

## 学位論文

表 題 肺線維症の難治化病態に対するソマトスタチンアナログの有効性に関する実験的検討

論文の区分 論文博士

著 者 名 細野 達也

所 属 自治医科大学呼吸器内科

2022 年 8 月 15 日申請の学位論文

紹 介 教 員 専攻：地域医療学系専攻  
専攻分野：循環器・呼吸器疾患学  
専攻科：呼吸器内科学  
教授・坂東 政司

## 目 次

I.	要約 . . . . .	3
II.	はじめに . . . . .	4
III.	方法 . . . . .	10
IV.	結果 . . . . .	14
V.	考察 . . . . .	20
VI.	おわりに . . . . .	26
VII.	引用文献 . . . . .	27

## 要 約

【背景】特発性肺線維症（IPF）は原因不明の慢性進行性線維化疾患で本邦の指定難病であり，予後不良である．また近年，IPF 以外の間質性肺炎においても進行性線維化を示す難治化病態が注目され，新たな概念として「進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）」が提唱されている．IPF，PF-ILD ではニンテダニブなどの抗線維化薬の効果が示されているが治療効果は未だ充分とはいえない．肺線維化の進行には肺間質での炎症の持続や TGF- $\beta$  などの増殖因子の関与が想定されている．一方，先端巨大症や消化管ホルモン産生腫瘍に有効であるソマトスタチンアナログは，TGF- $\beta$  や IGF-1，PDGF などの増殖因子の阻害作用を有し，ソマトスタチンアナログシンチグラフィによる検討では，肺線維症症例における肺での集積亢進が報告されている．

【目的】肺の進行性線維化の病態解明やソマトスタチンアナログによる線維化抑制効果を明らかにすることを目的に，ブレオマイシン（BLM）肺線維化モデルでのソマトスタチンアナログ投与による効果を検討した．

【方法】C57BL/6 マウスを用い，day 0 に BLM（1 mg/kg）を気管内投与し，生食またはソマトスタチンアナログ（オクトレオチド・SOM230）を day -1 から 27 に皮下投与した．BLM 投与早期における気管支肺胞洗浄液での炎症の評価と day28 における肺の線維化を評価した．また day -1 から day 13 までの前期（炎症期）投与と day 14 から day 27 までの後期（線維化期）投与による効果の差異に関する評価も行った．

【結果】ソマトスタチンアナログ投与群では，day 28 での肺ハイドロキシプロリン量増加が生食群と比べ有意に減少した．また，ソマトスタチンアナログ投与群では BLM 投与早期での気管支肺胞洗浄液での炎症細胞集積および IGF-1 の抑制を認めた．

【結語】ソマトスタチンアナログは BLM 肺線維化モデルにおいて肺の炎症および線維化を抑制し，新たな間質性肺炎・肺線維症治療薬として有用である可能性が考えられた．

## はじめに

胸部画像検査にて両側肺野にびまん性の陰影が広がる疾患群を「びまん性肺疾患」と総称する。びまん性肺疾患には、原因不明の種々の間質性肺疾患，職業・環境性肺疾患，膠原病及び関連疾患，薬剤によるもの，腫瘍性疾患，感染症など様々な疾患が含まれる（表 1）<sup>1)</sup>。

表 1 びまん性肺疾患

<b>特発性間質性肺炎 (IIPs)</b> <b>特発性肺線維症 (IPF)</b> 特発性非特異性間質性肺炎 (iNSIP) 急性間質性肺炎 (AIP) 特発性器質性肺炎 (COP) 剥離性間質性肺炎 (DIP) 呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患 (RB-ILD) 特発性リンパ球性間質性肺炎 (iLIP) 特発性 PPFE (iPPFE) 分類不能型特発性間質性肺炎 (unclassified IIPs) <b>IIPs 以外の原因不明疾患</b> サルコイドーシス 慢性好酸球性肺炎 急性好酸球性肺炎 リンパ脈管筋腫症 (LAM) 肺胞蛋白症 Hermansky-Pudlak 症候群 肺 Langerhans 細胞組織球症 鉄肺症 アミロイドーシス 肺胞微石症	<b>職業・環境性肺疾患</b> 過敏性肺炎 (夏型，鳥関連，加湿器肺，ほか) じん肺 (珪肺，石綿肺，アルミニウム肺，超硬合金肺，ほか) <b>膠原病および関連疾患</b> 関節リウマチ (RA) 全身性強皮症 (SSc) 多発筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) 全身性エリテマトーデス (SLE) 混合性結合組織病 (MCTD) シェーグレン症候群 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 結節性多発動脈炎 (PAN) ベーチェット病 <b>医原性肺疾患</b> 薬剤性肺炎 (抗悪性腫瘍薬，抗菌薬，抗リウマチ薬，消炎鎮痛薬，漢方薬，インターフェロン，ほか) 放射性肺炎 ほか	<b>腫瘍性肺疾患</b> 癌性リンパ管症 癌血行性肺転移 浸潤性粘液性肺腺癌 (IMA) 悪性リンパ腫，Kaposi 肉腫 Castleman 病，リンパ腫様肉芽腫症 <b>感染性肺疾患</b> 細菌性肺炎 ウイルス性肺炎 ニューモシスチス肺炎，クラミジア肺炎 マイコプラズマ肺炎，レジオネラ肺炎 粟粒結核 肺真菌症 <b>気道系が関与する肺疾患</b> びまん性汎細気管支炎 線毛不動症候群 嚢胞性線維症 (cystic fibrosis) <b>その他のびまん性肺疾患</b> 心原性肺水腫，高地肺水腫 急性呼吸促(窮)迫症候群 (ARDS) HIV 関連肺疾患，HTLV-1 関連肺疾患，IgG4 関連肺疾患
--	---	--

その中で原因を特定し得ない一群を特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias (IIPs)) と呼称する。臨床，画像，病理所見により 6 つの主要疾患と 2 つの稀な疾患，さらには上記 8 疾患に診断が困難な，分類不能型の 9 つの亜型に分類されている。

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)) は肺の線維化を来たす難治性の進行性疾患である<sup>1)-5)</sup>。IPF の原因は不明であるが，種々の外的あるいは

は内的刺激により肺胞上皮または基底膜が傷害され，その修復過程における線維芽細胞の増殖，細胞外マトリックスの過増生により線維化病変が形成され，肺の硬化により機能障害が引き起こされる（図 1）．診断後の平均生存期間は 3-4 年で，死因の 30-40%は経過中に急速に呼吸不全が進行する急性増悪と報告されており，予後不良な本邦の指定難病である．

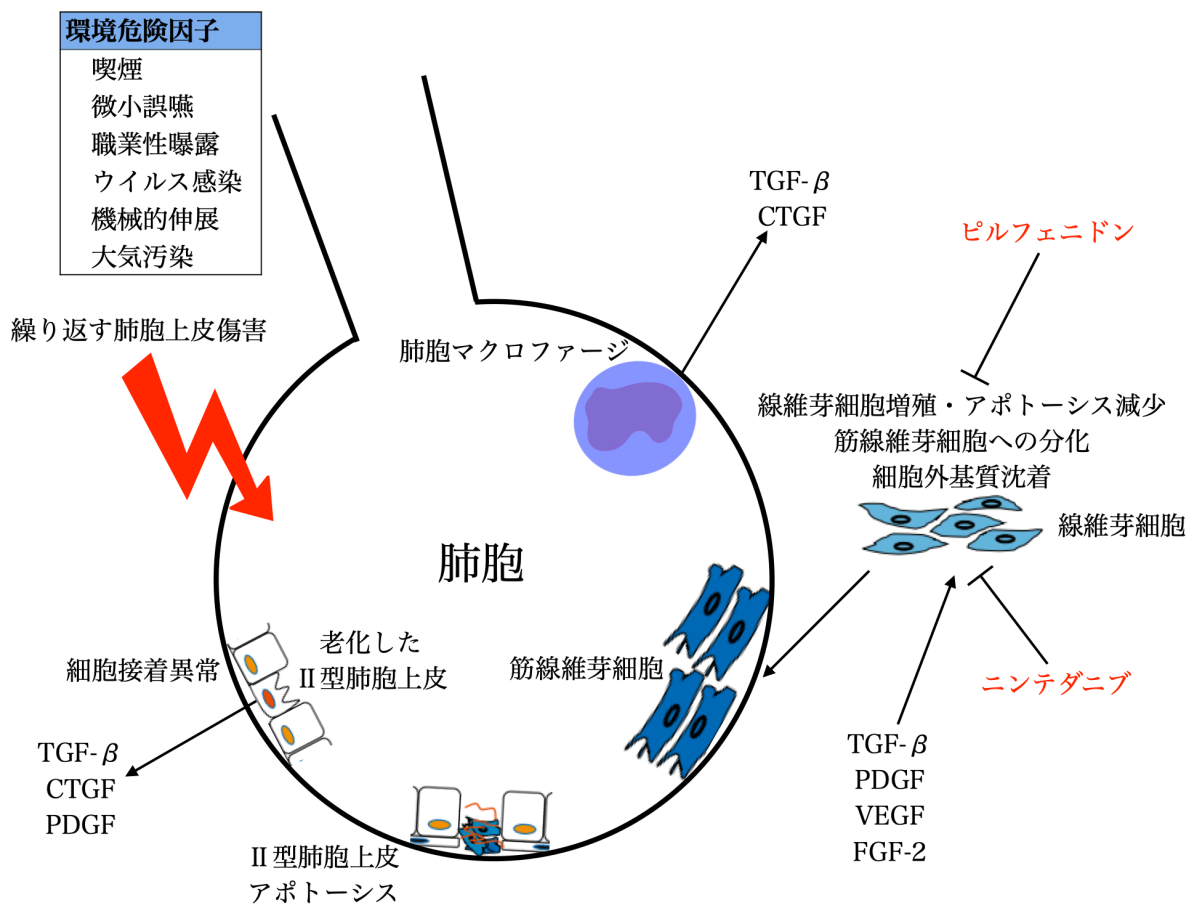


図 1 IPF の病態

近年の分子細胞生物学的手法を用いた基礎的検討により，疾患の発症，進展に transforming growth factor (TGF) - $\beta$ ，platelet-derived growth factor (PDGF)，fibroblast growth factor (FGF) -2，connective-tissue growth factor

