



## CD109 attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting TGF- $\beta$ signaling

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2024-03-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 直井, 兵伍 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/0002000120">http://hdl.handle.net/10271/0002000120</a>

## 論文審査の結果の要旨

線維化において中心的な役割を担う Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) の制御は、肺線維症の有望な治療戦略として期待されているが、十分な効果を示せてはいない。そこで、申請者らは TGF- $\beta$  シグナルを負に制御する CD109 の肺線維症における新規治療標的候補としての可能性について検討した。本研究は、浜松医科大学動物実験委員会(2017042)と組み換え DNA 実験安全委員会(29-20)の承認を得て行われた。

野生型マウス、CD109 トランスジェニック (*CD109-Tg*) マウス、CD109 ノックアウト (*CD109<sup>-/-</sup>*) マウスに経気道的にブレオマイシンを投与し、肺線維症を作製した。野生型マウスと比較して、*CD109-Tg* マウスの肺線維化が減弱し、肺のコンプライアンスが保たれ、生存率が高かった (すべて  $P<0.05$ )。 *CD109-Tg* マウスでは、野生型マウスと比較して、肺線維芽細胞数および筋線維芽細胞数が減少し、 $\alpha$ SMA (筋線維芽細胞のマーカー) と p-Smad2 のタンパク発現量は減少していた (すべて  $P<0.05$ )。一方、野生型マウスと *CD109<sup>-/-</sup>* マウスとの間ではすべてのパラメーターに有意差は見られなかった。 *In vitro* 実験では、リコンビナント CD109 タンパク質 (rm-CD109) を TGF- $\beta$  レポーター遺伝子が挿入された HEK293 細胞に投与すると、TGF- $\beta$  シグナルの活性化により産生される分泌型アルカリホスファターゼ発現量は低下し、rm-CD109 が TGF- $\beta$  シグナルを抑制することが確認された。 *In vivo* 実験では、rm-CD109 を経鼻的に投与されたブレオマイシン投与マウスでは、コントロールと比較して、有意に生存率が高く、体重減少が軽減し、肺のコンプライアンスが保たれ、肺の線維化が減弱していた (すべて  $P<0.05$ )。以上の結果から、CD109 は TGF- $\beta$  シグナルを阻害することにより、肺線維芽細胞をコラーゲン産生能の高い筋線維芽細胞への形質転換を抑制することで、肺線維化を抑制することが示された。

審査委員会では、CD109 の制御が特発性肺線維症をはじめとした肺線維症を来す疾患に対する、有望な新規治療標的となりえることを示したことを高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	岩下 寿秀		
	副査	杉本 健	副査	永田 年