

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	武 井 裕 史
主 論 文 題 名 Aryl hydrocarbon receptor signals attenuate lung fibrosis in the bleomycin-induced mouse model for pulmonary fibrosis through increase of regulatory T cells (芳香族炭化水素受容体のシグナルは制御性T細胞増加を介してブレオマイシン肺線維症モデルの肺線維化を抑制する)				
(内 容 の 要 旨) 間質性肺疾患は膠原病における重篤な合併症である。遺伝、環境要因によって引き起こされた免疫異常が炎症を惹起し結果的に肺の線維化を来すと考えられているが、その正確な機序はわかっていない。近年の報告から、芳香族炭化水素受容体 (Aryl hydrocarbon receptor: AhR) はトリプトファン代謝物といった多様なリガンドにより活性化され過剰な免疫応答や自己免疫疾患に関わることが示唆されている。そこで、ブレオマイシン (Bleomycin: BLM) 肺線維症モデルマウスを用いてAhRのシグナルが肺の線維化、免疫機能に与える影響を検討した。C57BL/6Jc1マウスにBLMを経気道的に投与し、BLM投与日、投与後1日、投与後2日に自然界に存在するAhRリガンドの1つ5,11-ジヒドロインドロ[3,2-b]カルバゾール-6-カルボン酸 (5,11-dihydroindolo[3,2-b]carbazole-6-carboxaldehyde: FICZ) もしくはvehicleを腹腔内投与した。マウスを3週後にサクリフェイスし、Ashcroftスコアによる組織学的な線維化の評価、可溶性コラーゲン量をSircolアッセイで評価した。 その結果Ashcroftスコアも可溶性コラーゲン量もVehicle群と比してFICZ投与群で有意に改善し、生存率も高かった。さらに1週後の時点で肺に浸潤した免疫細胞の解析をフローサイトメトリーで行うと、FICZ群でCD4 ⁺ Foxp3 ⁺ 制御性T細胞 (regulatory T cells: Tregs) の増加とCD4 ⁺ IFN γ ⁺ T細胞、 $\gamma\delta$ ⁺ IL-17A ⁺ T細胞の減少を認めた。 一方で、肺内のT細胞、B細胞、NK細胞の総数はFICZ投与の影響を受けなかった。AhRシグナルはTregの増加と炎症性のT細胞サブセットの減少によってBLM肺線維症モデルマウスの肺の線維化を抑制していることが示唆された。AhRシグナル経路は膠原病に合併した間質性肺疾患の治療標的として有用な可能性がある。				