(CTGF) などの増殖因子が重要な役割を果たしていることが示されている。IPF ではステロイドなどの抗炎症療法は有効性が乏しく，抗線維化薬であるピルフェニドンとニンテダニブが推奨され実臨床において使用されている<sup>6)-9)</sup>。ピルフェニドンはinterleukin (IL) -1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF) - $\alpha$ などのサイトカイン抑制を介した抗炎症作用と，TGF- $\beta$ やCTGFなどのダウンレギュレーションを介し線維芽細胞の増殖を抑制する抗線維化作用などを有し複合的に作用する（図2）。ニンテダニブは細胞内チロシンキナーゼ阻害薬でTGF- $\beta$ ，PDGF，FGF-2，vascular endothelial growth factor (VEGF) などの増殖因子の作用を阻害することにより線維化を抑制する（図3）<sup>10)</sup>。

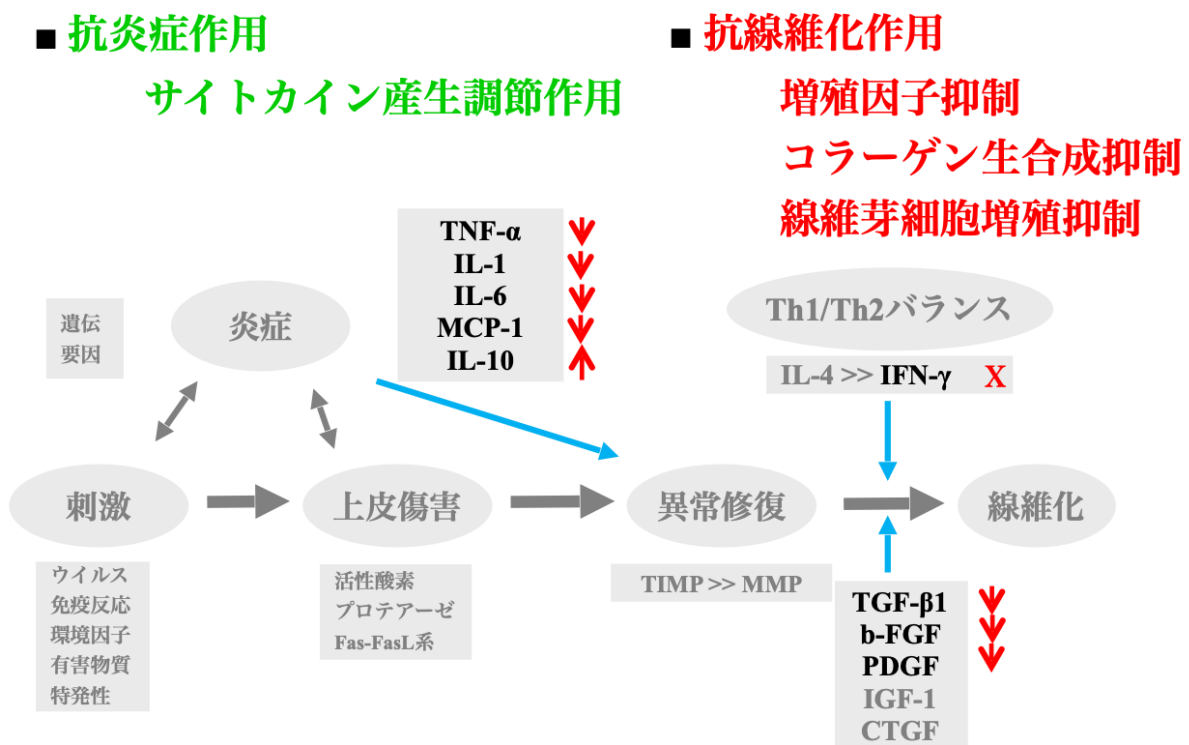


図2 ピルフェニドンの抗炎症および抗線維化作用

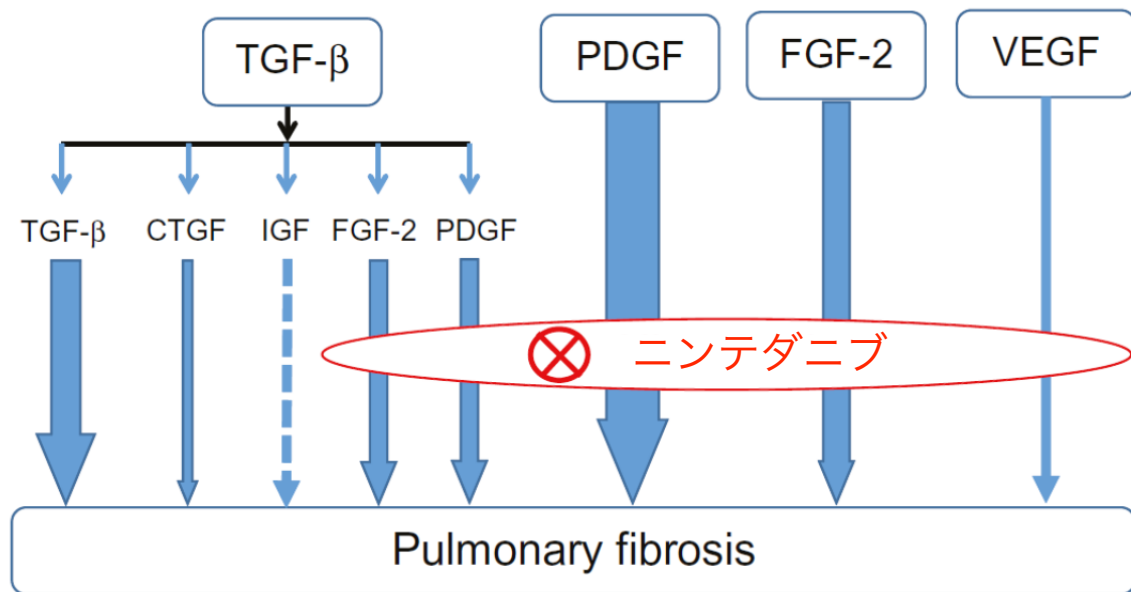


図3 ニンテダニブの抗線維化作用（文献<sup>10)</sup>より引用改変）

また、IPF 以外の間質性肺疾患でも肺の線維化，呼吸機能の低下，呼吸器症状の悪化が進行するフェノタイプが存在する．このような一群を，進行性線維化を伴う間質性肺疾患（progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD)）と称し，これらの病態に対してもニンテダニブの投与が推奨されている．PF-ILD では，疾患特異的な早期の炎症期と，炎症が持続することによって引き起こされる後期の線維化期が想定されている（図4）<sup>11)</sup>．

これら抗線維化薬の投与により，経年的な肺機能悪化や急性増悪の頻度を軽減することが認められ，生命予後が改善すると報告されている<sup>12) 13)</sup>．しかしながら抗線維化薬の効果が認められない症例や副作用のため投与を継続できない症例も認められる<sup>14) 15)</sup>．このように IPF や他の進行性線維化を来す肺疾患への治療効果や治療選択肢は未だ不十分であり，肺線維化を来す病態に対する治療選択肢に繋がる新しい知見が必要である<sup>16)</sup>．

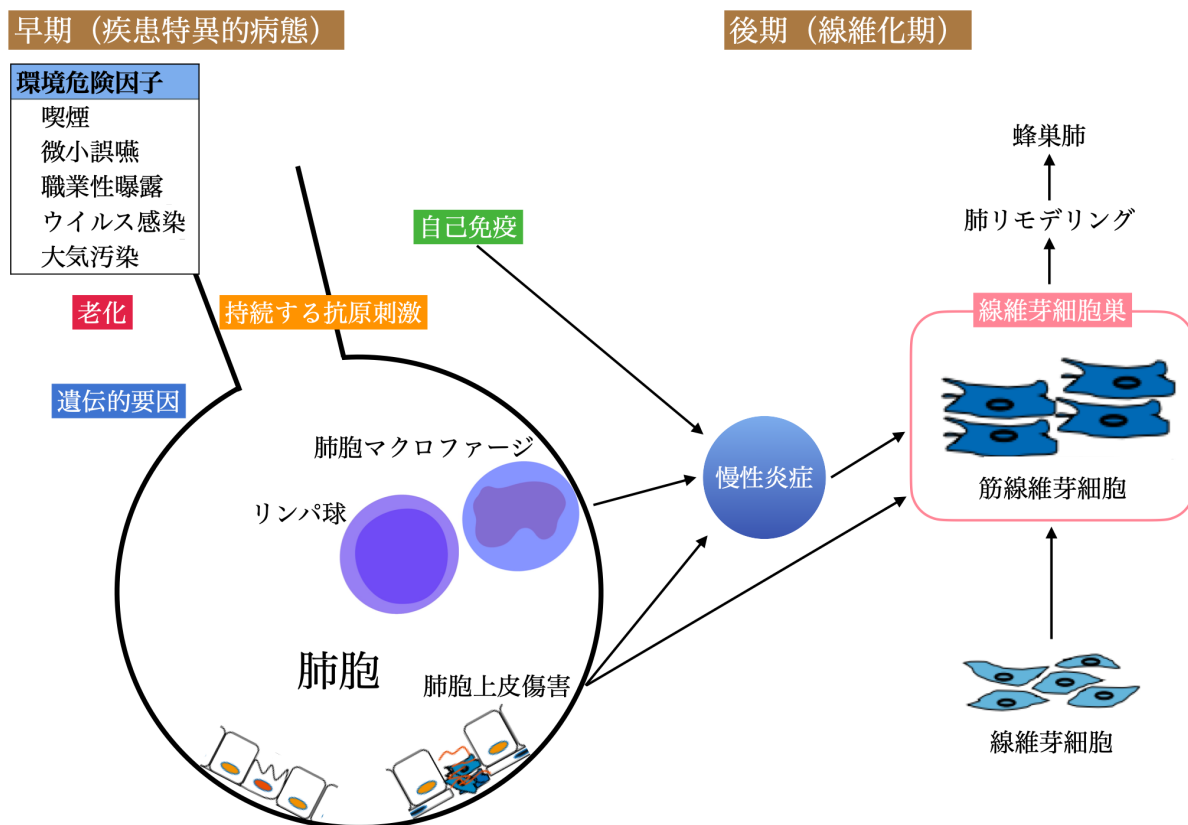


図4 PF-ILD の病態

ソマトスタチンアナログを利用したシンチグラフィーにて、IPF 症例における肺での集積亢進および肺機能異常や胞隔炎の程度と集積亢進の程度が相関することが報告されている<sup>17)</sup>。ソマトスタチンは1973年に成長ホルモン（GH）分泌抑制因子として発見された14個のアミノ酸からなるポリペプチドホルモンで、下垂体前葉，膵臓，消化管内分泌および消化管機能などに対して幅広い抑制作用を有する<sup>18)</sup>。本邦では，先端巨大症におけるGH分泌過剰，消化管ホルモン産生腫瘍（VIP産生腫瘍，カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍，ガストリン産生腫瘍）に伴う症状，進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状，他剤で効果不十分な先天性高インスリン血症に伴う低血糖などに対して臨床使用されている。肺線維芽細胞でのソマトスタチン受容体の発現も報告されており，肺線維症の



