

氏名（本籍）	大黒 道夫（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	乙第 861 号
学位授与日付	平成 5 年 5 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	抗アレルギー剤, tranilastの肺線維症に対する抑制作用
審査委員	（主査）教授 折居 忠夫 （副査）教授 鶴見 介 登 教授 森 秀 樹

### 論文内容の要旨

肺線維症は肺胞領域における炎症の修復過程において、線維芽細胞の過増殖とコラーゲンの沈着をきたす予後不良の難治性疾患である。その発症機序の解明のために、線維芽細胞の過増殖やコラーゲン沈着における肺胞マクロファージ（M- $\phi$ ）、Tリンパ球およびBリンパ球、mast cellなどの役割が検討されてきたが、その機序は不明であり、確実な治療薬も見いだされていない。

ところで、bleomycin（BLM）は扁平上皮がんなどに有効な制がん剤であるが、重篤な副作用として肺線維症をひき起こす。一方、抗アレルギー剤のtranilast（TR）は、近年、線維芽細胞の増殖をともなう肥厚性斑痕やケロイドに対して有効なことが報告されている。先に、申請者らはBLMの腹腔内注射により誘発したマウスの実験的肺線維症がTRによって抑制されることを明らかにした。TRはmast cellからのchemical mediatorの産生遊離を抑制すること、また、mast cellあるいはそれから遊離するchemical mediatorは線維芽細胞の増殖を促進するとの報告があることから、TRがmast cellを介して肺線維症を抑制するか否かを検討した。しかし、BLM誘発肺線維症はmast cell欠損 WBB6F<sub>1</sub>-W/W<sup>v</sup>マウスにおいても明らかに発症し、TRはこの肺線維症をも抑制するので、その作用はmast cellを介するものではないことを示唆する。

TRはI型アレルギー反応の抑制作用のみならず、細胞膜を安定化することにより*in vitro*でM- $\phi$ からのIL-1や活性酸素の産生抑制作用、Tリンパ球からのIL-2産生遊離抑制作用、さらには、活性酸素消去作用などを示すことなどが報告されている。一方、肺線維症では肺胞M- $\phi$ が活性化され、活性化M- $\phi$ は蛋白分解酵素や活性酸素を産生して組織損傷をひき起こすとともに、種々のサイトカインを産生し、これらのうちIL-1, tumor necrosis factor（TNF）, fibronectin および肺胞M- $\phi$ 由来増殖因子（AMDGF）は線維芽細胞の増殖を促進することが報告されている。

本研究では、M- $\phi$ 活性化の指標として活性酸素産生能を測定し、かつ、TRがM- $\phi$ の活性化抑制を介して肺線維症を抑制する可能性を検討した。

### 研究方法

雌性ICRマウスの気管内にBLM（0.01mg/0.1ml）を注入して肺線維症を誘発した。肺線維症は肺の病理組織学的検討ならびに肺の湿重量、乾燥重量およびhydroxyproline（HP）量を測定することにより評価した。気管支肺胞洗浄によって得られたモルモットまたはマウス肺胞M- $\phi$ （AM）およびマウス腹腔M- $\phi$ （PM）の活性酸素産生能はPhenol red 酸化法またはcytochrome C還元法によって測定した。*In vitro*のM- $\phi$ の刺激はphorbol myristate acetate（PMA）、opsonized zymosan および N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine（FMLP）を用いて行った。

## 研究結果

1) *in vitro*のPMAまたはopsonized zymosan 刺激によるマウスPMの活性酸素産生ならびにPMAまたはFMLP 刺激によるモルモットAMの活性酸素産生は、いずれもTRの共存下で抑制された。

2) BLMをマウスの気管内に注入し、これに10または20mg/kgのTRを屠殺前日まで35日間連日経口投与し、左肺については病理組織学的検討を行い、右肺については湿重量、乾燥重量およびHP量を測定した。BLM処置によって病理組織学的に明らかに肺線維症の発症がみられ、その線維化は主として胸膜下にみられた。線維化をきたした部位全体にリンパ球およびM- $\phi$ の浸潤ならびにリンパ球の著明な浸潤による濾胞様構造の形成がみられた。これらの病理組織学的変化はTRの投与によって明らかに抑制された。また、BLM処置によって肺の湿重量、乾燥重量およびHP量は明らかに増加し、TRはこれらの増加を抑制した。

3) BLMを気管内注入したマウスのAMのPMA刺激による活性酸素産生は6日後に著しく上昇し、その後下降したが、24日後においても正常レベルよりも高値を示した。PMA非刺激の活性酸素産生は18日以後上昇した。したがって、BLMを気管内に注入したマウスAMは、BLM注入後比較的長期間にわたって活性化状態にあることが考えられる。これに対して、TRのBLM注入日から屠殺日までの連日の経口投与は、PMA刺激および非刺激の活性酸素産生能を明らかに抑制した。

以上のように、TRは *in vitro* でM- $\phi$ の活性酸素産生を抑制するとともに、BLMの気管内注入による肺線維症を抑制し、同時に、AMの活性化を抑制することを明らかにした。これらの成績からTRの肺線維症抑制作用はM- $\phi$ を介するものであることを強く示唆し、TRは肺線維症治療薬として発展の可能性が考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

申請者大黒道夫は、抗アレルギー剤、tranilastの肺線維症に対する抑制作用について検討し、tranilastは *in vitro*で肺胞マクロファージの活性酸素産生の抑制およびプレオマイシンによる肺線維症を抑制する知見を得た。

この研究は小児科学ならびに呼吸器病学の進歩、発展に少なからず寄与するところが大きいものと認める。

---

### [主論文公表誌]

抗アレルギー剤、tranilastの肺線維症に対する抑制作用

平成4年11月発行 岐阜大医紀 40(6): 816~830