

【要約】

Functional roles of CD26/DPP4 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis

(ブレオマイシン誘導肺線維症における CD26/DPP4 の役割)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：鈴木 拓児 教授)

小柳 悠

【背景】

間質性肺炎は、肺胞隔壁といった間質における炎症および線維化をきたし、しばしば進行性の呼吸不全を呈する予後不良な呼吸器疾患である。肺線維症の病態形成には、線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化や、内皮間葉転換（Endothelial-mesenchymal transition: EndMT）などの機序があるとされている。CD26/dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) は、酵素活性を有する膜型/可溶性タンパクであり、全身の臓器に広く分布し、多面的作用を有することが知られている。CD26/DPP4 阻害薬は 2 型糖尿病の治療薬として確立しているが、同薬が抗腫瘍効果、抗炎症作用に加え、肺線維化抑制作用を有することも示されている。近年、肺線維症モデルマウスにおいて、*Cd26/Dpp4* knock-out (*Dpp4* KO)による肺線維化抑制も報告され、CD26/DPP4 と線維化との関連が示唆されている。しかし肺線維化における CD26/DPP4 の役割についてはいまだ不明な点が多い。

【目的】

肺線維化における CD26/DPP4 の役割を、線維芽細胞の活性や EndMT に着目して明らかにする。

【方法】

in vivo では 8-10 週齢の *Dpp4* KO および野生型 (Wild type: WT) マウスを用いて、ブレオマイシン誘導肺線維症モデルを作製し、病理組織学的評価および肺組織のコラーゲン定量により、線維化の比較を行った。線維化の程度の違いを把握し、マウス肺のフローサイトメトリー解析を行い肺構成細胞の比較を行った。その上で in vitro ではヒト肺線維芽細胞 (Human lung fibroblast: HLF) の培養実験を用いて、線維化機序への CD26/DPP4 ノックダウンの影響について評価を行った。

【結果・考察】

Dpp4 KO マウスの肺は、WT マウスの肺と比較して、組織学的に肺線維化が軽度であり (Ashcroft scale: WT 5.16 ± 0.14 vs KO 3.98 ± 0.16 , $p < 0.001$)、肺組織におけるコラーゲン量も少なかった (WT 0.98 ± 0.04 vs KO 0.80 ± 0.05 , $p < 0.05$)。また、Vimentin⁺CD45⁻CD31⁻CD326⁻肺線維芽細胞数 (WT 1.00 ± 0.03 vs KO 0.77 ± 0.06 , $p < 0.01$) および SMA⁺CD45⁻CD31⁻CD326⁻筋線維芽細胞数 (1.00 ± 0.05 vs 0.68 ± 0.08 , $p < 0.01$) は少なかった。BLM 投与後の肺における *Tgfb1* および *Tgfb2* mRNA レベルの上昇は、*Dpp4* KO マウスでは WT マウスに比べ少なかった (WT 1.02 ± 0.06 vs KO 0.83 ± 0.06 , $p < 0.05$, WT 1.01 ± 0.04 vs

KO 0.75 ± 0.06 , $p < 0.01$)。 *DPP4* small interfering RNA (siRNA) 処理した培養HLFの増殖能は抑制され(Control 1.00 ± 0.01 vs siRNA 0.69 ± 0.05 , $p < 0.01$)、コラーゲン沈着関連遺伝子である *COL1A1* の mRNA レベルも抑制された (Control 1.00 ± 0.01 vs siRNA 0.82 ± 0.05 , $p < 0.05$)。一方で SMA⁺CD45⁻CD31⁺partial EndMT 細胞数の低下はみられなかった (WT 0.95 ± 0.04 vs KO 0.90 ± 0.05 , $p = 0.42$)。 *Dpp4* KO マウス肺では WT マウス肺と比較して、線維芽細胞数、筋線維芽細胞数の減少傾向を認めていることから、線維芽細胞の活性化における CD26/DPP4 の促進的関与が示唆され、TGF- β 発現の調節にも関係する可能性があることが考えられた。

【結論】

マウス BLM 誘発肺線維症において、 *Dpp4* 遺伝子欠損は、肺組織における *Tgfb* 発現低下をともない保護的作用を示した。CD26/DPP4 発現抑制は、肺線維芽細胞の活性化を抑制する一方、EndMT への影響は示唆されなかった。本研究により CD26/DPP4 が肺線維症の治療標的になりうることが示唆された。