

## 審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1300 号	氏名	南野 高志
審査担当者	主査	鳥村 拓司 (前)	
	副主査	深井 圭 (印)	
	副主査	清口 充志 (前)	
主論文題目： Elevation of pulmonary CD163 <sup>+</sup> and CD204 <sup>+</sup> macrophages is associated with the clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis patients (特発性肺線維症患者の臨床経過に CD163、CD204 陽性マクロファージの増加が関与している)			

### 審査結果の要旨 (意見)

特発性肺線維症は肺の線維化の進展により、呼吸不全をきたし死に至る予後不良な疾患である。本疾患に対する新規治療薬の開発を行う上でも線維化の機序解明は重要な課題である。本研究は特発性肺線維症 14 例、特発性肺線維症急性増悪例 9 例、間質性肺炎 8 例の肺組織と末梢血を用いて M2 マクロファージの程度や TGF- $\beta$ 1 の産生を検討したものである。全マクロファージ(CD68<sup>+</sup>)数, M2 マクロファージ(CD163<sup>+</sup>, CD204<sup>+</sup>)数, CD163<sup>+</sup>/CD68<sup>+</sup>, CD204<sup>+</sup>/CD68<sup>+</sup>は対照群に比べて増加しており、特に急性増悪例では、CD68<sup>+</sup>, CD163<sup>+</sup>, CD163<sup>+</sup>/CD68<sup>+</sup>は、さらに増加していた。また、CD163<sup>+</sup>/CD68<sup>+</sup>, CD204<sup>+</sup>/CD68<sup>+</sup>の増加例は予後不良であり、急性増悪までの期間が短かった。また、M2 マクロファージは TGF- $\beta$ 1 を産生していた。以上の結果から、筆者は M2 マクロファージの不活化と TGF- $\beta$ 1 産生の抑制が特発性肺線維症の治療に重要であると結論づけている。審査に当たり、今後の展開、また研究内容に対する質問にも著者からの確かな回答が得られた。よって、この論文は十分に学位に値するものと考えられた。

### 論文要旨

M2 様マクロファージは特発性肺線維症(以下 IPF)の肺組織における線維化形成に関与していると考えられている。我々は M2 様マクロファージが IPF の増悪に貢献し、予後や急性増悪発症の予測バイオマーカーとなり得ることを証明するため、M2 様マクロファージマーカー；CD163、CD204 陽性細胞の浸潤の程度が IPF 患者の肺組織において、コントロール群である肺癌切除症例の非癌部肺組織と比較し、増加しており、その程度が生存期間および無急性増悪期間と相関があることを証明した。

M2 様マクロファージと線維化に関与している TGF- $\beta$ 1 の関連を評価するため、RNA scope®による TGF- $\beta$ 1 の mRNA のハイブリダイゼーションを行い、同一切片の CD163 陽性細胞と比較したところ、TGF- $\beta$ 1 の増幅が確認された細胞と CD163 陽性細胞の一致を認めた。

さらに同意が得られたヘルシーボランティア由来の末梢血単核細胞を分化培養し、IL-6 や IL-10 により M2 様マクロファージへ分化させた。その培養上清中の TGF- $\beta$ 1 濃度を評価したところ、コントロール群よりも濃度上昇を認めた。

M2 様マクロファージマーカーである CD204 の発現は現在第 2 相試験が実施されているペントラキシン 2 により抑制されたことから、M2 様マクロファージが IPF の新規治療薬のターゲットとなることが考えられる。