病態にソマトスタチンが関与している可能性が示唆される<sup>17) 19) 20)</sup>。また、ソマトスタチンアナログは TGF- $\beta$ , insulin-like growth factor (IGF) -1, PDGF, basic fibroblast growth factor (b-FGF) などの複数の増殖因子の阻害作用も報告されている<sup>21)-23)</sup>。

そこで本研究では、ソマトスタチンアナログによる肺線維化抑制効果について検討した。

## 方 法

### 動物と試薬

8-10 週齢の雌 C57BL/6 マウス (20 g 程度) を日本 LSC (栃木, 日本) より入手し自治医科大学実験医学センターで飼育した.

ソマトスタチンアナログは日本においても既に臨床使用されているソマトスタチンアナログであるオクトレオチド (サンドスタチン®) と, より広範なソマトスタチン受容体結合力を有する新規のアナログである SOM230 をノバルティス (バーゼル, スイス) より入手し使用した (表 2) (図 5, 6) <sup>18) 24)</sup>.

表 2 ソマトスタチン受容体結合力 IC<sub>50</sub> (nmol/L)

	sst1	sst2	sst3	sst4	sst5
ソマトスタチン	0.93	0.15	0.56	1.5	0.29
オクトレオチド	280	<u>0.38</u>	7.1	>1000	6.3
SOM230	9.3	<u>1.0</u>	<u>1.5</u>	>100	<u>0.16</u>

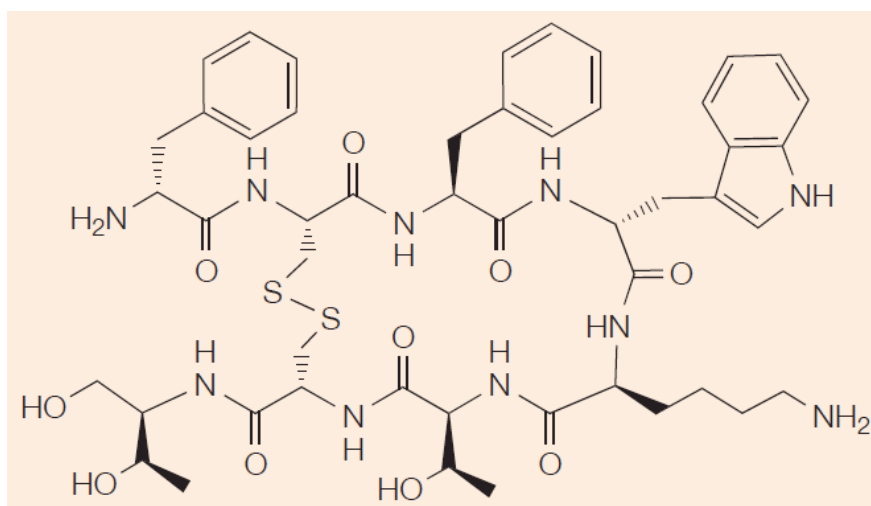


図 5 オクトレオチド (サンドスタチン®, SMS 201-955)

先端巨大症などで 100 -150  $\mu$ g/day (最大 300  $\mu$ g/day) の用量で保険収載. 消失半減期は 1.8 - 2.3 時間.

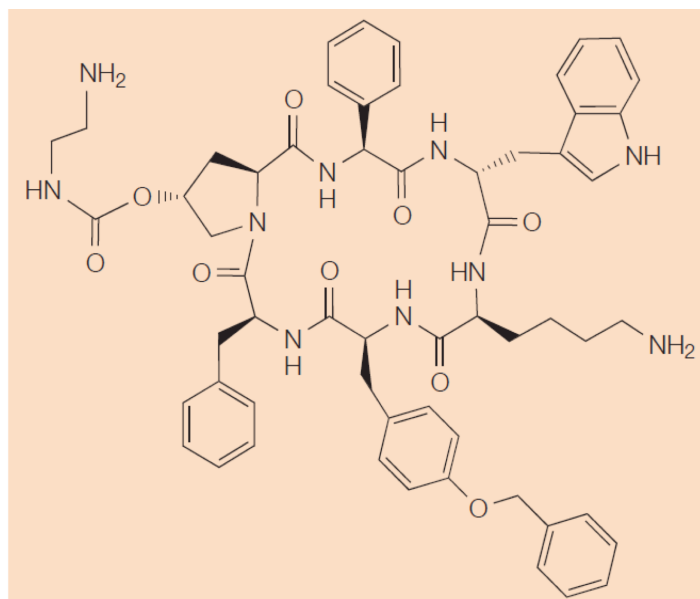


図6 SOM230 (pasireotide)

オクトレオチドに比較して sst1・3・5 への結合力が強化．消失半減期はオクトレオチドよりさらに長く 11.8 時間．オクトレオチドと同様の用量で使用．

### ブレオマイシン（BLM）肺線維化モデル

C57BL/6 マウスに 10 % ペントバルビタール 0.01 mL/g を腹腔内投与し麻酔を行い，BLM 1 mg/kg を気管内投与した（day 0）．

#### 実験 1（図 7）

day -1 から day 27 までソマトスタチンアナログを臨床使用量である 3  $\mu$ g/kg にて 1 日 2 回皮下投与した．コントロールとして生理食塩水投与群を設定し，day 3 での気管支肺胞洗浄による炎症性変化の評価および，day 28 での肺組織の線維化の評価を行った．

#### 実験 2（図 8）

BLM の気管内投与モデルでは投与後 10-14 日程度で，前期の炎症期から後期の線維化期に移行すると報告されている<sup>25)</sup>．実験 1 と同様の群設定で，day -1 から day 13 までの前期（炎症期）投与と day 14 から day 27 までの後期（線維化期）投与による効果の差異に関する評価を行った．

実験による死亡率や体重減少率の評価も行なった．

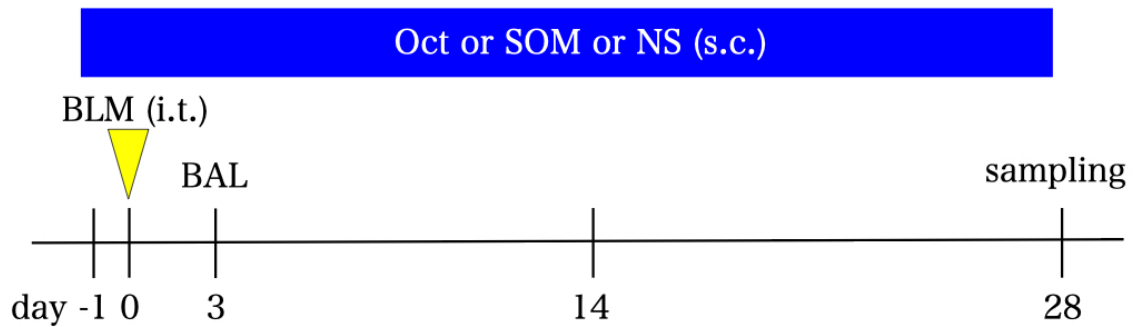


図7 実験1

day -1 から day 27 までソマトスタチンアナログを  $3 \mu\text{g/kg}$  にて1日2回皮下投与. コントロールとして生理食塩水投与群を設定. day 3 での気管支肺胞洗浄による炎症性変化の評価および, day 28 での肺組織の線維化の評価を行った.

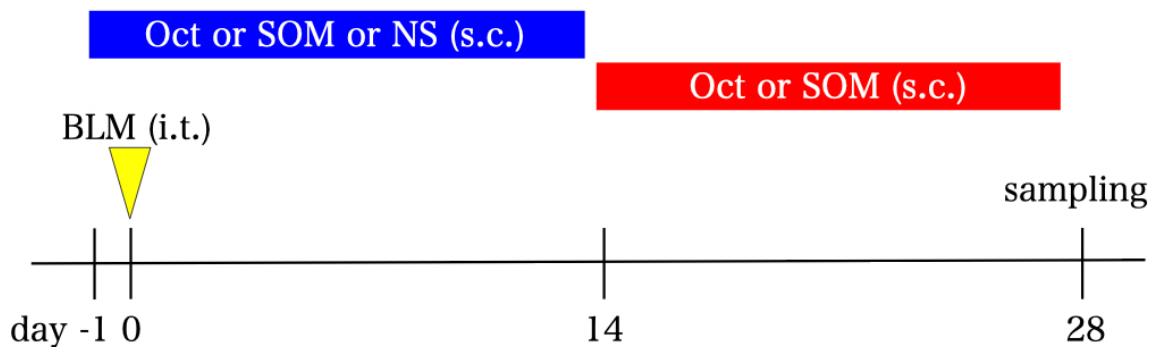


図8 実験2

実験1と同様の群設定で, day -1 から day 13 までの前期投与と day 14 から day 27 までの後期投与による効果の差異を, day 28 での肺組織の線維化の程度にて評価を行った.

