



LTBP2 is secreted from lung myofibroblasts and is a potential biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-11-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 榎本, 泰典 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003441

論文審査の結果の要旨

特発性肺線維症(IPF: idiopathic pulmonary fibrosis)における線維化機序として、線維芽細胞から α -smooth muscle actin (α SMA)陽性の筋線維芽細胞への分化が重要であるとされている。しかしこのプロセスを反映した臨床的に有用な IPF のバイオマーカーはない。そこで申請者はこのバイオマーカーの探索を試みた。

まずマウスのブレオマイシン誘導性肺線維症モデルを用い、候補マーカーを選出した。次にフローサイトメトリーにて、モデルマウスの肺から筋線維芽細胞を単離し、併行して未処置マウス肺から定常状態の線維芽細胞もコントロールとして単離した。両細胞群のマイクロアレイのデータを解析し、*Acta2*(α SMA 遺伝子)とシグナル比が近似する遺伝子を探索した。次にヒトの細胞・組織における候補マーカーの再現性を確認した。最終的に、IPF 患者の保存血清を用いて、IPF 診断時での同タンパク質の血中濃度を測定し、臨床情報との関連を後方視的に検証した。

マウス肺線維症での網羅的遺伝子発現を検討したところ、肺の筋線維芽細胞に高発現する遺伝子 *Ltbp2* を同定した。*In vitro* でヒト肺の線維芽細胞に TGF- β 1 を添加し筋線維芽細胞へ分化させたところ、*Acta2* の遺伝子発現上昇に伴い *Ltbp2* 発現が上昇し、また細胞外に分泌する LTBP2 タンパク質の量が増加した。マウス線維化肺及びヒト IPF 肺の免疫染色では共に、線維化した間質及び一部の筋線維芽細胞において LTBP2 が陽性であった。IPF 患者の血清 LTBP2 濃度は健常者と比較して有意に高く、また予後不良例ほど高値を示した。以上の結果より、LTBP2 は、線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化プロセスを反映した IPF の新規バイオマーカーとなり得ると考えられた。

本研究は、マウスモデルから得られた知見を、ヒトにおける研究に発展させ臨床知見に結びつけている。この研究の成果は、IPF のさらなる病態解明や日常診療に寄与し得るものとする。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 戸倉 新樹

副査 峯田 周幸

副査 小川 法良