京都大学	博士（医学）	氏　名	門川　佳央
論文題目	All-trans retinoic acid prevents radiation-or bleomycin-induced pulmonary fibrosis (放射線照射およびブレオマイシンによる肺線維症に対する All-trans retinoic acid の抑制効果)		

（論文内容の要旨）

肺線線維症の病態成立機構にはIL-6やTGF－βなど様々な炎症性サイトカインが関与することが知られている。本研究は、放射線照射およびブレオマイシンによるマウス肺の線維化に対する ATRA の抑制効果を検討し、肺の線維化に関連するとされる血管内皮細胞、肺胞上皮細胞、T 細胞、肺胞マクロファージや肺線維芽細胞のうち、その最終的な役割を果たす肺線椎芽細胞に着目してそのサイトカイン調節と分化との関連を検討したものである。まず、マウスに 20Gy 胸部単回照射を行い、照射 16 週後のマウス肺における線維化を H&E 染色とアザン染色にて評価した。週 3 回腹腔内 ATRA 投与により線維化は有意に抑制され、さらに生存率も 30%から 81.8%に有意に上昇した。また、照射による肺組織での IL-6mRNA,TGF－β1mRNA,COL 1 AlmRNA の上昇も ATRA 投与により有意に抑制された。ヒト肺線維芽細胞を用いた in vitro の実験を行ったところ、放射線照射による TGF-β1 の産生増加は ATRA 投与により抑制された。また、Sircol assay にてコラーゲンの定量を行ったところ、放射線照射による線維芽細胞のコラーゲン産生の増加も ATRA 投与により抑制された。さらに放射線照射により、線維芽細胞はより活性化した筋線維芽細胞に分化するが、放射線 8Gy 照射後の筋線維芽細胞数の比率の増加は ATRA 投与により抑制された。すなわち ATRA は放射線照射による TGF-β1 産生増加を抑制することで、線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化を抑制し、コラーゲン産生を抑えると考えられた。さらに TGF-β1 産生に関わる転写因子である p38MAPK および NFκB をそれぞれの阻害剤を用いて検討したところ、放射線照射による TGF-β1 の産生増加は、p38MAPK および NFκB を介しており、ATRA はこれらを抑えることで TGF-β1 の産生を抑制した。放射線照射によるマウス肺の線維化は、ATRA の炎症期投与(前半 8 週のみ)、線維化期投与(8 週以後のみ)においても抑制された。さらにブレオマイシン腹腔内投与によるマウス肺の線維北も、H&E 染色とアザン染色にて検討したところ、ATRA 投与により同様に抑制されており、肺組織での IL-6mRNA,TGF-β1mRNA,COLlAlmRNA の上昇も ATRA 投与により抑制された。本研究により、放射性ならびに薬剤性肺線維症に対する治療および予防薬としての ATRA の有効性が示唆される。今後、ATRA の血中濃度の測定や組織移行性の検討、投与量の設定や副作用の検討を、さらなる動物実験で行うことによって、ATRA の肺線維症に対する臨床応用が期待される。

（論文審査の結果の要旨）

肺線維症の病態成立機構には炎症性サイトカインが関与することが知られている。本研究は、放射線照射およびブレオマイシンによるマウス肺の繊維化に対するATRAの抑制効果を検討し、肺の線維化に関連するとされる血管内皮細胞、肺胞上皮細胞、T細胞、肺胞マクロファージや肺線維芽細胞のうち、その最終的な役割を果たす肺線維芽細胞に着目してそのサイトカイン調節と分化との関連を検討したものである。

まず、胸部照射20Gy16週後のマウス肺における線維化をアザン染色にて評価したところ、週3回腹腔内ATRA投与により線維化は有意に抑制され、生存率も上昇した。また、照射による肺組織でのIL-6mRNA, TGF-β1mRNA, COL1AlmRNAの上昇もATRA投与により抑制された。

さらに、ヒト肺線維芽細胞を用いたin vitroの実験において、照射によるTGF-β1およびコラーゲン産生の増加はATRA投与により抑制され、照射による筋線維芽細胞数の比率の増加はATRA投与により抑制された。すなわちATRAは放射線によるTGF-β1の産生増加を抑制することで、線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化を抑制し、コラーゲン産生を抑えると考えられた。放射線照射によるマウス肺の線維化は、ATRAの炎症期投与(前半8週のみ)、線維化期投与(8週以後のみ)においても抑制され、さらにブレオマイシン腹腔内投与によるマウス肺の線維化も、ATRA投与により同様に抑制された。本研究により、放射性ならびに薬剤性肺線維症に対する治療および予防薬としてのATRAの有効性が示唆され、これらの疾患に対しての臨床応用が期待される。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成21年2月16日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格とみとめられたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降