

氏 名	三 木 弘 行
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2422 号
学位授与の日付	平 成 14 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Fibroblast Contractility: Usual Interstitial Pneumonia and Nonspecific Interstitial Pneumonia (線維芽細胞収縮能: 通常型間質性肺炎と非特異性間質性肺炎)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 鈴 木 康 弘 教 授 三 嶋 理 晃

論 文 内 容 の 要 旨

特発性肺線維症は予後不良の疾患であり、線維化の進展機序の解明と、その抑制は治療に直結した問題であるが、線維化の進展機序は明らかでない点が多い。肺の線維化においては肺胞構築の改変と細胞外基質および線維芽細胞の増加が認められるが、線維芽細胞の収縮能は肺胞構築の改変に関与していると考えられる。本検討では肺胞構築の破壊・改変を伴い、予後不良でステロイド等の治療による改善が認めにくい通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia: UIP) 症例と、一部改変があってもステロイド等による治療にある程度反応する非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia: NSIP) 症例の肺組織由来線維芽細胞の収縮能を検討した。

対象と方法

UIP 5 例, NSIP 5 例の開胸肺生検組織, 5 例の肺癌による手術摘出肺の正常部分 (control: C) より肺線維芽細胞株を樹立した。UIP, NSIP, C 線維芽細胞の収縮能はコラーゲンをういた Rapid contraction assay 法を用いた (Mio, 1996)。更に UIP, NSIP, C 線維芽細胞の培養上清を C 線維芽細胞の収縮能に与える影響を検討した。F-actin 量は Phalloidin binding assay 法を用いた (Miki, 2000)。Fibronectin は ELISA 法を用い、また TGF- β 1 は growth inhibitory assay 法 (Ikeda, 1987) を用いて測定した。

結果

(1) UIP 症例由来の肺線維芽細胞は NSIP および C の肺線維芽細胞に比してコラーゲン収縮能が有意に大きかった (UIP, $72.7 \pm 6.21\%$; NSIP, 32.8 ± 5.46 ; controls, 28.5 ± 3.51 , $P < 0.01$ in UIP versus NSIP or control); (2) この収縮能の増加は線維芽細胞の F-actin 量の増加と一致した; (3) UIP 症例由来の線維芽細胞の培養上清は C 由来の線維芽細胞の収縮能を増強させたが、NSIP および C の培養上清は増強効果を認めなかった; (4) 培養上清中の分子量 180 と 25kD の生産物質に収縮能増強効果を認め、これらは fibronectin (ED-A domain) と TGF- β 1 であることがわかった; (5) UIP 症例由来の線維芽細胞培養上清中では fibronectin と TGF- β 1 の増加を認めた (fibronectin: UIP 289 ± 47.1 ng/ml, NSIP 121 ± 23.0 , control 118 ± 16.0 ; TGF- β 1: UIP 798 ± 119 pg/ml, NSIP 246 ± 9.1 , control 247 ± 53.6 , $P < 0.01$ in UIP versus NSIP or control); (6) 培養上清の線維芽細胞収縮能は fibronectin と TGF- β 1 の産生量と正の相関関係を認めた (fibronectin: $r = 0.867$, $P < 0.001$, $n = 15$; TGF- β 1: $r = 0.939$, $P < 0.001$, $n = 15$)。

結論

UIP 症例由来の肺線維芽細胞は NSIP 症例由来・C 由来の肺線維芽細胞に比べて収縮能の亢進、F-actin 量の増加を示した。UIP 症例由来の肺線維芽細胞の培養上清には TGF- β 1 および ED-A fibronectin の増加が認められ、収縮能亢進の機序を説明するものと考えられた。UIP では NSIP と比べて肺胞構築の破壊・改変が強く、「進行した」線維化が認められ、臨床的な予後が相違すると考えられているが、以上の結果は UIP 症例肺には NSIP と異なる fibroblast phenotype が存在し、病態成立機序に関与していることを示唆するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

特発性肺線維症は予後不良の疾患であり、線維化の進展機序の解明は治療に直結した問題であるが、いまだ明らかでない点が多い。肺の線維化においては肺胞構築の改変と細胞外基質および線維芽細胞の増加が認められるが、線維芽細胞の収縮能は肺胞構築の改変に関与していると考えられる。本論文では肺胞構築の破壊・改変を伴い、予後不良でステロイド等の治療による改善が認めにくい通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia: UIP) 症例と、一部改変があってもステロイド等による治療にある程度反応する非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia: NSIP) 症例の開胸肺生検組織および、限局性肺疾患患者(C)の手術摘出肺の正常肺組織より線維芽細胞を培養し、線維芽細胞の収縮能・F-actin 量・TGF- β 1 および Fibronectin 産生を検討している。

UIP 症例由来の肺線維芽細胞は NSIP および C 由来に比べて収縮能の亢進、F-actin 量の増加を示した。線維芽細胞の培養上清を検討したところ、収縮能を亢進させる因子が複数存在し、特に活性の強い 25kDa, 180kDa の因子はそれぞれ TGF- β 1 および fibronectin であった。UIP 線維芽細胞の培養上清には NSIP および C 線維芽細胞と比べて TGF- β 1 および EDA-fibronectin が増加しており、UIP 線維芽細胞では TGF- β 1, EDA-fibronectin の産生を介して収縮能が亢進している可能性が示唆された。

UIP では NSIP と比べて肺胞構築の破壊・改変が強い組織像が認められ、臨床的な予後が相違すると考えられているが、本検討の結果は UIP 症例と NSIP 症例の間で認められる特徴的な組織所見の違いを説明するものと考えられる。

以上の研究は特発性肺線維症の病態の解明に貢献し、呼吸器病学に寄与するところが多い。

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13年11月28日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。