

学位授与番号	甲第1561号
学位授与年月日	平成15年3月25日
氏名	濱口 儒人
学位論文題目	Intercellular Adhesion Molecule-1 and L-Selectin Regulate Bleomycin-Induced Lung Fibrosis (ICAM-1と L-Selectin はブレオマイシン誘発肺臓炎を制御する)
論文審査委員	主査 教授 中尾 眞二 副査 教授 中沼 安二 教授 向田 直史

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

ブレオマイシン誘発肺臓炎モデルでは、ブレオマイシン投与1週後に炎症細胞浸潤が生じ、2週後に線維化が形成される。一方、細胞接着分子であるL-セレクチンとICAM-1は、白血球が血管外へ浸潤する際に重要な役割を果たしている。そこで、L-セレクチン、ICAM-1を欠損したマウスを用いてブレオマイシン誘発肺臓炎モデルを作成し、肺の線維化におけるこれら接着分子の役割について検討した。野生型マウス、L-セレクチン欠損マウス、ICAM-1欠損マウスおよび両者の欠損マウスにブレオマイシンを経気管支的に投与した。線維化は投与16日後における肺の組織標本とヒドロキシプロリン量で評価した。炎症細胞浸潤は、投与2、4、8、12、16日後に気管支肺胞洗浄液(BAL)を採取し検討した。また、投与8日後の肺組織におけるサイトカインの発現をRT-PCR法により検討した。

L-セレクチンおよびICAM-1欠損マウスでは、ブレオマイシン投与16日後の肺線維化は野生型マウスに比べて減少しており、両者の欠損マウスでは線維化はほぼ完全に抑制されていた。L-セレクチン、ICAM-1欠損マウスおよび両者の欠損マウスでは、投与8日後のBAL中の総細胞数、特に好中球分画が減少しており、これらは肺線維化の程度と相関していた。リンパ球・単球には一定の傾向はみられなかった。したがって、投与16日後の線維化には、投与8日後の総細胞数、特に好中球の浸潤が最も関与していると考えられた。投与8日後の肺組織におけるサイトカインの発現は、L-セレクチン、ICAM-1欠損マウスでは野生型マウスに比べてTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$ 1の発現が減少しており、両者の欠損マウスでは更に減少が高度であった。IL-6の発現はL-セレクチン、ICAM-1欠損マウスと野生型マウスの間に差は認めなかったが、両者の欠損マウスでは減少していた。したがって、L-セレクチンとICAM-1は時に協調して、時には個別にサイトカインの産生を調整することにより線維化に関与していると考えられた。

本研究は、ブレオマイシン誘発肺臓炎モデルにおいて、ブレオマイシンがL-セレクチンとICAM-1を介して白血球の肺組織への浸潤を刺激し、その結果種々のサイトカイン産生を亢進させることによって肺の線維化を促していることを初めて示したものであり、学位に値する重要な研究と評価された。