

## (様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

矢富 正清 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

## 題 目

17(R)-resolvin D1 ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice  
(ブレオマイシン誘発マウス肺線維症に17(R)-ResolvinD1が及ぼす改善効果に関する研究)  
Physiological Reports, 3 : e12628 (2015)

Masakiyo Yatomi, Takeshi Hisada, Tamotsu Ishizuka, Yasuhiko Koga, Akihiro Ono,  
Yosuke Kamide, Kaori Seki, Haruka Aoki-Saito, Hiroaki Tsurumaki, Noriaki Sunaga,  
Kyoichi Kaira, Kunio Dobashi, Masanobu Yamada & Fumikazu Okajima

## 論文の要旨及び判定理由

特発性肺線維症 (IPF) は予後不良の進行性かつ難治性呼吸器疾患であり、早急な病態解明、治療対策が求められている。IPFの主な病態の一つに肺胞や間質の慢性炎症があり、その修復の過程で線維化メディエーターの不均衡が生じて過剰な細胞外基質 (ECM) 蓄積による線維化が惹起されるといわれている。ResolvinD1 (RvD1) は不飽和脂肪酸 DHA (docosahexaenoic acid) 由来の抗炎症性脂質メディエーターであり、生体内の炎症反応を速やかに収束する特性をもつ。17(R)-RvD1はRvD1のアスピリン誘導エピマーであり、RvD1と同等の炎症収束生理活性を保ちつつ、安定性にも優れている。近年、RvD1をリガンドとする受容体としてヒト好中球にG蛋白共役型受容体 (ALX/FPR2) が同定され、RvD1の作用機序の解明も進んでいる。本研究において、申請者は間質性肺炎の病態モデルとして作成したブレオマイシン (BLM) 持続皮下注肺線維症マウスを用い、RvD1を急性炎症期に投与するプロトコール 1と線維化形成期に投与するプロトコール 2とに分けて実験をデザインし抗炎症及び線維化形成抑制作用が検証した。

(1) プロトコール 1の実験では、day14でBLM/RvD1群において、BLM/vehicle群と比較して、BALF中の好中球数の有意な減少を認め、肺線維形成に関与するIL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$ 1、CTGFの遺伝子発現量の有意な減少も認めた。またday28で、BLM/RvD1群でBALF中の好中球数、マクロファージ数の有意な減少を認め、ECM形成に関係するtype I collagenの遺伝子発現量及びヒドロキシプロリン含有量の有意な低下、CTでBLMによる肺野の高吸収領域の改善、肺組織標本における胞隔炎やECM沈着の改善が確認された。また、RvD1受容体であるALX/FPR2のアンタゴニストはRvD1による好中球やマクロファージ集積の低下応答を阻害した。このように、RvD1は炎症収束促進及び線維化形成抑制作用を発揮することが示唆された。

(2) 線維化形成期にRvD1を投与するプロトコール 2の実験でも、CTでの高吸収領域の改善及び肺組織中のコラーゲン含有量、胞隔炎、ECM沈着の改善が確認された。また、肺組織中のMMP-9、TIMP-1の遺伝子発現量を測定したところ、BLM投与によって低下したMMP-9がRvD1投与によって有意に回復し、MMP-9の阻害酵素であるTIMP-1はRvD1投与によって低下傾向となることが確認された。このように、RvD1はMMP-9産生を増加しECM分解を促進することによって、すでに形成された線維化を改善する可能性が示唆された。

このように、本研究は17(R)-RvD1の抗炎症作用及び線維化改善作用の潜在能力の高さを示し、今後の肺線維症の治療応用に貢献するものと認められ、博士 (医学) の学位に値するものと判定した。

（平成28年2月10日）

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）  
病理診断学分野 担任 小山 徹也 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
小児科学分野 担任 荒川 浩一 印

副査 群馬大学教授（生体調節研究所）  
遺伝子情報分野 担任 山下 孝之 印