### 血清と気管支肺胞洗浄液 (BALF) 採取

それぞれの評価点において麻酔下に右房より脱血し血液検体を採取した．遠心し血清を分離採取し計測まで-80 °Cで凍結保存した．

気管支肺胞洗浄は気管にカニューレーションし生理食塩水 0.7 mL を 4 回注入し洗浄液を回収した．回収量は約 2.5 mL (回収率 90 %) 程度であった．回収液 100  $\mu$ L にて細胞数計測を行い，残りの検体の上清は計測まで-80 °Cで凍結保存した．

### サイトカイン測定

採取した血清と BALF にて IL-6, IL-1 $\beta$ , IGF-1, PDGF-AA, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$  についてサンドイッチ ELISA キットを用い計測した<sup>26)</sup>．

### 肺ハイドロキシプロリン量測定による肺線維化の評価

BLM 投与後 28 日目に左肺を採取しハイドロキシプロリン量を三菱化学 BCL に依頼し測定した<sup>27)</sup>．測定方法は以下の通りである．採取した肺を均一化し加水分解しクロラミン T と反応させピロールに変換し，エールリッヒ試薬と反応させ形成した発色団を 550nm で検出した．ハイドロキシプロリン量は検量線より算出した (0-400 mg/mL) ．

### 統計処理

すべてのデータは平均値 $\pm$ 標準偏差 (mean $\pm$ SD) で表示した．統計分析は Kruskal-Wallis 検定と Dunn の post hoc 検定を用い， $p < 0.05$  を有意とした．

## 結 果

### 実験 1

C57BL/6 マウスに BLM (1 mg/kg) を day 0 に気管内投与した. ソマトスタチンアナログ (オクトレオチド (Oct), SOM230 (SOM) ) もしくは生理食塩水 (NS) を day -1 から day 27 まで 1 日 2 回皮下投与した.

死亡率は低く BLM 投与 day 3 での気管支肺胞洗浄までの死亡は認められなかった (Oct n=5, SOM n=5, NS n=4) .

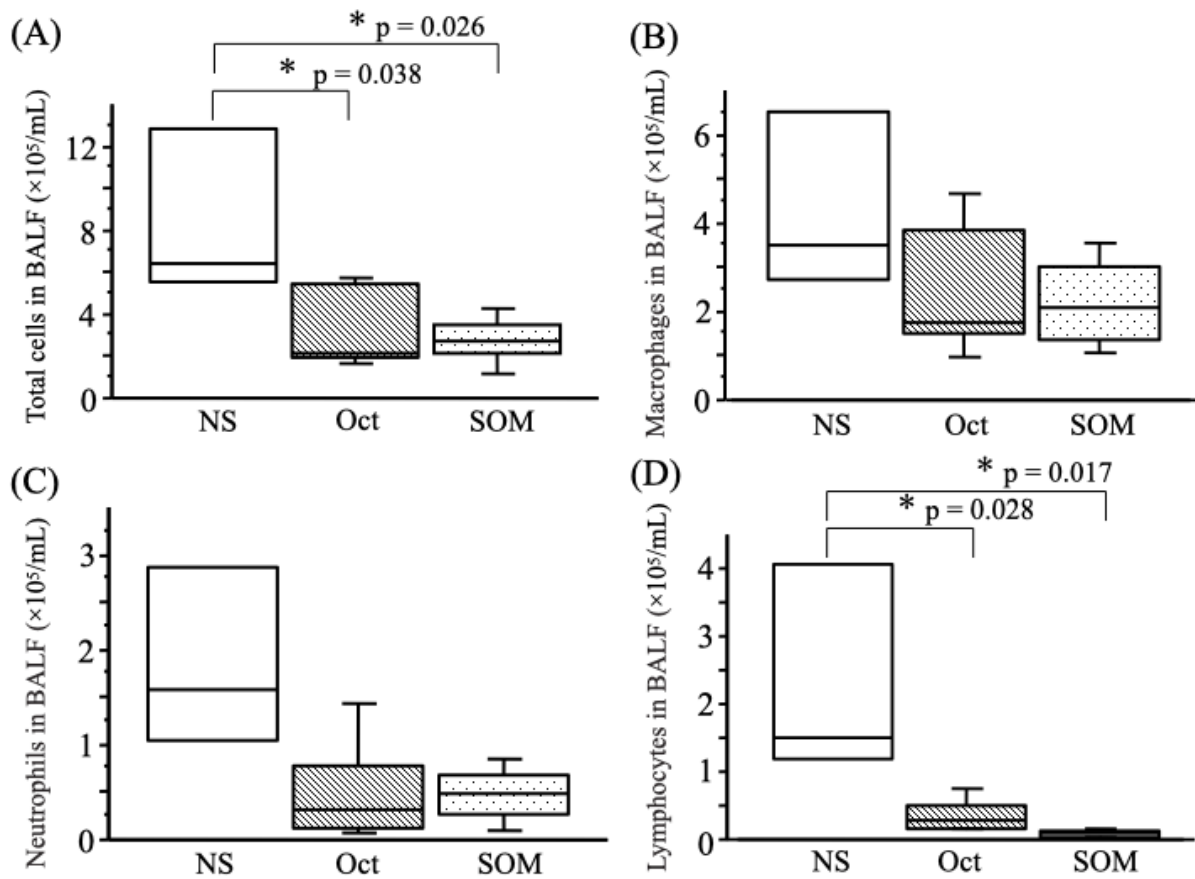


図 9 BLM 投与 day 3 での気管支肺胞洗浄

ソマトスタチンアナログの投与により (A) 総細胞数 ( $p=0.038$ ) , (D) リンパ球数 ( $p=0.003$ ) の有意な増加抑制と好中球数の増加抑制傾向 ( $p=0.053$ ) が認められた (Oct n=5, SOM n=5, NS n=4) .

BLM 投与 day 28 の肺採取までの死亡は各群 1 個体ずつ認めた (Oct n=7, SOM n=7, NS n=4) . BLM 投与 day 28 までの体重変化では, ソマトスタチンアナログの投与により有意に急性期の体重減少が抑制された (BLM 投与 day 3 において  $p<0.05$ ) .

BLM 投与 day 3 での気管支肺胞洗浄では, ソマトスタチンアナログの投与により総細胞数 ( $p=0.038$ ) , リンパ球数 ( $p=0.003$ ) の有意な増加抑制と好中球数の増加抑制傾向 ( $p=0.053$ ) が認められた (図 9) .

気管支肺胞洗浄液中のサイトカインでは IGF-1 の抑制 ( $p=0.049$ ) が認められた (図 10) . PDGF-AA, IFN- $\gamma$  , IL-6, IL-1 $\beta$  は群間で有意な差は認められなかった. TGF- $\beta$  は測定感度以下であった. 測定可能であった血清サイトカインでは IGF-1 も含めて有意な差は認められなかった.

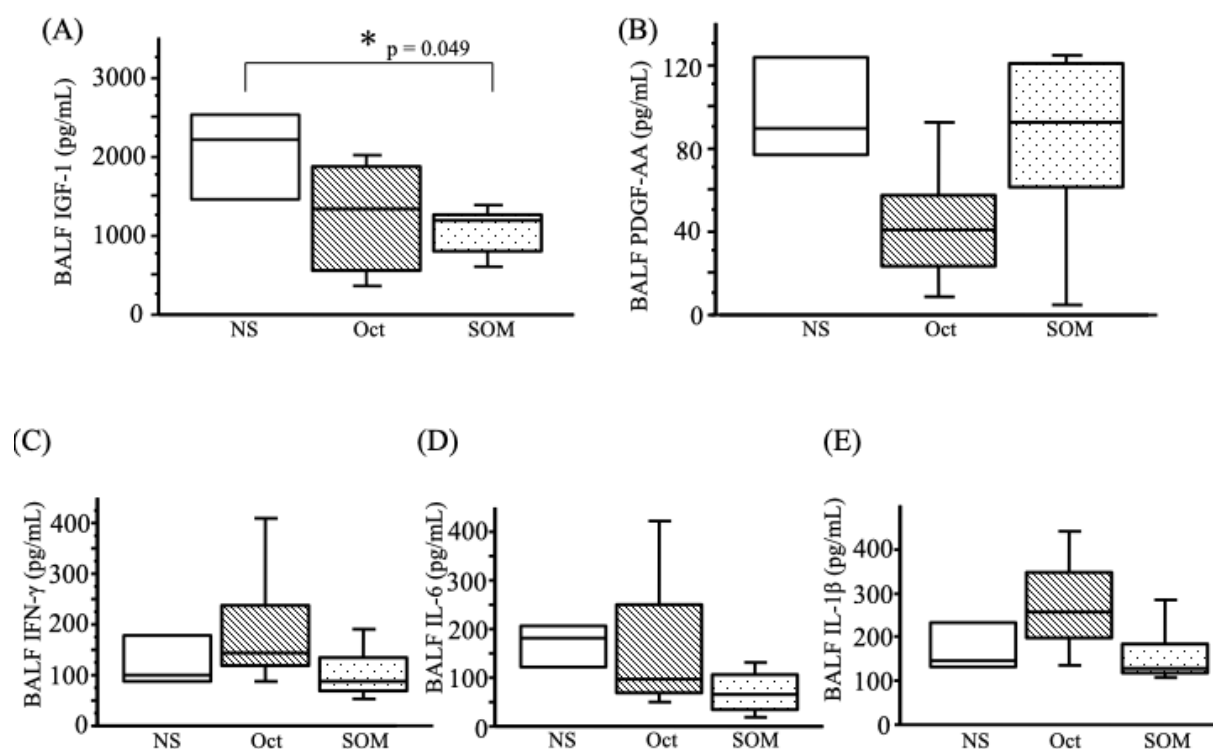


図 10 BLM 投与 day 3 での気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中のサイトカイン  
ソマトスタチンアナログの投与により (A) IGF-1 の抑制 ( $p=0.049$ ) が認められた  
(Oct n=5, SOM n=5, NS n=4) .

