

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1589 号	氏名	香川耕造
審査委員	主査 滝沢宏光 副査 安友康二 副査 池田康将		

題目 The lymphocyte-specific protein tyrosine kinase-specific inhibitor A-770041 attenuates lung fibrosis via the suppression of TGF- β production in regulatory T-cells

(リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ特異的阻害剤 A-770041 は、制御性 T 細胞における TGF- β 産生の抑制を介して肺線維症の進行を抑制する。)

著者 Kozo Kagawa, Seidai Sato, Kazuya Koyama, Takeshi Imakura, Kojin Murakami, Yuya Yamashita, Nobuhito Naito, Hirohisa Ogawa, Hiroshi Kawano, Yasuhiko Nishioka

2022 年 10 月 27 日発行 PLOS ONE 第 17 巻第 10 号に発表済
Article number: e0275987

DOI : 10.1371/journal.pone.0275987

(主任教授 西岡安彦)

要旨 特発性肺線維症は、進行性の呼吸機能低下を特徴とする予後不良な線維性疾患である。特発性肺線維症の治療薬として上市されているニンテダニブは複数の成長因子受容体を主な標的とする低分子チロシンキナーゼ阻害薬であるが、リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ (Lck) に対しても阻害効果を有している。Lck は T 細胞受容体からのシグナル伝達に関わる分子であることから、ニンテダニブの抗線維化作用の一端が Lck 阻害による T 細胞の活動抑制に起因している可能性が示唆される。

そこで申請者らは、選択的 Lck 阻害剤 A-770041 を用いて、Lck 阻害の肺線維症治療における意義について検討を行った。得られた知見は以下の通りである。

- 1) A-770041 はマウス CD4⁺ T 細胞における Lck のリン酸化を阻害した。
- 2) ブレオマイシン (BLM) 誘発肺線維症モデルマウスに対し、A-770041 を第 0~10 日目 (前半投与群)、第 11~20 日目 (後半投与群)、第 0~20 日目 (全期間投与群) に分けて連日投与したところ、前半投与群と全期間投与群で抗線維化効果が示された。
- 3) BLM 誘発肺線維症モデルマウスの気管支肺胞洗浄液中のリンパ球の割合は第 14 日目を最大として増加し、TGF-β⁺ CD4⁺ T 細胞の割合は第 7 日目より増加していた。
- 4) BLM 誘発肺線維症モデルマウスに対する A-770041 の投与により、肺組織中の TGF-β⁺ CD4⁺ T 細胞の割合と気管支肺胞洗浄液中の TGF-β 濃度が減少した。
- 5) BLM 誘発肺線維症モデルマウスに対するニンテダニブ及び A-770041 の投与は、肺組織中の制御性 T 細胞 (Treg) の割合には影響しなかったが、TGF-β⁺ Treg の割合を減少させた。
- 6) マウスより単離した Treg において、A-770041 は *Tgfb* mRNA 発現レベルと培養上清中の TGF-β 濃度を低下させた。

以上の結果から Lck 阻害は Treg の TGF-β 産生を阻害することで肺線維症の進行抑制に寄与する可能性が示唆された。

本研究は、ニンテダニブの新たな抗線維化作用を明らかにするとともに、肺線維症の治療標的としての Lck の重要性を示しており、今後の特発性肺線維症の治療薬開発における臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。