

(別紙様式第3号)

戸田 川

## 論 文 要 旨

### 論 文 題 目

**FTS reduces bleomycin-induced cytokine and chemokine production and inhibits pulmonary fibrosis in mice**

(FTS は、マウスにおけるブレオマイシン投与後の  
サイトカイン、ケモカイン産生を減少させ、肺線維化を抑制する)

氏名 戸田 良子 (戸田)

研究の目的：Facteur Thymique Sérique (FTS)は、Bachらが1977年ブタ血清より、後にヒト血清より分離したノナペプチドであり、胸腺上皮細胞で産生され、胸腺内外のT細胞の分化増殖の誘導や活性化に関与している。胸腺ホルモンとしての作用に加えて、抗炎症作用を含めた様々な生物学的活性を有することが報告されている。Bleomycin (BLM)は抗癌剤であるが、一方で間質性肺炎を誘発することが知られている。今回我々は、マウスの気管内にBLMを投与することにより肺線維症を誘導し、肺線維症の発症病態を解析するための動物モデルとし、それに対するFTSの影響について検討を行った。

方法：7から9週令雌のICRマウスに生理食塩水又はBLM25 $\mu$ g/匹を気管内投与し肺線維症を誘発した。これらのマウスにPBS又はFTSを腹腔内投与し、肺線維化に及ぼす影響について解析した。肺線維化は、肺ホジネート上清中のHydroxyproline (HP)

量を測定し評価した。又、比重遠心法にて肺内白血球を採取し、各細胞分画の経時的変化を調べることにより FTS の影響を検討した。更に、FTS の作用機序を明らかにするために、肺のホモジネート上清中の炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ) 及びケモカイン (MCP-1、MIP-1 $\alpha$ 、RANTES、MIP-2、KC) 濃度を ELISA 法にて測定した。

結果：肺内での HP の蓄積は、BLM 投与 7 日後から上昇し 28 日後にピークとなったが、FTS はこれを有意に抑制した。これらの所見と一致して、BLM 投与による肺重量の増加や病理組織学的変化も FTS 投与により抑制された。一方 FTS は、投与 1 日前から 7 日後までの早期投与が有効で、8 日から 27 日後までの後期投与は無効であった。BLM 投与後、肺内において好中球が 3 日、リンパ球が 7 日、マクロファージが 14 日後をピークとして増加したが、FTS はリンパ球と好中球の増加を有意に抑制した。炎症性サイト

カイン及びケモカインは、BLM投与により増加したが、FTSを投与することによりMCP-1を除く全てが種々の程度に抑制された。

考察：BLMによる肺の線維化過程は次の三段階に分けることができる。1)急性の気道上皮細胞障害、2)白血球浸潤を伴う炎症性反応、3)線維化である。今回の検討では、FTSの急性期投与が有効、後期投与は無効であったことから、その作用期機序として第一、第二段階への影響が推察された。また、FTSがBLM投与による肺内炎症性サイトカイン及びケモカイン産生を抑制していることから、肺線維化抑制もこれらのサイトカイン産生の修飾によって担われていることが示唆された。

我々の研究は、現行の治療に抵抗性を示し極めて難治性である特発性肺線維症に対して、FTSが治療的に有効である可能性を初めて示したものである。

(別紙様式第7号)

## 論文審査結果の要旨

(1)

|        |                  |        |    |       |
|--------|------------------|--------|----|-------|
| 報告番号   | * 課程博<br>論文博     | 第 号    | 氏名 | 佐良さとみ |
| 論文審査委員 | 平成 13 年 1 月 31 日 |        |    |       |
|        | 主査教授             | 村山 貞之  |    | 印     |
|        | 副査教授             | 須加原 一博 |    | 印     |
|        | 副査教授             | 田中 勇悦  |    | 印     |

### (論 文 題 目)

FTS reduces bleomycin-induced cytokine and chemokine production and inhibits pulmonary fibrosis in mice

### (論文審査結果の要旨)

上記の論文に対し、その研究に至る背景、論文の内容とその学術的水準、研究の成果とその意義などを慎重に審査し、次のような審査結果を得た。

1. 研究の背景：Idiopathic interstitial pneumonia (IIP)、特発性間質性肺炎・肺線維症は、明らかな発症病態が未だ不明で、進行性、様々な治療に抵抗性の難治性疾患である。Facteur Thymique Serique (FTS)は胸腺上皮細胞で産生され、胸腺内外のT細胞の分化増殖の誘導や活性化に関与している胸腺ホルモンの一種であり、抗炎症作用を含めた様々な生物学的活性を有している。また肺線維症を誘発することが知られている抗癌剤 Bleomycin (BLM)をマウスの気管内に投与し、肺線維症の発症病態を解析するための動物モデルとして、FTSのIPFに対する影響について検討した。
2. 論文の内容とその水準：ICRマウスに生理食塩水又はBLM25 $\mu$ g/匹を気管内投与し肺線維症を誘発し、PBS又はFTSを腹腔内投与し、肺線維化に及ぼす影響について解析した。肺線維化は、肺ホモジネート上清中のHydroxyproline (HP) 量を測定した。又、肺内白血球動態、更にFTSの作用機序を明らかにするために、肺のホモジネート上清中の炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ) 及びケモカイン (MCP-1、MIP-1 $\alpha$ 、RANTES、MIP-2、KC) 濃度をELISA法にて測定した。肺内でのHPの蓄積は、BLM投与7日後から上昇し28日後にピークとなったが、FTSはこれを有意に抑制した。BLM投与による肺重量の増加や病理組織学的変化もFTS投与により抑制された。BLM投与後、肺内において好中球、リンパ球、マクロファージが増加したが、FTSはリンパ球と好中球の増加を有意に抑制した。炎症性サイトカイン及びケモカインは、BLM投与により増加したが、FTSを投与することによりMCP-1を除く全てが種々の程度に抑制された。

備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。  
2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。

## 論文審査結果の要旨

(2)

BLMによる肺の線維化過程は1)急性の気道上皮細胞障害、2)白血球浸潤を伴う炎症性反応、3)線維化、の三段階に分けることができる。今回の検討では、FTSの急性期投与が有効、後期投与は無効であったことから、その作用機序として第一、第二段階への影響が推察された。また、FTSがBLM投与による肺内炎症性サイトカイン及びケモカイン産生を抑制していることから、肺線維化抑制もこれらのサイトカイン産生の修飾によって担われていることが示唆された。

### 3. 研究成果の意義：

本研究は、現行の治療に抵抗性を示し極めて難治性である特発性間質性肺炎に対して、FTSが治療的に有効である可能性を初めて示したものである。

以上の結果から、本研究は学位授与に十分値する内容であると判断した。