BLM 投与 day 28 における肺ハイドロキシプロリン量においてソマトスタチンアナログの投与により有意に増加が抑制 ( $p=0.046$ ) された (図 1 1) .

BLM 投与 day 28 における血清サイトカインでは IGF-1 の抑制 ( $p=0.027$ ) を認めた (図 1 2) . TGF- $\beta$  , PDGF-AA は群間で有意な差は認められなかった. IFN- $\gamma$  , IL-6, IL-1 $\beta$  は測定感度以下であった.

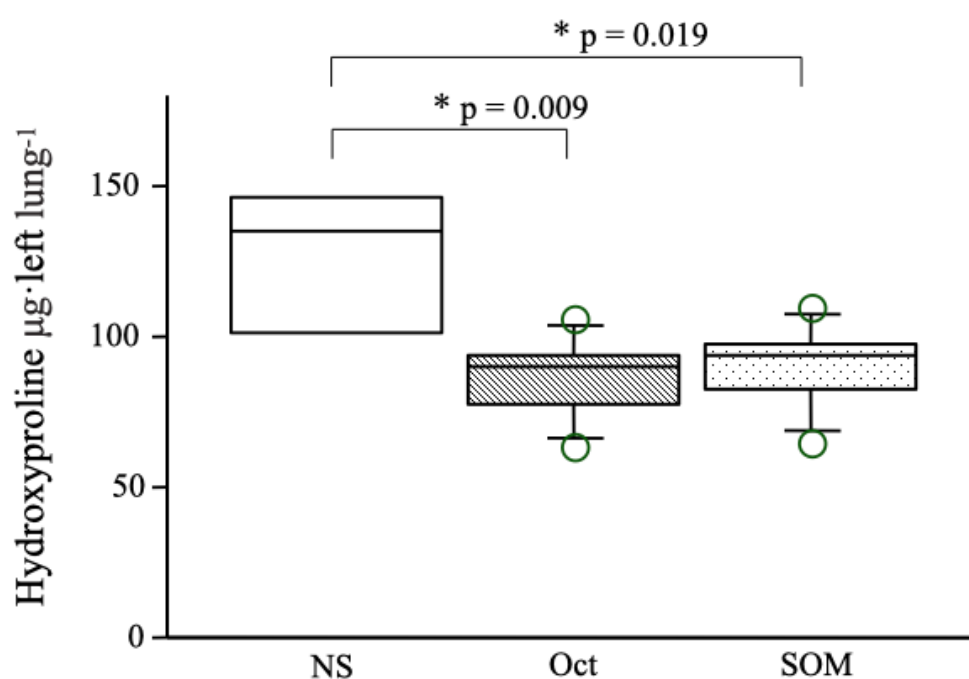


図 1 1 BLM 投与 day 28 での肺ハイドロキシプロリン量

ソマトスタチンアナログの投与により肺ハイドロキシプロリン量の増加が有意に抑制 ( $p=0.046$ ) された (Oct  $n=7$ , SOM  $n=7$ , NS  $n=4$ ) .



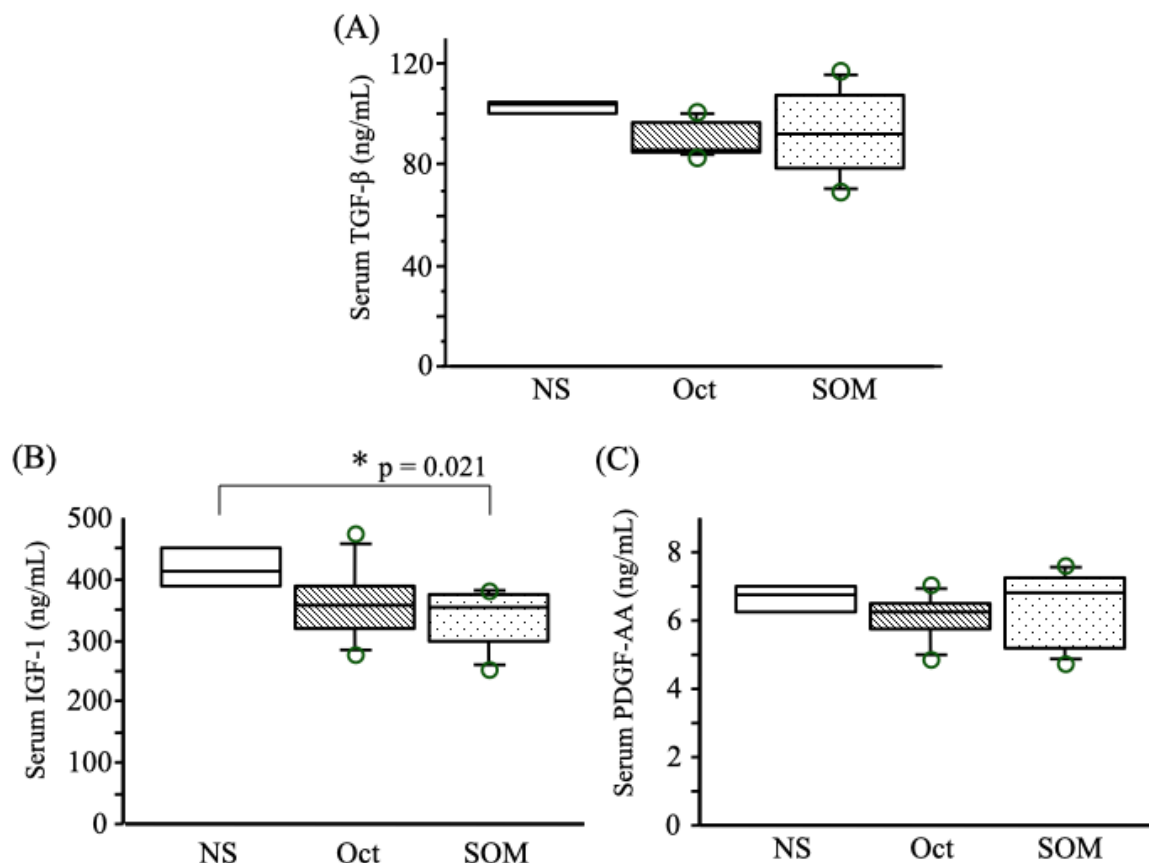


図 1 2 BLM 投与 day 28 での血清サイトカイン

ソマトスタチンアナログの投与により (B) IGF-1 の抑制 ( $p=0.027$ ) が認められた (Oct  $n=7$ , SOM  $n=7$ , NS  $n=4$ ) .

## 実験 2

C57BL/6 マウスに BLM (1 mg/kg) を day 0 に気管内投与した. 実験 1 と同様にソマトスタチンアナログ (オクトレオチド (Oct), SOM230 (SOM) ) もしくは生理食塩水 (NS) を  $3 \mu\text{g/kg}$  にて 1 日 2 回皮下投与した. 投与期間は day -1 から day 13 までの前期 (炎症期) 投与 (E) と day 14 から day 27 までの後期 (線維化期) 投与 (L) とし, 投与時期による効果の差異に関する評価を行った.

各群 7 個体で設定し, 生理食塩水投与群と SOM230 投与群で 3 個体, オクトレオチド投与群で 2 個体の死亡を認めたが, 群間での死亡率や体重変化に有意差は認めなかった.

BLM 投与 day 28 における肺ハイドロキシプロリン量は、有意差は得られなかったが、ソマトスタチンアナログの投与により前期、後期ともに増加抑制傾向を認めた（図 1 3）。

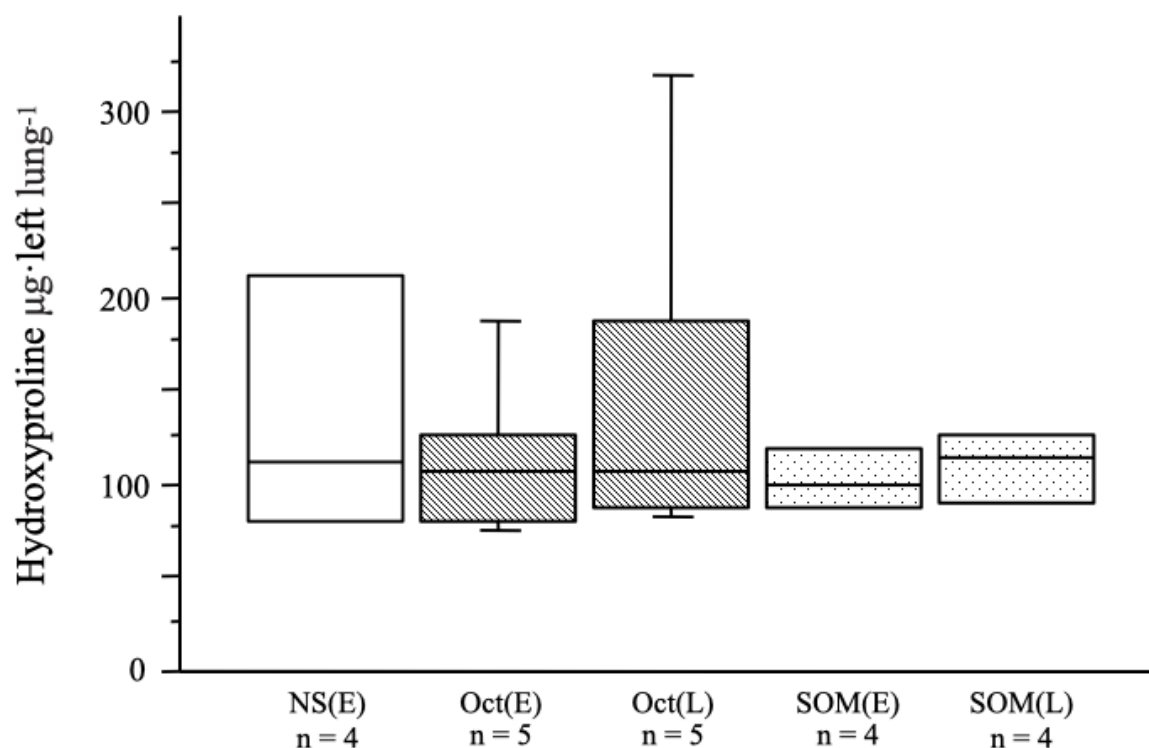


図 1 3 BLM 投与 day 28 での肺ハイドロキシプロリン量

ソマトスタチンアナログの投与により肺ハイドロキシプロリン量の増加は前期、後期ともに抑制傾向を認めた（Oct(E) n=5, Oct(L) n=5, SOM(E) n=4, SOM(L) n=4, NS(E) n=4）。

