

学位論文の要約

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 病態制御医学講座 呼吸器内科学分野	氏 名	浦和 昌史
-----	---	-----	-------

主論文の題名

Protein S is Protective in Pulmonary Fibrosis
プロテイン S は肺線維症発症を抑制する

主論文の要約

この研究において、扱っている間質性肺炎とは、胸部 X 線写真や CT 画像にて両側肺野に、びまん性陰影を認める疾患（びまん性肺疾患）の中で、肺胞隔壁などの肺間質を炎症や線維化病変の基本的な場とする疾患である。間質性肺炎の原因は多岐にわたり、職業（じん肺）・環境性（過敏性肺炎）や薬剤など原因の明らかな場合や、膠原病・サルコイドーシスなどの全身性疾患に付随して発症する場合、または原因が特定できない場合もある。

特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias ; IIPs）は原因を特定しえない種々の間質性肺炎の総称であり、高分解能コンピュータ断層写真（HRCT）所見や胸腔鏡下肺生検（VATS）による病理組織パターンにより分類される。2013 年に発表された IIPs 改定国際集学的分類では、6 つの「主要 IIPs」{特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)、非特異性間質性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia; NSIP)、特発性器質化肺炎(cryptogenic organizing pneumonia; COP)、急性間質性肺炎(acute interstitial pneumonia; AIP)、剥離性間質性肺炎(desquamative interstitial pneumonia; DIP)、呼吸細気管支炎を伴う間質性肺炎(respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease; RB-ILD)}、2 つの「稀な IIPs」{リンパ球性間質性肺炎(lymphocytic interstitial pneumonia; LIP)、上葉優位型肺線維症(pleuroparenchymal fibroelastosis; PPFE)}、「分類不能型(unclassifiable) IIPs」に分類された。その中で患者数が最も多く、難治性疾患である IPF が最も重要な IIPs である。IPF は、慢性経過で肺の線維化が進行し、不可逆的な蜂巣肺形成をきたす予後不良な疾患であり、根治療法が存在せず、対症療法が中心である。近年開発された抗線維化薬でも経時的な肺機能の低下を減少させたが、生存期間の改善のエビデンスはまだない状況で、肺移植が唯一有効な治療法と考えられている。

今回実験に使用したプロテイン S は、ビタミン K 依存性に産生され、補因子として、活性化プロテイン C (APC) と共同し、活性型第 X 因子 (Xa) やトロンビンが形成されることを阻害することで、抗凝固的に作用する抗凝固因子である。さらにプロテイン S は抗凝固作用以外にも、抗炎症作用、抗アポトーシス作用があることが知られて

おり、肺線維症の病態形成に対し抑制効果があるのではないかと仮定し、本研究にて、プロテイン S の肺線維症への効果を評価した。

方法として、最初に実際の間質性肺疾患 (interstitial lung disease ; ILD) 患者の血漿プロテイン S の濃度を測定した。結果は、ILD 患者における血漿プロテイン S の濃度は健常者と比較し低値であり、プロテイン S が肺線維症の病態形成に対し抑制効果があるという仮定に矛盾しなかった。

さらに動物実験として、まずヒトプロテイン S を発現させたトランスジェニックマウス及び、比較として野生型を用い、浸透圧ポンプにてブレオマイシンを投与し、肺線維症を誘発させ評価した。次に、野生型マウスに浸透圧ポンプにてブレオマイシン、または比較のため生食投与後、経鼻的にヒトプロテイン S、または生食を投与し、こちらも肺線維症の程度を評価した。結果としては、いずれの実験においてもヒトプロテイン S 群が、ブレオマイシン投与されたコントロール群と比較し、炎症性変化、サイトカイン濃度、線維症スコア (アシュクロフトスコア)、等が有意に軽減されていた。

さらに、A549 細胞 (ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞) 株を用いて、ヒトプロテイン S が、ブレオマイシンによるアポトーシスを抑制しているかを試験管内で調べた。その結果、ヒトプロテイン S の存在下では、A549 細胞のアポトーシスが軽減しており、このアポトーシス抑制こそが、ヒトプロテイン S がマウスの肺線維症を抑制するメカニズムであることを強く示唆した。A549 細胞におけるアポトーシスの抑制は AKT/BIRC 経路を介していることが示され。マウスモデルにおいてもプロテイン S による AKT/BIRC 経路の活性化、アポトーシスの抑制が確認された。

以上の実験から、ヒトプロテイン S トランスジェニックマウスにおいても、経鼻的にヒトプロテイン S を投与しても、肺に十分なプロテイン S が存在する状況が、肺線維症の病態形成に対し抑制効果があるということが証明され、その一番重要なメカニズムがプロテイン S によるアポトーシスの抑制であると考えられた。そして実際の ILD 患者のプロテイン S の血中濃度が低いことから、治療薬として、プロテイン S の可能性が示唆される状況であると考ええる。