

## 中山聖子 論文内容の要旨

### 主 論 文

Comparison of BALF concentrations of ENA-78 and IP10 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia  
(特発性肺線維症と非特異的間質性肺炎患者における気管支肺胞洗浄液中の ENA-78 と IP10 濃度の比較検討)

中山 聖子, 迎 寛, 石井 寛, 角川 智之, 杉山 奏子, 坂本 憲穂,  
藤井 毅, 門田 淳一, 河野 茂

(Respiratory Medicine 99 巻 1145-1151 頁 2005 年)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系 専攻  
(主任指導教員: 河野 茂 教授)

### 緒 言

特発性間質性肺炎の中で頻度が最も多いのが特発性肺線維症 (IPF) であり、次に非特異的間質性肺炎 (NSIP) である。NSIP は IPF と異なりステロイド薬に反応し、予後が良好とされ、両者の病態の差が問題となるが、未だその詳細は明らかでない。

ケモカインは CXC、CC、C、CX3C などのグループに分けられる。MCP-1、RANTES などの CC ケモカインは肺における接着分子の発現や炎症細胞の遊走に密接に関わっており、これらは IPF や NSIP の病態において重要であることが報告されている。

Epithelial neutrophil activating peptide-78 (ENA-78)、interferon- $\gamma$  inducible protein 10 (IP10)、interleukin (IL)-8 は CXC ケモカインであり、これらも IPF の病態で重要とされているが、NSIP においては未だ検討されていない。我々はこれらの CXC ケモカインが、CC ケモカインと同様に、NSIP においても炎症細胞の動員に関与しているのではないかと考え、今回 NSIP と IPF 患者の血清および気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の ENA-78 と IP10 値の検討を行った。

### 対象と方法

17 名の IPF 患者、10 名の NSIP 患者、12 名の健常人を対象とした。IPF と NSIP は外科的肺生検による組織診断に基づいて診断し、全例で BALF 中の細胞成分の解析を行った。また、BALF 上清と BAL 当日採取された血清は  $-80^{\circ}\text{C}$  で凍結保存し、後日 ENA-78 及び IP10 濃度を市販の ELISA キットを用いて測定した。

### 結 果

- 1、IPF と NSIP の BALF 中の総細胞数は健常人と比較して有意に増加しており、特に NSIP でのリンパ球比率は有意に高かった。
- 2、IPF の BALF 中 ENA-78 値は他の 2 群に比べて有意に高値であった。
- 3、NSIP の BALF 中 IP10 値は他の 2 群に比べて有意に高値であった。また、NSIP の血清 ENA-78 濃度は他の 2 群に比べて有意に高値であった。NSIP の血清 IP10 濃度は健常人に比べて有意に高値であった。
- 4、対象者全員の解析において、BALF 中の総細胞数、マクロファージ数、好中球比率は BALF 中 ENA-78 値と正の相関を示した。BALF 中 IP10 値は総細胞数、マクロファージ比率、リンパ球比率、好中球比率、リンパ球数、好中球数と有意な相関を示した。
- 5、NSIP では BALF 中 IP10 値はリンパ球数と有意な相関を示した。IPF の BALF では IP10 濃度がリンパ球比率およびリンパ球数と相関していた。

## 考 察

NSIP と IPF には予後に差があるため、病因の違いを明らかにすることは重要である。CXC カモカインである ENA-78 は好中球を誘導し活性化する。ENA-78 は最初に A549 の培養液から同定され、その後単球や内皮細胞など他の細胞からも産生されることが報告された。関節リウマチ、IPF、急性呼吸促迫症候群 (ARDS) など多くの疾患で組織中の ENA-78 発現が亢進している。ARDS では BALF 中の ENA-78 および IL-8 値が上昇し、それらは BALF 中の好中球数と有意な相関を示していた。今回の検討で、BALF 中の ENA-78 値と BALF 中の好中球は、全ての対象における検討では有意に相関したが、IPF と NSIP 内では相関しなかった。これは両者の病態において ENA-78 の役割が単なる好中球の走化性因子だけではないことを示唆している。

IP10 は活性化 T 細胞などの遊走を誘導することで知られている。IP10 は IFN- $\gamma$  により単球やマクロファージから産生され、サルコイドーシスなどでは活性化リンパ球を肺へ誘導する重要なメディエーターとされている。NSIP の BALF 中 IP 10 値は他の 2 群と比べて上昇し、また血清でも高値であった。IPF や NSIP の BALF 中でも IP10 はリンパ球と相関していた。これらの結果から、IPF や NSIP においても IP10 が肺へのリンパ球集積に重要な役割を担っていることが示唆された。

IPF の BALF 中 ENA-78 値が上昇していたことは、肺線維化の病態において血管新生の重要性を裏付ける結果と考える。Keane らは IPF 患者の肺組織において血管新生因子 (ENA-78、IL-8) と血管新生抑制因子 (IP10) との間に発現の不均衡がみられると報告した。血管新生は創傷治癒において重要であり、IPF では線維化、細胞外器質の沈着に寄与していると考えられる。マウスのブレオマイシン肺臓炎モデルにおいて IP10 の投与で血管新生が抑制され、肺線維化を減弱させたとの報告もあり、ENA-78 と IP10 は、血管新生を調整することで IPF や NSIP の病態において重要な役割を果たしているのかもしれない。

今回の結果はこれら二つの病態における予後の違いを反映している可能性があり、今後血管新生や血管のリモデリングなどを含めた更なる研究が必要である。