

論文審査の要旨

報告番号	総研第 454 号	学位申請者	本川 郁代
審査委員	主査	原 博満	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	西尾 善彦	副査 久保田 龍二
	副査	橋口 照人	副査 石塚 賢治

Interstitial pneumonia induced by bleomycin treatment is exacerbated in Angptl2-deficient mice (Angptl2 欠失マウスではブレオマイシン誘導間質性肺炎が増悪する)

特発性肺線維症は原因不明の間質性肺炎 (Interstitial pneumonia : IP) であり、高齢の男性に好発し、予後の悪い疾患である。急性増悪を起こすと致命的であり、現時点で生存期間を明らかに延長する治療法はない。アンギオポエチン様因子 2 (Angiopoietin-like protein 2 : Angptl2) は、慢性炎症に関わるメディエーターであり、これまで肥満やメタボリックシンドローム、心血管疾患、自己免疫疾患、発癌などの病態に関連すると報告されている。しかし、肺におけるその役割や呼吸器疾患との関連は未だ不明である。

学位申請者らは、マウス IP モデルにおける Angptl2 の役割について検討した。

まず、IP モデルにおける Angptl2 の発現細胞を免疫染色にて確認した。次に、野生型と Angptl2 欠失マウスにブレオマイシンを用いて IP モデルを誘導し、線維化の指標である肺内ヒドロキシプロリン量および肺内炎症性サイトカインの発現を比較した。IP モデルにおける Angptl2 が肺局所に由来するのか、それとも骨髄に由来するのかを特定するためには、野生型と Angptl2 欠失マウスの骨髄細胞を入れ替えたキメラマウスを作製して検証した。最後に、Angptl2 が線維化を抑制する機序について、マウス線維芽細胞株を用いて検討した。

本研究では以下の知見を明らかにした。

1) Angptl2 はマウスの肺では I 型、II 型肺胞上皮細胞と肺胞マクロファージに発現していた。IP 病変部ではコントロールと比較して Angptl2 は強発現していた。さらに、IP モデルでの肺胞洗浄液では Angptl2 蛋白濃度は上昇していた。

2) 野生型と Angptl2 欠失マウスの肺に形態的、機能的な違いはなく、肺内ヒドロキシプロリン量も差は無かった。

3) 両マウスに IP を誘導したところ、Angptl2 欠失マウスで肺線維化が増強した。肺内炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-6) の発現には差を認めなかった。

4) Angptl2 欠失マウスと野生型の骨髄キメラマウスに IP モデルを誘導することにより、肺局在由来の Angptl2 が機能していることを確認した。

5) Angptl2 を線維芽細胞に添加すると、線維化促進因子である TGF- β 1、TGF- β 2、TGF-R1、TGF-R2 の発現には影響しなかったが、TGF- β 1 を活性化する Thrombospondin 1 (TSP1) および TGF- β 1 の下流シグナルに属する COL1A1 や COL1A2 の発現は有意に低下した。

本研究により、Angptl2 が肺線維化を抑制する作用を有することが明らかになった。その機序としては、Angptl2 が THBS1 を抑制することにより、TGF- β の活性化を阻害して線維化を抑制するものと推察した。

これらの結果は、難治性呼吸器疾患である間質性肺炎の新たな治療法の可能性を提示するものである。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。