

井手美桜子 論文内容の要旨

主 論 文

High serum levels of thrombospondin-1 in patients with idiopathic interstitial pneumonia

(特発性間質性肺炎患者における血清TSP-1高値について)

Mioko Ide, Hiroshi Ishii, Hiroshi Mukae, Atsuko Iwata, Noriho Sakamoto,
Jun-ichi Kadota, Shigeru Kohno

Respiratory Medicine, 2008 Vol. 102, pp1625-1630.

長崎大学大学院医学研究科新興感染症病態制御学系専攻
(指導教授：河野 茂 教授)

緒 言

特発性肺間質性肺炎（IIPs）は未だ病態が不明の部分も多い疾患であり、その線維化の過程において **thrombospondin (TSP) -1** や **transforming growth factor (TGF) - β** などのサイトカインが主要な役割を果たしているということが明らかにされつつある。**TGF- β** は成長や分化、遺伝子発現に影響を及ぼす、強力かつ厳密に調節されるサイトカインである。活性化 **TGF- β** は腫瘍の進行を増強したり、多臓器において線維化を進行させたり、免疫システムを制御するなど様々な作用を持つ。動物実験モデルにおける肺の線維化や IIPs の患者肺の研究から、肺の線維化において特に **TGF- β** の重要な役割が示唆されている。血管新生阻害作用を持つ糖タンパクである **TSP-1** は、**latent TGF- β 1** を活性化させる作用があり、肺の線維化に関与している可能性が推測されるがまだこの関連性は明らかではない。今回我々は IIPs の 2 大疾患である特発性肺線維症（UIP）と非特異性間質性肺炎（NSIP）において、血清と気管支肺胞洗浄（BAL）液中の **TSP-1** 濃度および肺での **TSP-1** の局在を検討し、肺の線維化疾患での **TSP-1** の役割を研究した。

方 法

対象は外科的肺生検により病理学的に診断された 22 人の UIP 患者、23 人の NSIP 患者(18 例の fibrosing NSIP、5 例の cellular and fibrosing NSIP)、28 人のサルコイドーシス患者と 15 人の健常人である。全例がステロイド未治療例であり、また癌や膠原病例は除外した。

BAL 液は $500 \times g$ 、10 分間、 $4^{\circ}C$ で遠心分離した後、さらに 5 分遠心分離することで得た上清を測定まで $-80^{\circ}C$ で保存した。血清採取は BAL と同日に施行し、解析まで $-80^{\circ}C$ で保存した。TSP-1 に加えて間質性肺炎マーカーである KL-6、SP-A、SP-D や血管新生に関与する vascular endothelial growth factor (VEGF) 値を ELISA キットを用いて測定した。

TSP-1 の肺での局在を確かめるために、5 例の UIP、5 例の NSIP の肺組織において、TSP-1 の免疫組織化学染色を行った。対照群として肺癌で摘出された肺の健常部分を使用した。UIP と NSIP における TSP-1 発現の評価のために SP-A 陽性の II 型肺胞上皮細胞と CD68 陽性のマクロファージをランダムに 5 視野検鏡し、TSP-1 の陽性細胞数を測定し、平均値を用いて検討した。

結 果

血清 TSP-1 値は UIP 群と NSIP 群でサルコイドーシス群やコントロール群よりも有意に高値であった。また血清 TSP-1 値は血管新生サイトカインである VEGF 値とよく相関し、逆に % 肺活量値と逆相関した。BAL 液の TSP-1 値は UIP 群と NSIP 群でサルコイドーシス群やコントロール群よりも低値であり、さらに UIP 群は NSIP 群よりも低値であった。

肺切片の免疫組織染色では、SP-A 陽性の再生 II 型肺胞上皮細胞や CD-68 陽性のマクロファージ、また浸潤単核球で高い TSP-1 の免疫活性を認めた。また、NSIP、UIP の両者において線維化の活性の強い部分で特に TSP-1 の検出が強かったが両者間で特に差はなかった。

考 察

肺の炎症や線維化、また結合組織合成の過程での TSP-1 の役割はすでにラットの実験モデルで示されている。ブレオマイシン処理されたラットの肺胞マクロファージは活性化され、活性化 TGF- β 1 の産生が亢進される。それと同時にプラスミンと TSP-1 の発現量も増加する。TGF- β 1 の活性化は活性化肺胞マクロファージの細胞表面で起こり、プラスミンや TSP-1 と CD36(TSP-1 のレセプター)の存在が必要となる。ブレオマイシン肺臓炎モデルにおいて活性化 TGF-

β 1 を減少させたり、TSP-1 と CD36 の反応をブロックすると肺の炎症や線維化が軽減される。これらから、肺の炎症や線維化の病態に TSP-1 が関係していることが明らかとされている。本研究ではサルコイドーシス患者やコントロール群と比較して、IIPs 患者における血清 TSP-1 値の上昇を認め、IIPs において TSP-1 が関与していることが示唆された。また、血清 TSP-1 値は%肺活量と逆相関し、肺線維症における肺機能障害との関与も明らかとなった。VEGF 値との相関からは TSP-1 の血管新生作用の関与が示唆された。しかし、IIPs の肺切片において活発な線維化の部分の肺胞上皮細胞とマクロファージで TSP-1 の発現が認められたが、BAL 液では IIPs において TSP-1 値は低下していた。この理由は今回の検討では不明であるが、肺局所で肺胞上皮細胞とマクロファージにおける TSP-1 の生産が亢進することで血清 TSP-1 値が上昇している可能性が示唆された。UIP や NSIP などの IIPs 患者の血清 TSP-1 値が高値であることは本研究により初めて明らかとされ、TSP-1 値が間質性肺炎の存在と関連することが示唆されたが、TSP-1 が間質性肺炎において重要な役割を果たすと結論づけるには更なる検討が必要である。