

26F-am09

メトトレキサートによる肺胞上皮細胞の上皮間葉転換に及ぼす葉酸の影響解析
○川見 昌史¹, 原林 六華¹, 原田 梨沙子¹, 湯元 良子¹, 高野 幹久¹ (¹広島大院医歯
薬保)

【目的】臨床で汎用されるメトトレキサート(MTX)の副作用である肺障害は、肺線維症などの重篤な転帰を辿ることが多い。近年、肺障害の発症には上皮間葉転換(EMT)が深く関与することが明らかになり、我々も肺胞上皮細胞においてMTXが線維化因子であるtransforming growth factor (TGF)- β 1を介してEMTを誘発することを報告した。一方、MTXの薬効に拮抗する葉酸は、一般にMTXが誘発する汎血球減少などに対するレスキューのために使用されるが、肺障害に対する葉酸の効果は不明である。そこで本研究では、ヒト由来肺胞上皮細胞A549を用いて、MTX誘発性EMTに対する葉酸の影響について検討を行い、MTXによる肺障害の防御薬として葉酸が有用であるか否かを評価することを目的とした。【方法】A549細胞の形態観察には位相差顕微鏡を用いた。また、EMTに関連する遺伝子のmRNAおよびタンパク質発現は、real-time PCR法およびWestern blot法によって評価した。培養上清中の分泌因子はELISAによって検出した。【結果・考察】A549細胞において、葉酸はMTXによるEMT様の形態変化とmRNA発現変化を抑制したが、TGF- β 1による形質変化は抑制しなかった。また、両化合物によるSMAD2のリン酸化の亢進に対する葉酸の影響は認められなかった。従って、MTX誘発性EMTに対する葉酸の抑制効果はTGF- β 1に依存しない可能性が示された。そこで、MTXによって分泌されるサイトカインとして知られ、EMTにも関与するとの報告があるinterleukin(IL)-6およびIL-8について検討したところ、葉酸はMTXによって顕著に分泌が上昇したIL-6およびIL-8のうち、IL-6の分泌の亢進を抑制した。これらの結果から、葉酸はMTX誘発性EMTに対する拮抗薬として有用であり、その抑制効果はTGF- β 1には依存せず、IL-6の分泌抑制に起因する可能性が示唆された。