BLM 投与 day 28 における血清サイトカインでは実験 1 と同様に IGF-1 の抑制（ $p=0.005$ ）を認めた（図 1 4）。TGF- $\beta$ ，PDGF-AA は群間で有意な差は認められなかった。

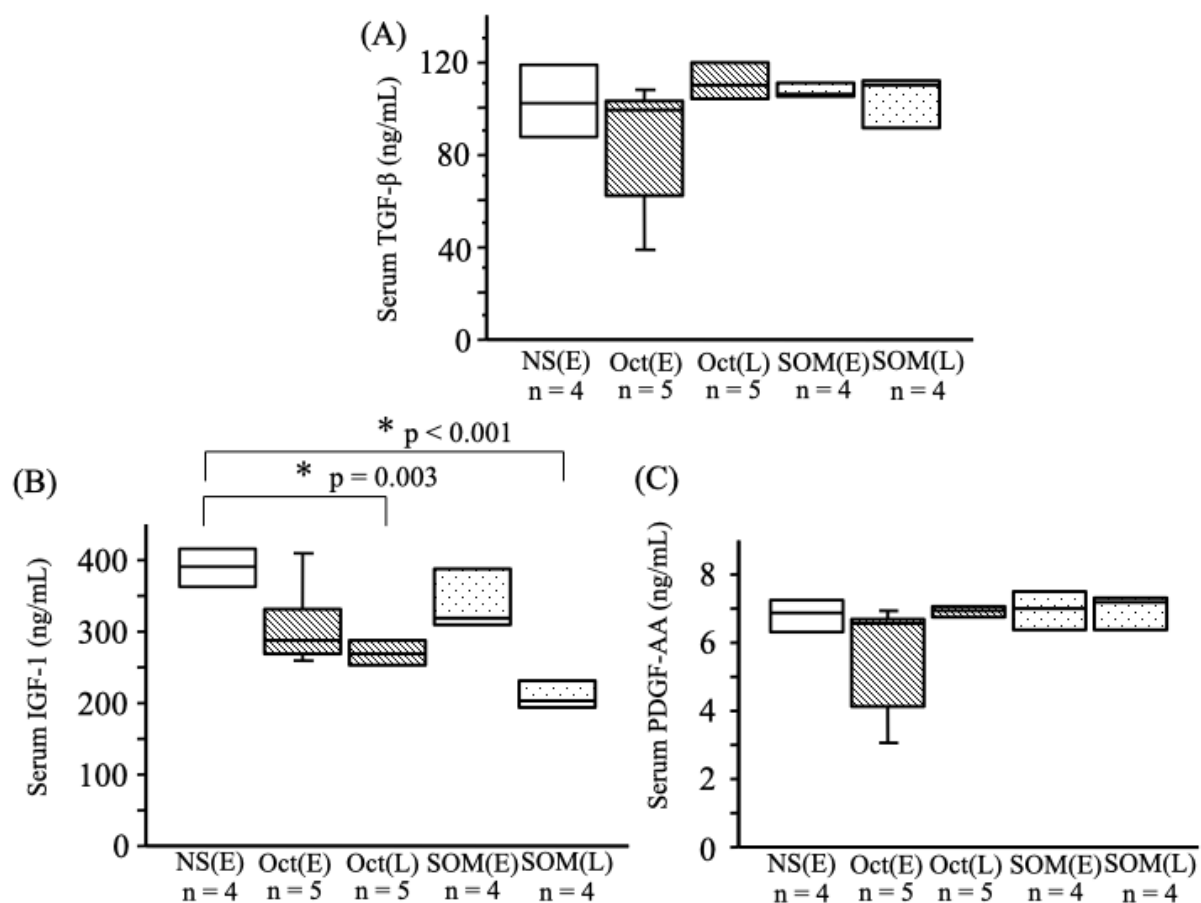


図1 4 BLM 投与 day 28 での血清サイトカイン

ソマトスタチンアナログの投与により (B) IGF-1 の抑制 ( $p=0.005$ ) が認められた (Oct(E)  $n=5$ , Oct(L)  $n=5$ , SOM(E)  $n=4$ , SOM(L)  $n=4$ , NS(E)  $n=4$ ) .

## 考 察

今回、BLM 投与による肺線維化モデルを用いて、ソマトスタチンアナログによる肺線維化の抑制効果を検討した。ソマトスタチンは 1973 年に成長ホルモン（GH）分泌抑制因子として発見された 14 個のアミノ酸からなるポリペプチドホルモンで、下垂体前葉，膵臓，消化管内分泌および消化管機能などに対して幅広い抑制作用を有する<sup>18) 28)</sup>。ソマトスタチンには共通の前駆蛋白質から切り出される SRIF-14 と SRIF-28 の 2 つの活性型があり，それぞれ 14，28 個のアミノ酸から構成される（図 15）。

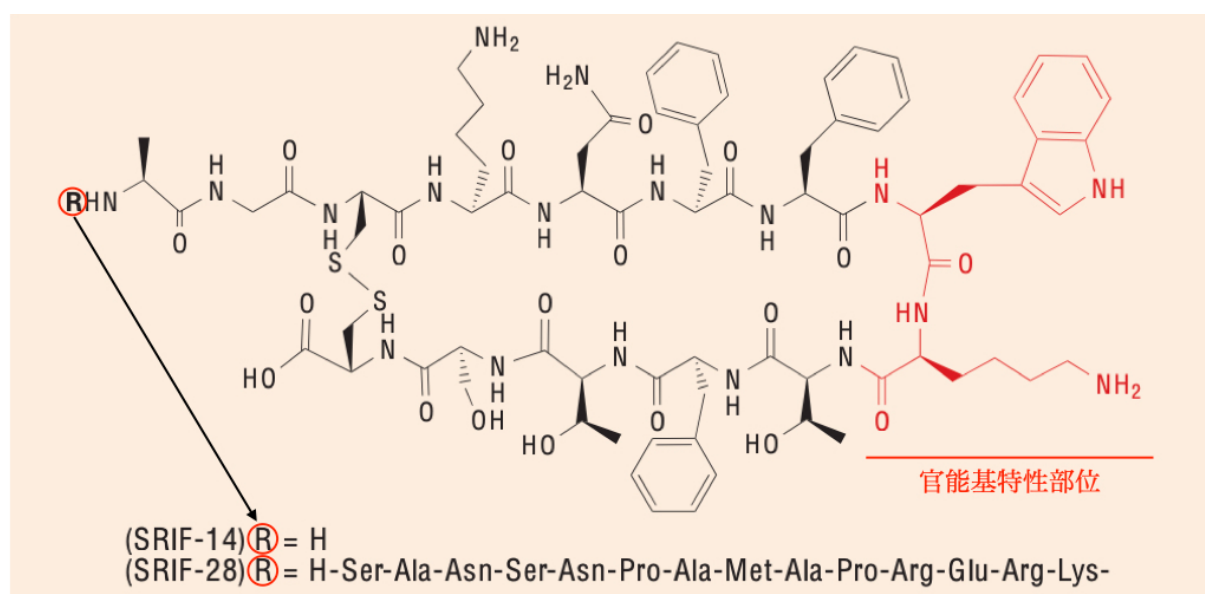


図 15 SRIF : somatotropin-release inhibiting factor (文献<sup>18)</sup>より引用改変)

SRIF は標的細胞の G 蛋白質共役受容体に結合することにより神経調節や神経伝達作用，多くの分泌過程や細胞増殖への抑制効果などを発揮する（図 16）。SRIF は幅広く内分泌（GH，インスリン，グルカゴン，ガストリン，血管作動性腸ペプチドなど），外分泌（胃酸，腸液，膵酵素）への抑制作用を示す。

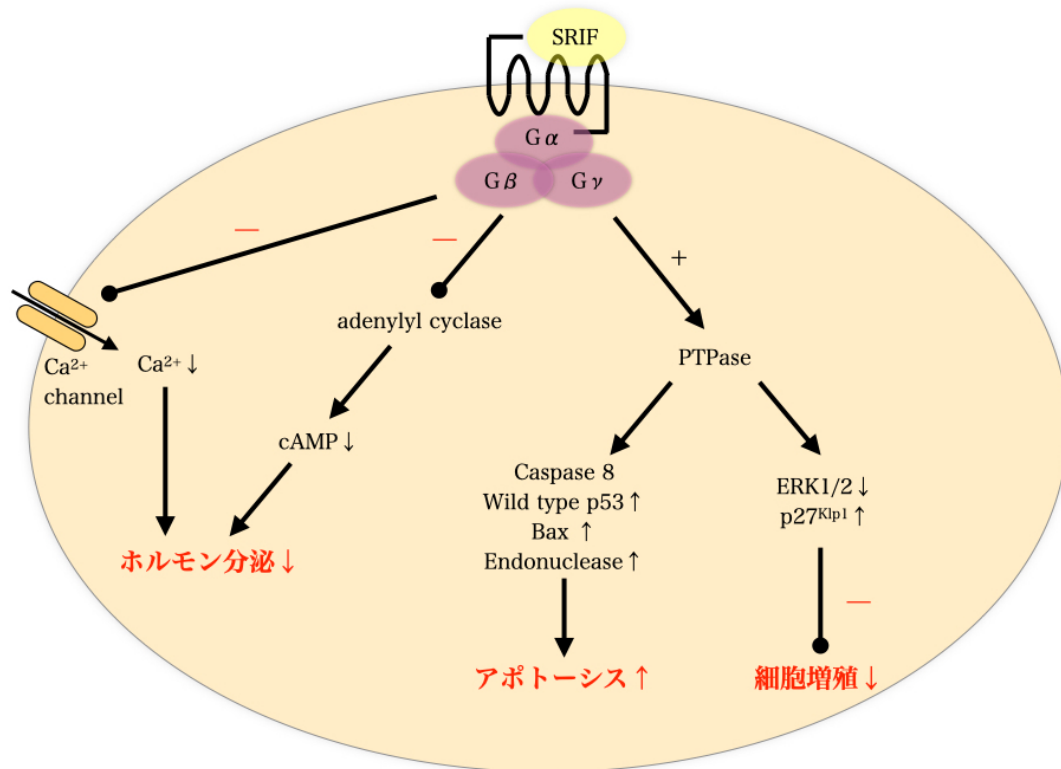


図 1 6 SRIF のホルモン分泌，アポトーシス，細胞増殖への作用（文献<sup>18)</sup>より引用  
改変）

また，TGF- $\beta$ ，IGF-1，PDGF，b-FGF など多くの増殖因子への抑制効果やアポトーシスの誘導効果などが報告されている<sup>21)-23) 29) 30)</sup>。ソマトスタチンの作用は，全身の各種臓器や下垂体腺腫などに分布する 5 種類のソマトスタチン受容体（sst1-5）を介して発現する（表 3）<sup>18)</sup>。しかしながらソマトスタチン（SRIF-14）の血漿半減期は 3 分未満と短く実際の臨床適用は困難であり，長時間作用型の合成ソマトスタチンアナログが開発され先端巨大症，消化管ホルモン産生腫瘍などの疾患に対して臨床使用されている<sup>18)</sup>。

