

学位論文審査結果の要旨

| | | | |
|---------|--|-----|-------------------|
| 所 属 | 三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 呼吸器内科学分野 | 氏 名 | おかの ともひと 岡野 智仁 |
| 審 査 委 員 | 主 査 西村 有平 副 査 小谷 泰一 副 査 中島 亜矢子 | | |

(学位論文審査結果の要旨)

Low-Dose of Intrapulmonary Pirfenidone Improves Human Transforming Growth Factor β 1-Driven Lung Fibrosis

【主論文審査結果の要旨】

著者らは論文において下記の内容を述べている。

特発性肺線維症は原因が特定されず、慢性の経過を辿りながら病勢が進行し致命的な転帰を辿る難治性呼吸器疾患である。本疾患の病態形成に関して多数の因子が候補に挙げられているが、今回我々はTGF- β 1(トランスフォーミング増殖因子- β 1)に着目した。TGF- β 1は特発性肺線維症における異常な組織修復や、細胞外マトリックスの沈着を起こす。我々は肺線維化を来すヒト由来TGF- β 1遺伝子組み換えマウスを作成し、本マウスを特発性肺線維症の動物モデルとして用いた。

現在特発性肺線維症の治療で中心となるのは抗線維化薬であり、ピルフェニドンは内服で使用される薬剤である。過去の研究では本薬剤は抗酸化、抗炎症、抗線維化活性作用を示すが、特発性肺線維症に対するこれらの効果の正確な機序は不詳である。2008年に日本、2011年にヨーロッパ、2014年に米国で使用が認可され、最大投与量は日本では1800mg/日、欧米では2403mg/日である。ピルフェニドンの経口投与は努力性肺活量の低下抑制、無増悪生存期間の延長、全死亡率を低減する。しかし高い頻度で胃消化器症状や光線過敏症等の合併症を来し、治療中断につながり得る。特発性肺線維症の治療薬は選択肢が限られているため、少ない合併症で既存薬剤を活用する方法を探索するというのが本研究の根幹である。ピルフェニドン吸入療法が内服療法と比較して肺線維症の病勢を同等以上に抑制出来るか関心が持たれるところである。

我々は低用量ピルフェニドンの肺内投与がヒト由来TGF- β 1による肺線維症において有効であるという仮説を立てた。本仮説を実証するために、前述の肺線維症を起こしたヒト由来TGF- β 1組み換えマウスに対して異なる用量のピルフェニドンを経口及び経鼻投与することで治療効果を比

較した。

実験の詳細に触れる。まずC57BL/6マウスに微生物由来の人工染色体を用いてマウスのsurfactant protein Cの下流にヒト由来TGF- β 1遺伝子を配置した。この遺伝子改変マウスは6週齢から進行性の肺線維化を来す。今回の実験では8週齢-12週齢の雄マウス(体重25-29g)が実験で用いられた。同年齢・同体重のwild typeの雄マウスをコントロールとして用いた。内服のピルフェニドンは0.5%メチルセルロース溶媒を用いて作成し、内服投与量はそれぞれ低用量群：30mg/kg、中間用量群：100mg/kg、高用量群：300mg/kgとなるように調製した。経鼻投与用のピルフェニドンは生理食塩水に溶解し、それぞれ低用量群：0.04mg/匹、中間用量群：0.12mg/匹、高用量群：0.4mg/匹となるように調整した。両群とも実験第1日から第21日目までは1日2回投与を受けた。実験第22日目のみ朝1回投与し、その後安楽死させた。

治療効果の評価方法について述べる。CT画像検査は麻酔下で、上記ピルフェニドン投与10日前と実験第22日目で実施した。画像的な肺の線維化の程度はスコアリングシステムを用いて評価した。また実験第22日目に安楽死させた後、採血及び気管支肺胞洗浄を行った。その後外科的に開胸を行い右上葉、右中葉、副葉を生理食塩水で灌流後、固定した。その後パラフィンに包埋し、病理学的な標本として線維化の評価に用いた。右下葉3分の2は細胞成分を機械的に破碎し、総TGF- β 1と活性化TGF- β 1の量を測定した。右下葉3分の1はマウス由来TGF- β 1とヒト由来TGF- β 1の遺伝子発現等の解析のため用いた。

結果として肺内の細胞浸潤、炎症及び線維化、肺線維化スコア改善の程度が低用量ピルフェニドン・経鼻投与群と高用量ピルフェニドン・経口投与群間で同程度であった。in vivoにおいてピルフェニドンは低用量・肺内投与でもヒト由来TGF- β 1による肺線維症の抑制効果を有しており、この結果は臨床段階での特発性肺線維症患者に対するピルフェニドン吸入療法開発への説得力のある理論的根拠となる。

以上、本論文は、低用量吸入ピルフェニドンはヒトTGF- β 1由来の肺線維化を改善することを初めて示したものであり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Frontiers in Pharmacology 2020; 11: 593620

Published: November 27, 2020

doi: 10.3389/fphar.2020.593620

Tomohito Okano, Tetsu Kobayashi, Taro Yasuma, Corina N. D'Alessandro-Gabazza, Masaaki Toda, Hajime Fujimoto, Hiroki Nakahara, Yuko Okano, Atsuro Takeshita, Kota Nishihama, Haruko Saiki, Atsushi Tomaru, Valeria Fridman D'Alessandro, Satoru Ishida, Hiromi Sugimoto, Yoshiyuki Takei, and Esteban C. Gabazza