



Metformin reduces pleural fibroelastosis by inhibition of extracellular matrix production induced by CD90-positive myofibroblasts

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 青島, 洋一郎 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004104

論文審査の結果の要旨

臓器線維症は、線維芽細胞や筋線維芽細胞が細胞外マトリックス (ECM) タンパク質を過剰に産生し、臓器の機能が障害されている状態であり、肺、肝臓、腎臓などで認められる。胸膜線維症疾患の一つである上葉優位型肺線維症 (PPFE) は、予後が悪く有効な治療法は確立されていない。本研究では、糖尿病治療薬であるメトホルミンの抗線維化作用に着目し、抗胸膜線維化作用を検討した。なお、本研究は、浜松医科大学の倫理委員会の承認を得て行われた。

C57BL/6 マウスにブレオマイシンとカーボンを胸腔内共投与し、肺に線維化胸膜モデルを作製した。蛍光活性化セルソーティングおよびマウス肺組織を用いた蛍光免疫染色によって、胸膜筋線維芽細胞に特異的な細胞表面マーカーとして CD90 を同定した。次に、メトホルミンの抗胸膜線維化作用を検討するため、メトホルミンをブレオマイシン・カーボン投与後 10 日目から 21 日目まで隔日でマウス腹腔内に投与し、メトホルミン投与群ではマウス線維性胸膜の肥厚、I 型およびⅢ型コラーゲン線維の沈着、フィブロネクチン 1 およびエラスチンの発現、弾性線維の沈着が有意に減少したことを確認した。培養されたマウス CD90 陽性胸膜筋線維芽細胞においても、メトホルミンは I 型コラーゲン $\alpha 1$ とエラスチンの発現を有意に抑制した。また、TGF β 1 刺激で中皮間葉転換させたヒト胸膜中皮細胞培養株 (MET-5A) において、メトホルミンは ECM 関連遺伝子の発現を減少させ、中皮間葉転換を抑制することを示した。

審査委員会では、胸膜筋線維芽細胞特異的マーカーとして CD90 を同定した点、ならびにメトホルミンが PPFE を含むヒト胸膜線維症に対しても有望な治療薬となる可能性があることを示した点を高く評価した。

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 三澤 清

副査 杉本 健

副査 小川 法良