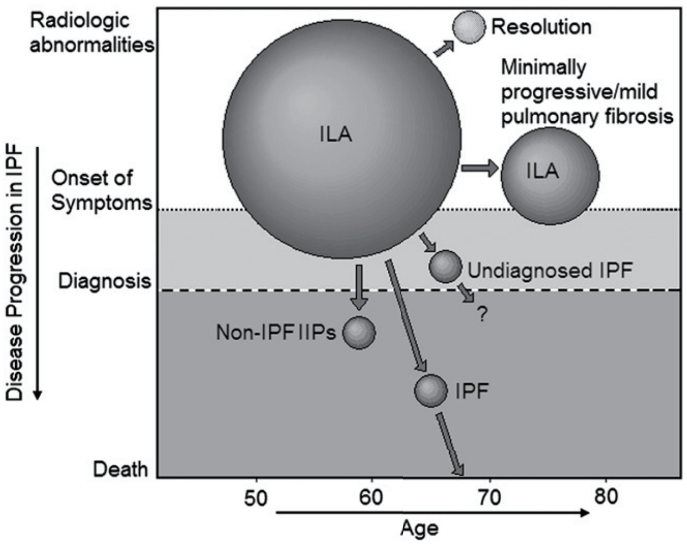

Fig. 2　肺CT画像概念のILA（interstitial lung abnormality）とその追跡による肺線維化の臨床・年齢経過概念図[6]

原因不明の肺線維症の病理像の議論は，今日もなお続いている．これに対し，非侵襲的かつ長期に臨床経過を追跡しうる胸部 CT 像では，正常肺と異なるが，詳細病理像不明の陰影として画像診断用語 ILA を用いる．この図はそうした研究の中心である Harvard 大学のグループの肺線維症臨床経過の概念図である．この図のユニークな点は，縦軸が診断から死亡への臨床経過を示し，横軸は aging が関与する肺線維症の患者年齢分布が示されている点である．CT 画像で ILA と診断される例は多い．図を時計回りに説明すると，もちろん早期に消失するものや，膠原病肺のようにあまり進行せず経過するものもある．あるいはその下は高齢者肺で何が原因か特定できないものもある（undiagnosed IPF）．図の下方は着実に進行して死亡に至る IPF が示されている．その左は IPF 以外の IIPs（idiopathic interstitial pneumonias）で，比較的若年発症で死に至る例は少ない．これは概念図であるが，集団健診を追跡した実際の経緯は後に論文化されている（Araki T, *et al,* AJRCCM, 2016）．

班会議は，1990 年代半ばに重症度の設定を行った．特定疾患患者が増加する中，公費負担増抑制の政策的側面があったが，肺線維症に関しては世界で最初の重症度の考え方であった．

当初は動脈血酸素分圧 PaO_2 を測定し，10Torr ごとの 4 段階で重症度を分類した[1]．その重症度の実態を解析すると，前述の急性増悪の経過は，やはり重症度Ⅲ，Ⅳ度に多く認められた．また重症度 I 度は比較的安定した患者が多い[8]（Fig. 3）．

抗線維化薬を臨床開発する上で，例えば 1 年 52 週間で実薬とプラセボの間に評価項目が有意差を認めるように臨床試験を設計する必要がある．すなわち IPF 診断とともに，安定期（変化はほとんどない）と進行期（急性増悪による脱落）を避けて，緩徐進行期の重症度Ⅱ～Ⅲ度をエンロールすることが望ましいと考えられる．米国における初期の臨床試験が成功しなかったのは，こうした自然経過への配慮に欠けたからと考えられる．

次に線維化の進行を評価しうるパラメーターに何を選ぶか？　現在では FVC（forced vital capacity）の変化が一般に用いられる．しかし pirfenidone 臨床開発の場合，FVC は患者の呼気努力に左右される可能性を考慮し，臨床でモニターとして多用される酸素飽和度（SpO_2）の変化を定速歩行下に評価した[9]．しかし第Ⅲ相臨床試験の多数症例では under blind での SpO_2 値の安定性が問題となり，次第に広く採用されるようになった FVC 変化に変更した．結果論として，重症度Ⅱ～Ⅲ度の患者で 52 週で FVC の変化率に pirfenidone 服用で有意な線維化進行抑制が見出された[10]．

