

たものであるが、TGF- β は0-10 nMの範囲内で濃度依存性にその発現が増強され、以後は1000nMの濃度までその発現は変わらなかった。CTGFは0-100nMで濃度依存性にその発現が増強されたが、1000nMではむしろその発現は低下してみられた。

維芽細胞に対しTGF- β やCTGFなどの fibrogenic cytokineの発現を誘導し、あるいはT細胞やマクロファージに働き proinflammatory cytokine、fibrogenic cytokineを介して線維化へと導く indirect な作用も有することが示唆された (Fig. 6)。

考 察

線維化におけるプレオマイシンの役割を示唆する in vitroの結果としてこれまでに、繊維芽細胞からの type I, III コラーゲンやフィブロネクチンの mRNA 発現を upregulateする報告や(6, 7)、プレオマイシンによって誘導された肺繊維症における肺胞マクロファージ由来因子は繊維芽細胞に対する増殖活性を示す報告などがみられる⁸⁾。

今回、われわれは線維芽細胞に対するプレオマイシンの直接的な影響を検討し、以下の結果を得た。

① プレオマイシンは線維芽細胞からのコラーゲン、フィブロネクチン、デコリンの mRNA 発現を upregulate し、いずれも 6 h でピークを示した。

② IFN- γ (10^4 U/ml)はプレオマイシンと同時に加えることにより部分的にコラーゲンの mRNA 発現を抑制した。

③ In situ hybridizationによる検討でも同様に、コラーゲンの発現はプレオマイシン刺激によって増強し、IFN- γ により抑制された。

④ プレオマイシンは fibrogenic cytokine である TGF- β , CTGF の mRNA 発現も upregulate した。以上よりプレオマイシンは線維芽細胞に direct に働き、extracellular matrix の遺伝子発現を upregulate させ、その結果過剰な細胞外基質の産生、局所への蓄積を引き起こし硬化を誘導することが示唆される。また一方では、プレオマイシンは線

文 献

- 1) Adamson IVR, Bowden DH: The pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1974; 77: 185-198.
- 2) Aso Y, Yoneda K, Kikkawa Y: Morphological and biological study of pulmonary changes induced by bleomycin in mice. *Lab Invest* 1976; 35: 558-568.
- 3) Chandler DB: Possible mechanisms of bleomycin-induced fibrosis. *Clin Chest Med* 1990; 11: 21-30.
- 4) Finch WR, Rodnan GP, Buckingham Prince RK, Winkelstein A: Bleomycin-induced scleroderma. *J Rheumatol* 1980; 7: 651-659.
- 5) Yamamoto T, Takagawa S, Katayama I, Yamazaki K, Hamazaki Y, Shinkai H, Nishioka K: Animal model of sclerotic skin I: Local injections of bleomycin induce dermal sclerosis mimicking scleroderma. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 456-462.
- 6) Clark JC, Starcher BC, Uitto J: Bleomycin-induced synthesis of type I procollagen by human lung skin fibroblasts in culture. *Biochim Biophys Acta* 1980; 631: 359-370.
- 7) Kelley J, Chrin L, Shull S, Rowe DW, Cutroneo KR: Bleomycin selectively elevates mRNA levels for procollagen and fibronectin following acute lung injury. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 131: 836-843.
- 8) Kovacs EJ, Kelley J: Secretion of macrophage-derived growth factor during acute lung injury by bleomycin. *J Leukocyte Biol* 1985; 37: 1-14.

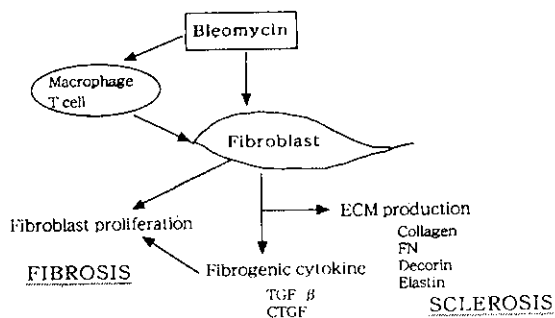


Fig. 6. Hypothesis of the role of bleomycin in cutaneous fibrosis/sclerosis.