表3 ソマトスタチン受容体 (sst) (文献<sup>18)</sup>より引用改変)

	sst1	sst2	sst3	sst4	sst5
分泌					
GH	↓	↓		↓	↓
insulin		↓			↓
glucagon		↓			
IFN- $\gamma$		↓			
胃酸		↓			
細胞増殖・apoptosis					
増殖	↓	↑↓	↓	↑↓	↓
apoptosis		↑	↑		
発現	脳, 下垂体, 膵, 胃, 肝, 腎	脳, 下垂体, 膵, リンパ球, 血管平滑筋, 胃, 腎	脳, 下垂体, 膵, Tリンパ球, 胃	脳, 膵, 胃, 肺, 胎盤	リンパ組織, 下垂体, 膵, 胃

今回の検討では、日本での臨床使用量（6  $\mu$ g/kg/日）のソマトスタチンアナログの投与にて、急性期の体重減少と気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞増加の抑制を認めた。さらに線維化期での肺の線維化や IGF-1 などの増殖因子の抑制を認めた。また、有意差は得られなかったが、炎症が主病態である前期のみ、また線維化が主病態である後期のみでの投与にても肺の線維化が抑制される傾向を認めた。今回の検討ではサンプルサイズの問題で BLM 非投与群が設定できなかったが、これまで施行してきた検討では BLM 非投与群の肺ハイドロキシプロリン量は 55-80  $\mu$ g/lung 乾重量で、BLM 投与群では投与量に依存するが 110-180  $\mu$ g/lung 乾重量程度であった<sup>27)</sup>。実験 1 での肺ハイドロキシプロリン量は BLM 投与群で 123.6  $\mu$ g/lung 乾重量、ソマトスタチンアナログ投与群で 85.9, 90.6  $\mu$ g/lung 乾重量と有意な改善を認めた。実験 2 では想定より死亡が多く結果がバラついてしまったが、BLM 投与群で

146.5  $\mu$ g/lung 乾重量, ソマトスタチンアナログ投与群で 111.6, 148.2, 103.4, 108.0  $\mu$ g/lung 乾重量と改善傾向を認めた. これらはソマトスタチンアナログによる炎症の調節作用や増殖因子の阻害作用によるものと考えられた. 同様のモデルにおいて, 高用量 (25  $\mu$ g/kg/日) のソマトスタチンアナログ投与にて急性期の炎症とその後の肺線維化の抑制を認めたとの報告<sup>19)</sup>があるが, 今回の検討では実地臨床で使用する用量においても同様の効果が得られることが明らかとなった. 高用量ソマトスタチンアナログ投与による検討では, BLM 投与により肺でのソマトスタチン受容体の発現増強が確認されており, ソマトスタチンアナログ投与による効果が得られたと報告されている<sup>19)</sup>.

今回の BLM 投与による肺線維化モデルにおいて, ソマトスタチンアナログ投与にて急性期の炎症抑制効果も認めた. ソマトスタチン受容体は炎症細胞にも発現しており (表 4)<sup>31)</sup>, より強度の肺急性炎症モデルでの効果発現も期待できるものと考えられた.

表 4 免疫系細胞でのソマトスタチン受容体の発現 (文献<sup>31)</sup>より引用改変)

Cells and tissues	Mice	Rats	Humans
<u>Lymphocytes</u>	sst2	—	sst3, sst5
Monocytes	sst4	—	sst2
<u>Macrophages</u>	sst4	—	sst2
Peripheral blood mononuclear cells	sst4	sst3, sst4	sst2
Lymphadenopathies	sst1	sst3	sst2
Thymus	sst1, sst2	sst3	sst1, sst2, sst3
Spleen	sst1, sst4	sst3	sst2, sst3

これまでに臨床的には分泌抑制効果を示さない低用量（臨床用量の 1/100 程度）にて白血球の内皮細胞への接着を阻害する効果も報告されている<sup>32)</sup>。今後、肺の線維化における白血球を主体とした炎症細胞の浸潤や内皮細胞への接着に対する効果や、肺の線維化改善に対するソマトスタチンアナログの至適用量を含めた検討が必要と考えられた。

今回の BLM 投与による肺線維化モデルにおいて、ソマトスタチンアナログ投与にて急性期の炎症と肺の線維化の抑制効果を認めた。ソマトスタチンアナログは IPF や PF-ILD の病態において、リンパ球などの細胞性炎症の抑制や IGF-1 などの増殖因子の抑制を介し線維化の進展を抑制することが期待される（図 1 7）。

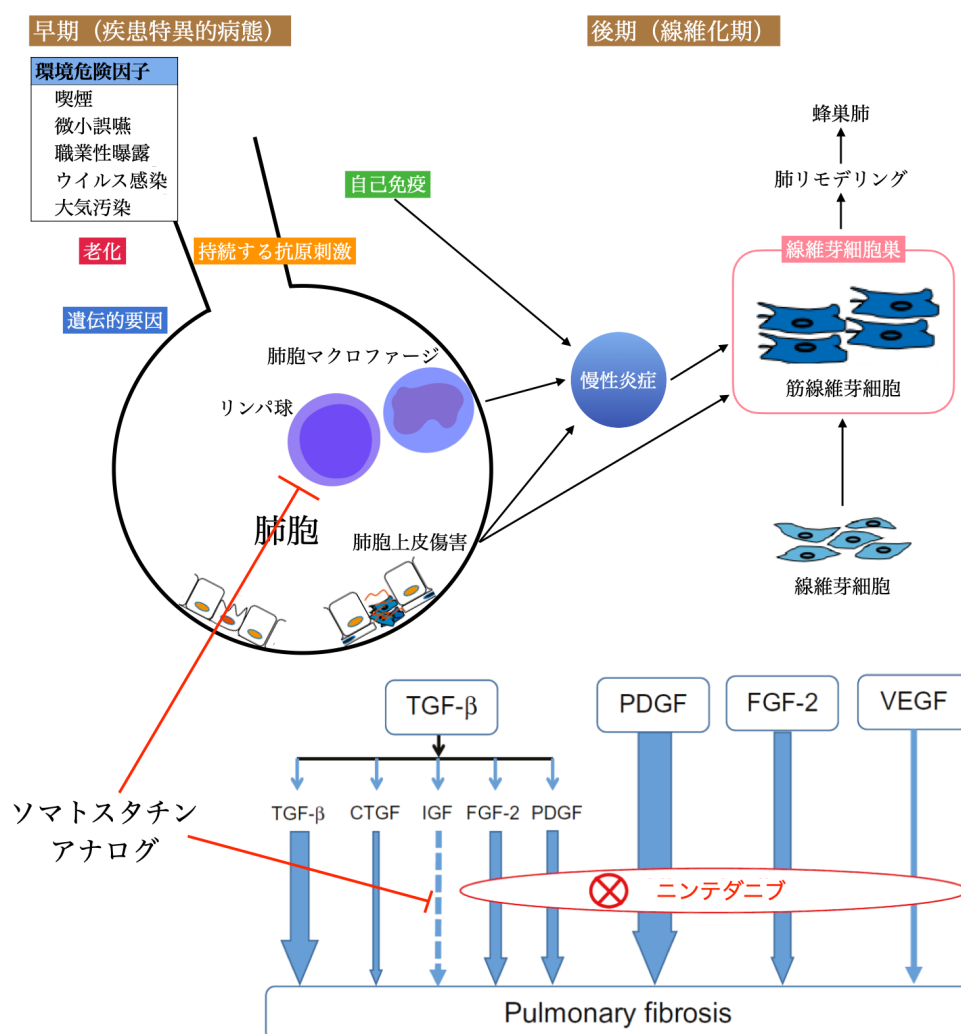


図 1 7 ソマトスタチンアナログの線維化抑制効果



ソマトスタチンアナログを利用したシンチグラフィーにて、IPF 症例における肺での集積亢進および肺機能異常や胞隔炎の程度と集積亢進の程度が相関することが報告されている<sup>17)</sup>。また、肺局所での炎症や線維化に関与すると想定されるリンパ球や線維芽細胞でのソマトスタチン受容体の発現も報告されており<sup>17) 19) 20) 31) 33)</sup>、IPF の治療にソマトスタチンアナログが有効である可能性が期待される。線維芽細胞ではソマトスタチン受容体 (sst) 2 の発現が報告されており、ソマトスタチンの線維芽細胞への作用として、アポトーシスを誘導するとの報告<sup>29)</sup>や、ERK や MAP キナーゼ経路活性化を介して増殖を調節するとの報告<sup>34)</sup>がある。これらの知見を踏まえ、IPF 症例に対するオクトレオチド投与の第二相臨床試験が施行されている<sup>35)</sup>。25 例登録のうち 17 例が 1 年間の投与を完遂でき、4 例は肺機能悪化のため中止となった。肺機能悪化群は 32%でこれまでの臨床試験における悪化群が 50%台であることと比較し有望な結果であった。悪化が軽減された群では、CT での肺胞陰影スコアの軽減傾向や試験開始時のソマトスタチンアナログの肺での取り込みが高い傾向が認められた。今回の結果より、ソマトスタチンアナログは炎症抑制を介して肺胞陰影悪化を軽減し、肺機能悪化を抑制した可能性も考えられる。