5.　pirfenidone と nintedanib を考える

pirfenidone は 1960 年代，米国 Margolin により NSAIDs 開発の一環として特許申請され，1990 年代に塩野義製薬らが用途特許として抗線維化作用に注目した[11]（Fig. 4a）．塩野義製薬研究所の奥らは pirfenidone が bleomycin 肺障害に対し，急性炎症期には炎症抑制作用を示し，慢性線維化期には TGF-β などの抑制で線維化抑制作用の両特性を持つ結果を報告した[12]が，その標的はいまだに不明である．Adverse event として，当初光線過敏症が危惧されたが，実臨床ではむしろ経口投与による食思不振が患者には負担となっている．この点の克服も考慮する必要がある．

一方 nintedanib（Fig. 4b）は，そもそも Boehringer-Ingelheim（BI）社で kinase inhibitor 活性のある抗がん剤として開発され，抗 VEGF，抗 FGF，抗 PDGF 活性が知ら

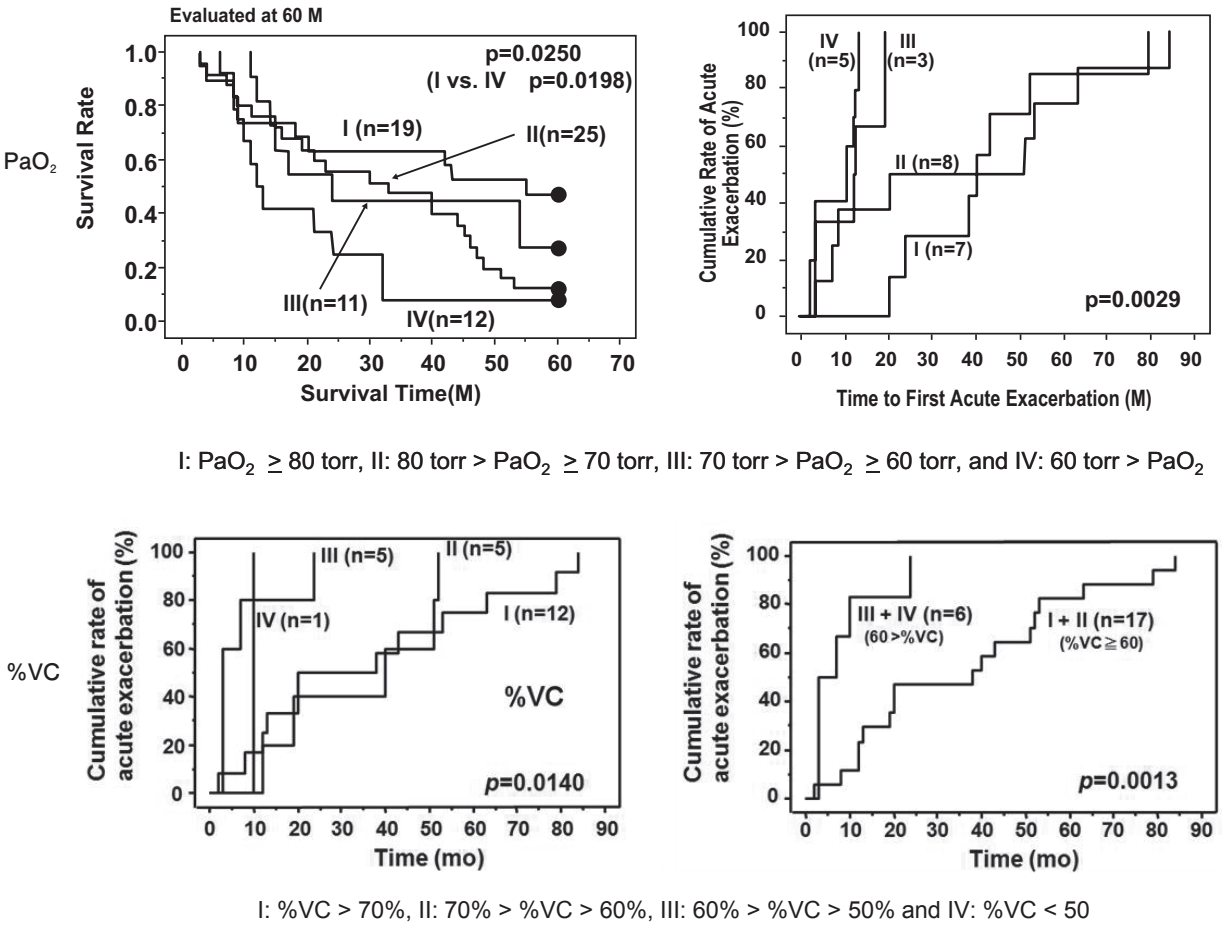

Fig. 3　重症度分類による IPF 患者の臨床経緯の差[8]

