

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 足立 健児

顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) は好中球系前駆細胞の分化・増殖、機能を促進する造血因子である。G-CSF はがん化学療法による顆粒球減少症等に臨床適応され、顆粒球減少症による発熱や感染症の発症の抑制等に寄与している。G-CSF は副作用の少ない医薬品であるが、ごく希に、G-CSF がブレオマイシン (BLM) のような肺傷害性抗がん剤の示す肺傷害作用を増強することが報告されている。また、活性化好中球は肺の微小循環の病態に関与し、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS) を引き起こすことが報告されている。しかし、G-CSF 併用時にみられる肺傷害の発現機序の詳細は、実験的にも未だ明らかにされていない。

本研究では、実験的肺線維化モデルとして汎用されているラット BLM 経気管単回投与方法を用いて、G-CSF による肺傷害の発現機序および増強作用について病理学的に検討した。

第 1 章では、正常肺あるいは BLM 誘発肺傷害に対する G-CSF の影響を検討した。生理食塩液あるいは BLM (2000 $\mu\text{g}/\text{rat}$, *i.t.*) 処置ラットに、G-CSF (10, 30, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$, *s.c.*) を 7~28 日間投与した。生理食塩液処置ラットへの G-CSF 投与は、肺胞毛細血管内に多数の好中球の集簇がみられたが、肺傷害はみられなかった。BLM 処置ラットへの G-CSF 投与は、末梢血好中球数および肺病変部への浸潤好中球数の顕著な増加を伴い、BLM 誘発急性肺傷害ならびに肺線維化を用量依存的に増強させた。

第 2 章では、BLM 肺傷害の炎症期および線維化期に及ぼす G-CSF の影響を検討した。BLM (2000 $\mu\text{g}/\text{rat}$, *i.t.*) 処置ラットに、BLM 投与後 3 日 (炎症期) あるいは 14 日 (線維化期) から G-CSF (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$, *s.c.*) を 7 日間投与した。炎症期の BLM ラットへの G-CSF 投与は、末梢血好中球数および肺病変部への浸潤好中球数の増加を伴い、肺傷害を増強させ

た。一方、線維化期の BLM ラットへの G-CSF 投与は、末梢血好中球数および肺病変部への浸潤好中球数を増加したが、肺傷害を増強させることはなかった。BLM 誘発肺傷害に対する G-CSF の作用は、G-CSF による好中球数の増加のみならず、肺病変の進展過程が密接に関与しているものと考えられた。

第 3 章では、BLM 誘発肺傷害の進展過程における炎症性細胞の末梢血液中ならびに肺病変中の推移に及ぼす G-CSF の影響を検討した。BLM (2000 $\mu\text{g}/\text{rat}$, *i.t.*) 処置ラットに、G-CSF (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$, *s.c.*) を 1~14 日間投与した。その結果、急性炎症期では、好中球を除き、末梢血液中および肺組織中の炎症性細胞数に G-CSF 投与による影響はみられなかった。G-CSF の肺傷害増強作用は、肺病変部へのアルカリフォスファターゼ (ALP) 陽性好中球 (活性化好中球) の浸潤が急性炎症期に増加し、線維化期にも持続していることが関与しているものと考えられた。

第 4 章では、程度の異なる BLM 誘発肺傷害に対する G-CSF の影響を検討した。用量の異なる BLM (0.2、20、2000 $\mu\text{g}/\text{rat}$, *i.t.*) 処置ラットに、G-CSF (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$, *s.c.*) を 3 あるいは 14 日間投与した。BLM 0.2 μg 投与群では、肺胞への単核球系細胞浸潤がわずかにみられたが、肺線維化はみられなかった。BLM 20 および 2000 μg 投与群では、肺胞への好中球浸潤を伴う DAD とそれに続く肺線維化病変の形成がみられた。BLM 0.2 μg + G-CSF 群では、肺胞毛細血管内における ALP 陽性好中球の顕著な集簇がみられたが、肺胞への好中球浸潤および肺傷害の増強はみられなかった。BLM 20 μg + G-CSF 群および BLM 2000 μg + G-CSF 群では、肺胞への ALP 陽性好中球浸潤の増加を伴い、肺傷害の増強がみられた。G-CSF 投与は、肺線維化に至らない軽度な肺傷害に対してはそれを増強しないものと考えられた。G-CSF の肺傷害増強作用には、肺胞への活性化好中球の顕著な集簇および肺線維化に至る重度な肺傷害の存在が関与していると考えられた。

本研究の結果、がん化学療法と G-CSF を併用した患者で報告されている肺傷害は、G-CSF が直接的に誘発したというよりは、むしろ、がん化学療法によって誘発された重度の肺傷

害の存在あるいは患者の背景病変の存在が関与しており、G-CSF がそれを増強している可能性が示唆された。これらの知見は、致死的な ARDS の発症を防御し、さらには G-CSF 併用療法の安全性に関する新たな情報を臨床家に提供するものとして極めて重要である。よって審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位を授与するに値するものと認めた。