

3 肺線維化の機序とその制御

大阪大学大学院分子病態内科学講座

林 清二，森下 裕，新井 徹

特発性肺線維症やじん肺症などの肺線維症では、さまざまなサイトカインの肺内過剰発現が見られる。われわれは生体内遺伝子導入によってサイトカインを実験動物肺で発現させ、その病理学的変化を検討してきた。HVJ-リポゾーム法はリポゾーム表面にHVJ（センダイウイルス；hemagglutinating virus of Japan）のタンパクを表出させ細胞融合活性を付与し、気道肺胞上皮細胞などの非増殖性細胞への遺伝子およびタンパクの導入が可能な方法である。この方法を用いてラット肺に tumor necrosis factor (TNF)- α 遺伝子を導入すると胞隔炎が惹起され、transforming growth factor (TGF)- β あるいは platelet-derived growth factor (PDGF) 遺伝子導入では著明な線維化が誘導された。PDGF とその受容体の結合を阻止することを期待してプレオマイシン肺傷害モデルマウスに可溶性 PDGF 受容体遺

伝子を導入したところ、その病変が抑制されることを見出した。さらに肺線維化抑制作用をもつ物質をスクリーニングした過程でわれわれは抗炎症性サイトカイン interleukin (IL)-10 の有効性を見出した。HVJ-リポゾーム法で C57 BL/6 マウス腹腔内にヒト IL-10 遺伝子を発現させたところ、導入翌日から血清中に同タンパクが検出された。IL-10 遺伝子導入3日後にプレオマイシンを気管内投与し、肺への好中球集積とハイドロキシプロリン量を検討したところ、いずれも IL-10 遺伝子導入により抑制された。IL-10 は気管支肺胞洗浄液細胞中の TNF- α mRNA 発現を低下させ、TGF- β による線維芽細胞の I 型コラーゲン遺伝子発現を試験管内で抑制した。IL-10 遺伝子導入による TNF- α および TGF- β の活性の抑制は線維化の制御に有効な方策となることが示唆された。