厚生省研究班で定めた IPF の重症度分類とその実際を検討するため，診断から死亡までを追跡しえた症例，3 施設から 60 名を，retrospective に解析した．上図左は生存曲線を，右は診断から急性増悪までの期間（time to acute exacerbation: TTAE）で示したものである．その差はむしろ TTAE で明瞭であった．すなわち重症度 III，IV 度では AE を発症する症例では 24 か月以内に見られるが，I 度では 2 年目以降に漸増する．II 度はこれらの中間に位置する臨床進行度と考えられる．同様の差は重症度に採用された初診時 PaO_2 以外にも，初診時 %VC で分類しても認められた（下図）．こうした考え方は臨床試験の設計に重要である．実際に pirfenidone の臨床試験では，52 週間における検査数値評価を考慮して，緩徐進行期である重症度 II, III 度の患者を登録するように，条件を設定した．こうした考え方は世界で初めての試みであった．

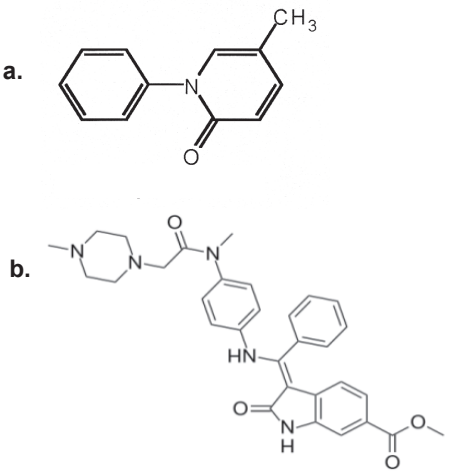

Fig. 4　現在臨床で使用されている抗線維化薬
a. pirfenidone（s-7701），b. nintedanib（BIBF1120）

れている．ところが BI 社の研究者が発想の転換で，bleomycin 肺障害モデルに使用したところ，障害抑制活性を認めた[13]．第 II 相臨床試験を経て，2011 年全世界で duplicate の第Ⅲ相臨床試験が実施され，FVC 低下抑制効果で有意差を示して成功し[14]（Fig. 5），2014 年に EU，日本，米国で承認された．Adverse event は消化器症状と下痢である．

しかし pirfenidone も nintedanib も真の標的たんぱくは不明である．nintedanib は 2014 年に EU で抗がん剤として承認されているが，抗がん作用としての標的もなお不明である．実は pirfenidone も米国 NCI（National Cancer Institute）における悪性腫瘍への IND（Investigational New Drug）でもあった．こうした点で最近大阪大学胸部外科の藤原らが，pirfenidone を非小細胞肺がん（NSCLC：A549,