## おわりに

BLM 投与による肺線維化モデルにおいて、臨床使用量のソマトスタチンアナログの投与にて、急性期の肺局所での炎症および線維化の抑制効果を確認した初めての報告である。今後も、更なる非臨床および臨床研究が必要であるが、ソマトスタチンアナログは IPF をはじめとする進行性線維化を伴う種々の間質性肺疾患に対する新しい治療薬として期待される。

## 引用文献

1. 日本呼吸器学会 びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会（編）：特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 2022. 第4版. 南江堂. 2022
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 198(5):e44–68, 2018. doi:10.1164/rccm.201807-1255ST.
3. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 378(19):1811–1823, 2018. doi:10.1056/NEJMra1705751.
4. Fernandez IE, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 380(9842):680–688, 2012. doi:10.1016/S0140-6736(12)61144-1.
5. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 389(10082):1941–1952, 2017. doi:10.1016/S0140-6736(17)30866-8.
6. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schünemann HJ; American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic pulmonary fibrosis. An Update of the

- 2011 Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 192(2): e3–19, 2015. doi:10.1164/rccm.201506-1063ST.
7. Homma S, Bando M, Azuma A, Sakamoto S, Sugino K, Ishii Y, Izumi S, Inase N, Inoue Y, Ebina M, Ogura T, Kishi K, Kishaba T, Kido T, Gemma A, Goto Y, Sasaki S, Johkoh T, Suda T, Takahashi K, Takahashi H, Taguchi Y, Date H, Taniguchi H, Nakayama T, Nishioka Y, Hasegawa Y, Hattori N, Fukuoka J, Miyamoto A, Mukae H, Yokoyama A, Yoshino I, Watanabe K; Ministry of Health, Labour and Welfare, the Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases, and Japanese Respiratory Society. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Investig.* 56(4):268–291, 2018. doi:10.1016/j.resinv.2018.03.003.
  8. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 370(22):2071–2082, 2014. doi:10.1056/NEJMoa1402584.
  9. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Sussman R, Swigris JJ, Noble PW; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 370(22):2083–2092, 2014. doi:10.1056/NEJMoa1402582.
  10. Inomata M, Nishioka Y, Azuma A. Nintedanib: evidence for its therapeutic potential in idiopathic pulmonary fibrosis. *Core Evid.* 27(10):89–98, 2015. doi:10.2147/CE.S82905. eCollection 2015.
  11. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung disease. *N. Engl. J. Med.* 383(10):958–968, 2020. doi:10.1056/NEJMra2005230.

12. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, Inoue Y, Wachtlin D, Loaiza L, Quaresma M, Stowasser S, Richeldi L. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Resp. Res.* 6(1):e000397, 2019. doi:10.1136/bmjresp-2018-000397.
13. Dempsey TM, Sangaralingham LR, Yao X, Sanghavi D, Shah ND, Limper AH. Clinical effectiveness of antifibrotic medications for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 200(2):168-174, 2019. doi:10.1164/rccm.201902-04560C.
14. Ogura T, Azuma A, Inoue Y, Taniguchi H, Chida K, Bando M, Niimi Y, Kakutani S, Suga M, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T. All-case post-marketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Investig.* 53(5):232-241, 2015. doi:10.1016/j.resinv.2015.06.001.
15. Hughes G, Toellner H, Morris H, Leonard C, Chaudhuri N. Real world experiences: pirfenidone and nintedanib are effective and well tolerated treatments for idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Med.* 5(9):78, 2016. doi:10.3390/jcm5090078.
16. Mora AL, Rojas M, Pardo A, Selman M. Emerging therapies for idiopathic pulmonary fibrosis, a progressive age-related disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 16(11):755-772, 2017. doi:10.1038/nrd.2017.170.
17. Lebtahi R, Moreau S, Marchand-Adam S, Debray MP, Brauner M, Soler P, Marchal J, Raguin O, Gruaz-Guyon A, Reubi JC, Le Guludec D, Crestani B. Increased uptake of <sup>111</sup>In-octreotide in idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Nucl. Med.* 47(8):1281-1287, 2006.
18. Weckbecker G, Lewis I, Albert R, Schmid HA, Hoyer D, Bruns C. Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2(12):999-1017, 2003. doi:10.1038/nrd1255.

19. Borie R, Fabre A, Prost F, Marchal-Somme J, Lebtahi R, Marchand-Adam S, Aubier M, Soler P, Crestani B. Activation of somatostatin receptors attenuates pulmonary fibrosis. *Thorax*. 63(3): 251-258, 2008. doi:10.1136/thx.2007.078006.
20. ten Bokum AM, Hofland LJ, de Jong G, Bouma J, Melief MJ, Kwekkeboom DJ, Schonbrunn A, Mooy CM, Laman JD, Lamberts SW, van Hagen PM. Immunohistochemical localization of somatostatin receptor sst2A in sarcoid granulomas. *Eur. J. Clin. Invest.* 29(7):630-636, 1999. doi:10.1046/j.1365-2362.1999.00498.x.
21. Grant MB, Wargovich TJ, Ellis EA, Caballero S, Mansour M, Pepine CJ. Localization of insulin-like growth factor I and inhibition of coronary smooth muscle cell growth by somatostatin analogues in human coronary smooth muscle cells. A potential treatment for restenosis? *Circulation*. 89(4):1511-1517, 1994. doi:10.1161/01.cir.89.4.1511.
22. Xidakis C, Ljumovic D, Manousou P, Notas G, Valatas V, Kolios G, Kouroumalis E. Production of pro- and anti-fibrotic agents by rat Kupffer cells; the effect of octreotide. *Dig. Dis. Sci.* 50(5):935-941, 2005. doi:10.1007/s10620-005-2668-8.
23. Wang J, Zheng H, Hauer-Jensen M. Influence of Short-Term Octreotide Administration on Chronic Tissue Injury, Transforming Growth Factor beta (TGF-beta) Overexpression, and Collagen Accumulation in Irradiated Rat Intestine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297(1):35-42, 2001.
24. Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, Weckbecker G. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. *Eur. J. Endocrinol.* 146(5):707-716, 2002. doi:10.1530/eje.0.1460707.
25. Chaudhary NI, Schnapp A, Park JE. Pharmacologic differentiation of inflammation and fibrosis in the rat bleomycin model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 173(7):769-776, 2006. doi: 10.1164/rccm.200505-7170C.

26. Tajima S, Soda M, Bando M, Enomoto M, Yamasawa H, Ohno S, Takada T, Suzuki E, Gejyo F, Sugiyama Y. Preventive effects of edaravone, a free radical scavenger, on lipopolysaccharide-induced lung injury in mice. *Respirology*. 13(5):646–653, 2008. doi:10.1111/j.1440-1843.2008.01322.x.
27. Tajima S, Bando M, Yamasawa H, Ohno S, Moriyama H, Terada M, Takada T, Suzuki E, Gejyo F, Sugiyama Y. Preventive effect of hochu-ekki-to, a Japanese herbal medicine, on bleomycin-induced lung injury in mice. *Respirology*. 12(6):814–822, 2007. doi:10.1111/j.1440-1843.2007.01146.x.
28. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 179(4068):77–79, 1973. doi:10.1126/science.179.4068.77.
29. Guillermet-Guibert J, Saint-Laurent N, Davenne L, Rochaix P, Cuvillier O, Culler MD, Pradayrol L, Buscail L, Susini C, Bousquet C. Novel synergistic mechanism for sst2 somatostatin and TNFalpha receptors to induce apoptosis: crosstalk between NF-kappaB and JNK pathways. *Cell Death Differ*. 14(2):197–208, 2007. doi:10.1038/sj.cdd.4401939.
30. Teijeiro R, Rios R, Costoya JA, Castro R, Bello JL, Devesa J, Arce VM. Activation of human somatostatin receptor 2 promotes apoptosis through a mechanism that is independent from induction of p53. *Cell Physiol Biochem*. 12(1):31–38, 2002. doi:10.1159/000047824.
31. Ferone D, Lombardi G, Colao A. [Somatostatin receptors in immune system cells]. *Minerva Endocrinol*. 26(3):165–173, 2001.
32. Schieman JM, Tillner A, Pohl T, Oldenburg A, Angermüller S, Görlach E, Engel G, Usadel KH, Kusterer K. Reduction of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastric injury and leucocyte endothelial adhesion by octreotide. *Gut*. 40(6):720–725, 1997. doi:10.1136/gut.40.6.720.

33. Duet M, Lioté F. Somatostatin and somatostatin analog scintigraphy: any benefits for rheumatology patients? *Joint Bone Spine*. 71(6):530–535, 2004. doi:10.1016/j.jbspin.2004.02.006.
34. Lahlou H, Saint-Laurent N, Estève JP, Eychène A, Pradayrol L, Pyronnet S, Susini C. sst2 Somatostatin receptor inhibits cell proliferation through Ras-, Rap1-, and B-Raf-dependent ERK2 activation. *J. Biol. Chem*. 278(41):39356–39371, 2003. doi:10.1074/jbc.M304524200.
35. Crestani B, Chapron J, Wallaert B, Bergot E, Delaval P, Israel-Biet D, Lacronique J, Monnet I, Reynaud-Gaubert M, Tazi A, Lebtahi R, Debray MP, Brauner M, Dehoux M, Dornic Q, Aubier M, Mentré F, Duval X. Octreotide treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a proof-of-concept study. *Eur. Respir. J.* 39(3):772–775, 2012. doi:10.1183/09031936.00113011.