

## 論文審査の結果の要旨

### Pirfenidone inhibits fibrocyte accumulation in the lungs in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis

ブレオマイシン誘発肺障害モデルマウスにおけるピルフェニドンの fibrocyte  
抑制効果に関する検討

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器感染腫瘍内科学分野

大学院生 猪俣 稔

Respiratory Research 2014年 15:16 掲載

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は慢性進行性に高度線維化を来す予後不良な疾患で、線維化の機序として、骨髄由来 fibrocyte の関与が指摘されている。ピルフェニドン (PFD) は、IPF に効果が認められた抗線維化薬であり、様々なサイトカインやケモカインの産生を抑制するが、fibrocyte に対する作用は不明であった。今回の研究ではブレオマイシン (BLM) 誘発肺障害モデルマウスにおいて、PFD の fibrocyte 抑制効果を検討した。

C57BL/6 マウスをコントロール群、BLM (100mg/kg) 群、PFD (300mg/kg/day) 群、BLM+PFD 併用群の 4 群に分け、肺線維化に対する PFD の効果を評価した。Ashcroft score と collagen assay で検討し、線維化が PFD で有意に抑制された ( $p < 0.0001$ ,  $p = 0.0012$ )。次に、PFD の予防モデルと治療モデルにおいて、flow cytometry および CD45, collagen I の免疫蛍光染色による評価を行い、fibrocyte は BLM 群では増加するが、PFD で増加が抑制された。肺内ケモカインは、BLM により CCL2, CCL12 とともに上昇し、PFD 投与にて抑制された ( $p = 0.0003$ ,  $p < 0.0001$ )。CCL2 産生細胞は、BLM 群の II 型肺胞上皮細胞、肺胞内マクロファージ、細気管支上皮で、PFD 投与により抑制された。また、PFD は気管支肺胞洗浄液中のマクロファージを減少させた。BLM 投与後、CCL2 により fibrocyte は遊走し、PFD 投与により抑制された ( $p = 0.0232$ ,  $p = 0.0025$ )。fibrocyte の CCR2 発現は、PFD 投与で抑制された ( $p = 0.0329$ )。以上より、PFD は BLM 誘発肺障害マウスにおける肺内 fibrocyte を抑制した。PFD の CCL2、CCL12、CCR2 抑制作用、fibrocyte の遊走抑制作用が関与していると考えられ、PFD の抗線維化作用の一つと考えられた。

第二次審査では、fibrocyte の肺線維化への寄与、肺線維化定量方法、末梢血での活性化、肺癌発生予防の可能性などについて質疑があり十分な知識をもとに的確な回答を得た。

本研究は、IPF の治療薬の機序、ひいては、線維化の機序に踏み込む研究であり、得られた知見は新たな治療法の確立の可能性を示した価値ある論文と考えられる。以上より、本論文は学位 (医学博士) 論文として十分に価値あるものと認定した。