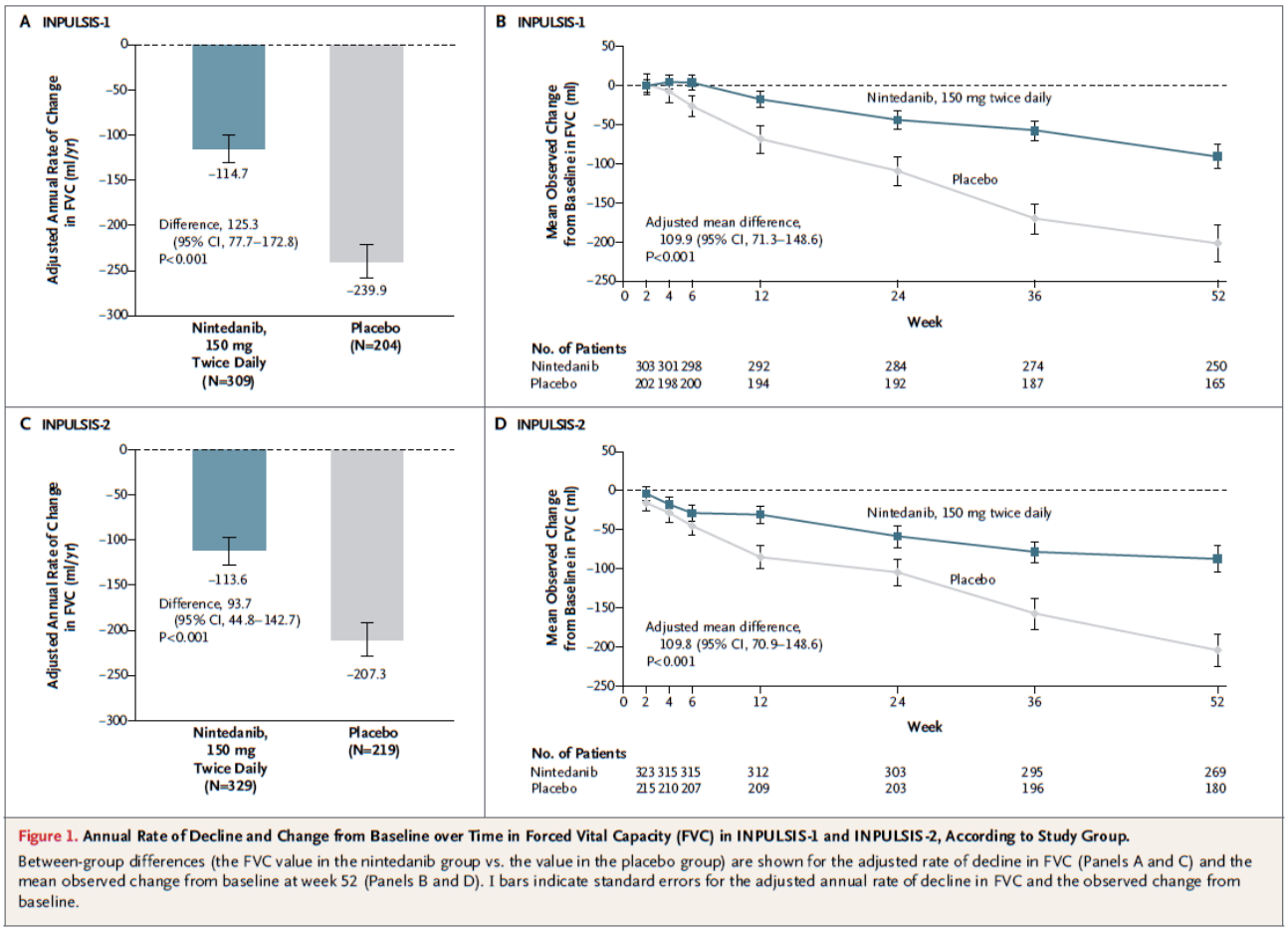

Figure 1. Annual Rate of Decline and Change from Baseline over Time in Forced Vital Capacity (FVC) in INPULSIS-1 and INPULSIS-2, According to Study Group.
Between-group differences (the FVC value in the nintedanib group vs. the value in the placebo group) are shown for the adjusted rate of decline in FVC (Panels A and C) and the mean observed change from baseline at week 52 (Panels B and D). I bars indicate standard errors for the adjusted annual rate of decline in FVC and the observed change from baseline.

Fig. 5　IPF に対する nintedanib による第Ⅲ相臨床試験 INPULSIS の結果[14]

総患者数 1066 名で実施された第Ⅲ相臨床試験は INPULSIS-1（図中の A，B）と -2（図中の C，D）の 2 アームで検証された．A，C では 52 週での FVC（forced vital capacity）の減少が実薬群では優位に抑制されたことが，2 アーム共に示された．B，D ではその 52 週間の時間経過でも実薬，プラセボ群で明瞭な線維化進行抑制が示されている．これ以外にも急性増悪抑制も検討されたが，INPULSIS-2 では有意に抑制されたにもかかわらず，INPULSIS-1 では有意差を認めなかった．

