

論文の内容の要旨

論文題目 肺線維化の機序
上皮間葉転換に対する炎症性サイトカインの効果の検討

氏名 山内 康宏

緒言： 肺線維症は、緩和に不可逆的・進行性の呼吸機能低下・呼吸不全を来す予後不良な疾患であり、有効な治療法がない。今までの研究により、持続する炎症や Transforming Growth Factor (TGF) - β 1 を始めとする種々の増殖因子が肺の線維化に深くかかわることが報告されるようになってきた。さらに近年、組織線維化において TGF- β 1 を介した上皮間葉転換 (Epithelial Mesenchymal Transition: EMT) が重要な役割を果たしている可能性が示唆されるようになってきた。そこで、肺線維症を念頭において、*in vitro* で肺胞上皮細胞が TGF- β 1 により EMT を生じるか否か、また肺線維症に関わる炎症性 cytokines が TGF- β 1 による EMT に影響を与えるか否かについて検討した。また、EMT を生じた細胞において、間葉系細胞の機能的特徴である収縮能の獲得について評価した。

方法： 肺胞上皮細胞株である A549 細胞を用いて、TGF- β 1 および炎症性 cytokines である Tumor Necrosis Factor (TNF)- α , Interferon (IFN)- γ , Interleukin (IL)-4 で刺激し 48 時間後に細胞の状態を観察した。A549 細胞の EMT の誘導については、形態学および上皮細胞マーカー E-cadherin と間葉系細胞マーカー vimentin の発現により評価した。また、収縮能の獲得については、gel contraction 法を用いて評価を行った。さらに、炎症性 cytokines と治療薬として用いられている corticosteroid が収縮能に及ぼす影響について、評価した。

結果： A549 細胞は 48 時間の TGF- β 1 刺激により、上皮細胞の特徴である敷石様外観から間葉系細胞の特徴である紡錘形外観となり、さらに TNF- α で TGF- β 1 による EMT が増強された。また、mRNA レベルにおいても E-cadherin の発現抑制と vimentin の亢進を認められた。しかしながら、IFN- γ や IL-4 は EMT に影響を与えなかった。次に、EMT を生じた細

胞が収縮能を獲得し、TNF- α /TGF- β 1 で EMT を生じた細胞がより強い収縮能を獲得していた。獲得した収縮能は TGF- β 1 で促進され、さらに TNF- α で増強され、TNF- α /TGF- β 1 でより増強された。一方、IFN- γ は細胞収縮を抑制したが、TGF- β 1 との共存下ではその収縮能に影響を与えなかった。また、corticosteroid であるデキサメサゾンも細胞収縮には影響を及ぼさず、TGF- β 1 との共存下でも変化はなかった。

まとめ：TGF- β 1 は、肺胞上皮細胞である A549 細胞を間葉系細胞へ誘導した。炎症性サイトカインである TNF- α は、TGF- β 1 による EMT を増強し、さらに細胞収縮能も増強した。肺胞上皮細胞が EMT を生じ細胞収縮を生じることが、肺組織線維化に深く関与していると考えられる。