

氏 名	ほその たつや 細野 達也
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 839 号
学位授与年月日	令和 4 年 12 月 19 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	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 審 査 委 員	(委員長) 教 授 山 口 泰 弘 (委 員) 教 授 小宮根 真 弓 准教授 白 石 学

論文内容の要旨

1 研究目的

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。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 IIPs の一亜型で、肺の線維化を来す難治性の進行性疾患である。IPF の原因は不明であるが、種々の外的あるい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。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。また、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 では抗線維化薬の効果が示されているがその有効性は充分とはいえない。肺線維化の進行には肺間質での炎症の持続や TGF- β などの増殖因子の関与が想定されている。

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種々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。

そこで今回、肺の進行性線維化の病態解明および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) 肺線維化モデルにおけるソマトスタチンアナログの作用について検討した。

2 研究方法

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。実験 1 では BLM 投与早期 (day 3) における気管支肺胞洗浄液での炎症の評価と day 28 における肺の線維化を評価した。実験 2 では 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。また、採取した血清と気管支肺胞洗浄液にてサイトカインを測定した。

3 研究成果

実験 1 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 における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、リンパ球数の有意な増加抑制と好中球数の増加抑制傾向を認めた。day 3 における気管支肺胞洗浄液中のサイトカイン測定では IGF-1 の抑制を認めたが、血清サイトカインでは有意な差は確認できなかった。ソマトスタチンアナログ投与群では、day 28 における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。day 28 における血清サイトカイン測定では IGF-1 の抑制を認めた。

実験 2 では、day 28 における肺ハイドロキシプロリン量増加が生食群と比べ有意差は得られなかったが前期、後期投与ともに増加抑制傾向を認めた。day 28 における血清サイトカイン測定では、実験 1 と同様に IGF-1 の抑制を認めた。

4 考察

ソマトスタチンは成長ホルモン (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効果を有する。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 2 つの活性型 (somatotropin-release inhibiting factor : SRIF-14、SRIF-28) があり、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。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。また、TGF- β 、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。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。今回の検討では、日本での臨床使用量 (6 μ 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。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、ソマトスタチン受容体は炎症細胞にも発現しており、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。また、ソマトスタチンアナログは IPF や PF-ILD の病態において、リンパ球などによ

る細胞性炎症を抑制するとともに、IGF-1 などの増殖因子の抑制を介し線維化進展を阻害する可能性も考えられる。

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。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、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。ソマトスタチンの線維芽細胞への作用としては、アポトーシスを誘導するとの報告や、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。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。

5 結論

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。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。

論文審査の結果の要旨

本論文では、ブレオマイシン (BLM) 肺線維化マウスモデルにおいて、ソマトスタチンアナログ (オクトレオチド・SOM230) による炎症細胞集積の抑制と線維化の抑制が示された。肺線維症に対して、臨床使用量のオクトレオチドの効果を *in vivo* で明らかにした初めての研究である。今後の臨床応用の基礎となる知見として英文雑誌にも採択されており、学位論文にふさわしい内容と評価した。

以上により、本論文は本学学位論文として合格と判定する。

試問の結果の要旨

実験デザインとその解析、考察はおおむね妥当であったが、本研究の結果をより正しく解釈するために、ブレオマイシン非投与マウスと比較したブレオマイシン肺線維化モデルマウスに関

する先行研究のデータを追記するように指導した。その他の軽微な指導も含めて、論文は適切に修正された。

以上により、本論文は本学学位論文として合格と判定する。