NCI-1358）に使用し，epithelial mesenchymal transition の抑制と，nude mouse に対して carboplatin + pirfenidone で有意な腫瘍増殖抑制を示している[15]．すなわち両薬剤ともに抗がん活性を示す点は興味ある事実である．第 1 回の肺がん治療の拙文の中で，肺がん組織を形成するがん細胞，間葉系細胞，免疫系細胞へのそれぞれの薬剤効果の評価を論じた[16]．もしこれら 2 剤が，間葉系細胞抑制を主体とするなら，抗線維化活性は予想される．真の作用機序解明のため，更なる検討が期待される．

6.　肺線維症に関与する遺伝子

肺線維症に関与する機序の検索として，前述の Hermansky-Pudlak 症候群の責任遺伝子 HPS1，あるいは小児期に肺障害が見られる SP-C，ABCA3 などが挙げられる．21 世紀に入り，末梢血細胞のテロメア長が注目され，telomere shortening syndrome が肺線維化と関連する報告がなされた[17]．aging との関わり，hTert 及びその関連遺伝子群が注目される．皮膚症状とともに肺障害をきたす Dyskeratosis Congenita という疾患は関連する dyskerin 遺伝子異常によるものである[18]．NCBI（National Center for Biotechnology Information）の OMIM（Online Mendelian Inheritance in Man）で hTert を検索すると，これらが記述されている．加えて pirfenidone 臨床試験登録者での GWAS（Genome Wide Association Study）がなされたが，日本の患者では hTert 遺伝子に関連が見出されている[19]．動物実験でも Tert 遺伝子欠損で肺線維化をきたす[20]．更に肺胞上皮細胞の前駆細胞はなお議論が続いているが，このマーカーと目される p63Krt5 陽性細胞を選択的に破壊すると，肺に線維化をきたす[21]．これらの事実は肺胞上皮細胞の機能不全が肺線維化に関連あることを示している．

もう一つの方向は，白人の肺線維症患者GWASで見出されたMUC5Bプロモーター領域のSNPである[5]．MUC5Bの機能は気道防御と考えられるが，過剰発現マウスモデルではbleomycin肺障害が増悪する．しかしこれは米国白人，黒人で多く見られるが，アジア人である韓国の症例では関連性がなかった[22]．肺線維症病態においても，何らかの民族差が存在する可能性はある．

7. 肺線維症治療の新しい方向

肺の線維化は，先行する上皮細胞傷害の修復不全で線維化をきたすという考え方が存在する．こうした点で組織再生活性のあるHGF（hepatocyte growth factor）はbleomycin肺障害に対して，後投与でも肺線維化を抑える[23]．HGFはNASH（Non-alcoholic steatohepatitis）に関しても効果を示す[24]．問題はc-Met系シグナルが腫瘍増殖に関与する点である．しかしその効果は強力であるので，急性期に短期間使用できる可能性は検討する必要がある．こうしたサイトカインとして，ANP（atrial natriuretic peptide）は最近，肺がん手術後の転移形成抑制効果で注目され[25]，臨床試験が進行中である．このANPはbleomycin肺障害にも有効であるとの報告[26]があり，今後，中分子医薬も注目される．

免疫病態が関与する肺の線維化に対し，大阪大学・審良研の佐藤らは，マウス肺線維化に特異な単球SatM（segregated-nucleus-containing atypical monocytes）を報告し，その機序としてc-EBPβに注目している[27]．こうした標的には核酸医療応用の可能性もある．既に肝硬変に対しては，札幌医科大学・新津らのHSP47に対するsiRNAを，ビタミンA添加リポソームを用いて星細胞にDDSすることで肝硬変抑制の動物実験に基づき，日東電工やBristol-Myersらにより，米国で臨床試験が計画されている．SatMに対しても，例えばその表面マーカーにbiphasic抗体等を用いてDDSが可能ならば，核酸医療としての領域に広がる可能性も予想される．

8. おわりに

肺線維症の2種類の線維化抑制剤が上市され，新たな創薬の関心は高まっている．日本において，世界で初めてのpirfenidone臨床開発に関わった筆者として，その背景に難治疾患研究への支援がなされた厚生行政の大きな貢献は，評価されるべきであると考えている．更に今後の展開として，先行2剤の有効標的を解明するとともに，発症背景遺伝子因子の解明，更には慢性経過で形成される線維症一般への早期インターベンションの可否，核酸医療への展開などがありうるだろう．加齢が関与し，社会高齢化で増加する肺線維症という病態は，創薬の大きなフィールドとなることが予想される．

文　献

1) 杉山幸比古，本間栄他．特発性間質性肺炎：診断と治療の手引き．改訂第3版．南江堂，2016.
2) 吾妻安良太他．特発性肺線維症とその周辺疾患．最新医学別冊：診断と治療のABC ＃108．最新医学社，2015.
3) Travis, WD.; Costabel, U. et al, ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013, **188** (6) , p.733-748.
4) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000, **161**, p.646-664.
5) Seibold, MA.; Wise, AL.; Speer, MC.; Steele, MP.; Brown, KK.; Loyd, JE.; Fingerlin, TE.; Zhang, W.; Gudmundsson, G.; Groshong, SD.; Evans, CM.; Garantziotis, S.; Adler, KB.; Dickey, BF.; du Bois, RM.; Yang, IV.; Herron, A.; Kervitsky, D.; Talbert, JL.; Markin, C.; Park, J.; Crews, AL.; Slifer, SH.; Auerbach, S.; Roy, MG.; Lin, J.; Hennessy, CE.; Schwarz, MI.; Schwartz, DA. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011, **364** (16) , p.1503-1512.
6) Putman, RK.; Rosas, IO.; Hunninghake, GM. Genetics and early detection in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014, **189** (7) , p.770-778.
7) Natsuizaka, M.; Chiba, H.; Kuronuma, K.; Otsuka, M.; Kudo, K.; Mori, M.; Bando, M.; Sugiyama, Y.; Takahashi, H. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014, **190** (7) , p.773-779.
8) 貫和敏博，阿部達也，八重柏政宏，三木誠，阿部成房，中村晃，森ゆり子，西條康夫，海老名雅仁，佐藤研，岸一馬，中田紘一郎，松村栄久，田口善夫．特発性間質性肺炎の重症度分類策定と考え方．厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班平成10年度研究報告書．1999, p.36-41.
9) Azuma, A.; Nukiwa, T.; Tsuboi, E.; Suga, M.; Abe, S.; Nakata, K.; Taguchi, Y.; Nagai, S.; Itoh, H.; Ohi, M.; Sato, A.; Kudoh, S. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005, **171**, p.1040-1047.
10) Taniguchi, H.; Ebina, M.; Kondoh, Y.; Ogura, T.; Azuma, A.; Suga, M.; Taguchi, Y.; Takahashi, H.; Nakata, K.; Sato, A.; Takeuchi, M.; Raghu, G.; Kudoh, S.; Nukiwa, T.; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010, **35** (4) , p.821-829.
11) 塩野義製薬．ピレスパ®（ピルフェニドン）開発物語．Song for the Real Growth（広報誌）第4集　稀少疾患への取り組み．2011.
12) Oku, H.; Shimizu, T.; Kawabata, T.; Nagira, M.; Hikita, I.; Ueyama, A.; Matsushima, S.; Torii, M.; Arimura, A. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different

effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol.* 2008, **590**, p.400-408.
13) Chaudhary, NI.; Roth, GJ.; Hilberg, F.; Müller-Quernheim, J.; Prasse, A.; Zissel, G.; Schnapp, A.; Park, JE. Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis. *Eur Respir J.* 2007, **29** (5) , p.976-985.
14) Richeldi, L.; du Bois, RM.; Raghu, G.; Azuma, A.; Brown, KK.; Costabel, U.; Cottin, V.; Flaherty, KR.; Hansell, DM.; Inoue, Y.; Kim, DS.; Kolb, M.; Nicholson, AG.; Noble, PW.; Selman, M.; Taniguchi, H.; Brun, M.; Le Maulf, F.; Girard, M.; Stowasser, S.; Schlenker-Herceg, R.; Disse, B.; Collard, HR.; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014, **370** (22) , p.2071-2082.
15) Fujiwara, A.; Shintani, Y.; Funaki, S.; Kawamura, T.; Kimura, T.; Minami, M.; Okumura, M. Pirfenidone plays a biphasic role in inhibition of epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017, **106**, p.8-16.
16) 貫和敏博．今，注目される呼吸器疾患治療薬；第 1 回：激変する肺がん治療：ドライバー変異の発見が 3 方向の治療戦略を展開．医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス．2017, **48** (12) , p.802-808.
17) Armanios, MY.; Chen, JJ.; Cogan, JD.; Alder, JK.; Ingersoll, RG.; Markin, C.; Lawson, WE.; Xie, M.; Vulto, I.; Phillips, JA 3rd.; Lansdorp, PM.; Greider, CW.; Loyd, JE. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2007, **356**, p.1317-1326.
18) Hisata, S.; Sakaguchi, H.; Kanegane, H.; Hidaka, T.; Shiihara, J.; Ichinose, M.; Kojima, S.; Nukiwa, T.; Ebina, M. A Novel Missense Mutation of DKC1 In Dyskeratosis Congenita With Pulmonary Fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2013, **30** (3) , p.221-225.
19) Mushiroda, T.; Wattanapokayakit, S.; Takahashi, A.; Nukiwa, T.; Kudoh, S.; Ogura, T.; Taniguchi, H.; Kubo, M.; Kamatani, N.; Nakamura, Y.; Pirfenidone Clinical Study Group. A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Genet.* 2008, **45**, p.654-656.
20) Povedano, JM.; Martinez, P.; Flores, JM.; Mulero, F.; Blasco, MA. Mice with Pulmonary Fibrosis Driven by Telomere Dysfunction. *Cell Rep.* 2015, **12** (2) , p.286-299.
21) Zuo, W.; Zhang, T.; Wu, DZ.; Guan, SP.; Liew, AA.; Yamamoto, Y.; Wang, X.; Lim, SJ.; Vincent, M.; Lessard, M.; Crum, CP.; Xian, W.; McKeon, F. p63 (+) Krt5 (+) distal airway stem cells are essential for lung regeneration. *Nature.* 2015, **517** (7536) , p.616-620.
22) Peljto, AL.; Selman, M.; Kim, DS.; Murphy, E.; Tucker, L.; Pardo, A.; Lee, JS.; Ji, W.; Schwarz, MI.; Yang, IV.; Schwartz, DA.; Fingerlin, TE. The MUC5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican cohort but is rare among Asian ancestries. *Chest.* 2015, **147** (2) , p.460-464.
23) Yaekashiwa, M.; Nakayama, S.; Ohnuma, K.; Sakai, T.; Abe, T.; Satoh, K.; Matsumoto, K.; Nakamura, T.; Takahashi, T.; Nukiwa, T. Simultaneous or delayed administration of hepatocyte growth factor equally represses the fibrotic changes in murine lung injury induced by bleomycin. A morphologic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997, **156**, p.1937-1944.
24) Tahara, M.; Matsumoto, K.; Nukiwa, T.; Nakamura, T. Hepatocyte growth factor leads to recovery from alcohol-induced fatty liver in rats. *J Clin Invest.* 1999, **103** (3) , p.313-320.
25) Nojiri, T.; Hosoda, H.; Tokudome, T.; Miura, K.; Ishikane, S.; Otani, K.; Kishimoto, I.; Shintani, Y.; Inoue, M.; Kimura, T.; Sawabata, N.; Minami, M.; Nakagiri, T.; Funaki, S.; Takeuchi, Y.; Maeda, H.; Kidoya, H.; Kiyonari, H.; Shioi, G.; Arai, Y.; Hasegawa, T.; Takakura, N.; Hori, M.; Ohno, Y.; Miyazato, M.; Mochizuki, N.; Okumura, M.; Kangawa, K. Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015, **112** (13) , p.4086-4091.
26) Okamoto, A.; Nojiri, T.; Konishi, K.; Tokudome, T.; Miura, K.; Hosoda, H.; Hino, J.; Miyazato, M.; Kyomoto, Y.; Asai, K.; Hirata, K.; Kangawa, K. Atrial natriuretic peptide protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis via vascular endothelial cells in mice : ANP for pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2017, **18** (1) , p.1.
27) Satoh, T.; Nakagawa, K.; Sugihara, F.; Kuwahara, R.; Ashihara, M.; Yamane, F.; Minowa, Y.; Fukushima, K.; Ebina, I.; Yoshioka, Y.; Kumanogoh, A.; Akira, S. Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis. *Nature.* 2017, **541** (7635) , p.96-101.