平成 10 年度事業報告

平成 11 年度事業報告

第 1 回班会議

強皮症調査研究および臓器線維症(強皮症、腎硬化、肺線維症、骨髄線維症等)における線維化抑制物質(デコリン)の誘発を活用した治療法開発に関する研究合同会議

平成 12 年 1 月 21 日 於：東京医科歯科大学

研究成果の刊行一覧

- 1) Yutaka Inagaki: Regulation of collagen gene expression. *BIO Clinica* 14: 475, 1999.
- 2) Yutaka Inagaki, Tomoyuki Nemoto, Patricia Greenwel and Francesco Ramirez: Transcriptional activation of type I collagen gene during hepatic fibrogenesis. *Connective Tissue* 31: 169-173, 1999.
- 3) Kumano K, Nakao A, Nakajima H, Hayashi F, Kurimoto M, Okamura H, Saito Y, Iwamoto I. Interleukin-18 enhances antigen-induced eosinophil recruitment into the mouse airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 60:873-8, 1999
- 4) Chiba R, Nakagawa N, Kurasawa K, Tanaka Y, Saito Y, Iwamoto I. Ligation of CD31 (PECAM-1) on endothelial cells increases adhesive function of alpha5beta3 integrin and enhances beta1 integrin-mediated adhesion of eosinophils to endothelial cells. *Blood.* 94:1319-29, 1999.
- 5) Miike S, Nakao A, Hiraguri M, Kurasawa K, Saito Y, Iwamoto I. Involvement of JAK2, but not PI 3-kinase/Akt and MAP kinase pathways, in anti-apoptotic signals of GM-CSF in human eosinophils. *J Leukoc Biol.* 65: 700-6, 1999.
- 6) Akai J, Kimura A, Hata RI. Transcriptional regulation of the human type I collagen alpha2 (COL1A2) gene by the combination of two dinucleotide repeats. *Gene.* 239:65-73, 1999.
- 7) Hata R, Akai J, Kimura A. Cell position-dependent reciprocal feedback regulation of type I collagen gene expression in cultured human skin fibroblasts. *Cell Biol Int.* 22:185-91, 1998.
- 8) Hasegawa M, Sato S, Ihn H, Takehara K. Enhanced production of interleukin-6 (IL-6), oncostatin M and soluble IL-6 receptor by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 38:612-7, 1999.
- 9) Kubo M, Ihn H, Matsukawa A, Kikuchi K, Tamaki K. Dermatomyositis with elevated serum hyaluronate. *Clin Exp Dermatol.* 24: 275-8, 1999.
- 10) Ihn H, Yamane K, Yazawa N, Kubo M, Fujimoto M, Sato S, Kikuchi K, Tamaki K. Distribution and antigen specificity of anti-U1RNP antibodies in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 117:383-7, 1999.
- 11) Kubo M, Ihn H, Yazawa N, Sato S, Kikuchi K, Tamaki K. Prevalence and antigen specificity of anti-histone antibodies in patients with polymyositis/dermatomyositis. *J Invest Dermatol.* 112:711-5, 1999.
- 12) Kikuchi K, Kubo M, Kadono T, Yazawa N, Ihn H, Tamaki K. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in collagen diseases. *Br J Dermatol.* 139:1049-51, 1998.
- 13) Matsushima Y, Ohnishi K, Ishikawa O. Generalized eruptive histiocytoma of childhood associated with rheumatic fever. *Eur J Dermatol.* 19:548-50, 1999.
- 14) Noguchi M, Tatezawa T, Nakajima S, Ishikawa O. Giant cell (temporal) arteritis involving both external and internal carotid arteries. *J Dermatol.* 26:469-73, 1999.
- 15) Ishikawa O, Abe M, Miyachi Y. Herpes zoster in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 24:327-8, 1999.
- 16) Akimoto S, Ishikawa O, Iijima C, Miyachi Y. Expression of basic fibroblast growth factor and its receptor by fibroblast, macrophages and mast cells in hypertrophic scar. *Eur J Dermatol.* 9:357-62, 1999.
- 17) Zhang L, Ishikawa O, Takeuchi Y, Yokoyama Y, Miyachi Y. Influences of keratinocyte-fibroblast interaction on the expression of epimorphin by fibroblasts in vitro. *J Dermatol Sci.* ;20:191-6, 1999.
- 18) Ishikawa O, Takahashi A, Tamura A, Miyachi Y. Cutaneous papules and nodules in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Br J Dermatol.* 140:725-9, 1999.
- 19) Zhang L, Ishikawa O, Takeuchi Y, Miyachi Y. Immunohistochemical distribution of epimorphin in human and mouse tissues. *Histochem J.* 30(12):903-8, 1998.
- 20) Akimoto S, Ishikawa O, Muro Y, Takagi H, Tamura T, Miyachi Y. Clinical and immunological characterization of patients with systemic sclerosis overlapping primary bil-

- iliary cirrhosis: a comparison with patients with systemic sclerosis alone. *J Dermatol*. 26:18-22, 1998.
- 21) Abe M, Kurosawa M, Ishikawa O, Miyachi Y, Kido H. Mast cell tryptase stimulates both human dermal fibroblast proliferation and type I collagen production. *Clin Exp Allergy*. 28:1509-17, 1998.
 - 22) Kuwana M, Kaburaki J, Medsger TA Jr, Wright TM. An immunodominant epitope on DNA topoisomerase I is conformational in nature: heterogeneity in its recognition by systemic sclerosis sera. *Arthritis Rheum*. 42: 1179-88, 1999.
 - 23) Kuwana M, Inoko H, Kameda H, Nojima T, Sato S, Nakamura K, Ogasawara T, Hirakata M, Ohosone Y, Kaburaki J, Okano Y, Mimori T. Association of human leukocyte antigen class II genes with autoantibody profiles, but not with disease susceptibility in Japanese patients with systemic sclerosis. *Intern Med*. 38:336-44, 1999.
 - 24) Kuwana M, Kaburaki J, Arnett FC, Howard RF, Medsger TA Jr, Wright TM. Influence of ethnic background on clinical and serologic features in patients with systemic sclerosis and anti-DNA topoisomerase I antibody. *Arthritis Rheum*. 42:465-74, 1999.
 - 25) Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, Medsger TA Jr, Wright TM. Autoantibodies to RNA polymerases recognize multiple subunits and demonstrate cross-reactivity with RNA polymerase complexes. *Arthritis Rheum*. 42: 275-84, 1999.
 - 26) Katayama I, Sawada Y, Nishioka K: The seborrhoeic pattern of dermatomyositis (Correspondence). *Br J Dermatol*, 140: 978-979, 1999.
 - 27) Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K: Nitrite production in mouse 3T3 fibroblasts by bleomycin-stimulated peripheral blood mononuclear cell factors. *Clin Exp Rheumatol*, 17: 343-346, 1999.
 - 28) Yamamoto T, Takagawa S, Katayama I, Nishioka K: Anti-sclerotic effect of transforming growth factor- β antibody in a mouse model of bleomycin-induced scleroderma. *Clin Immunol*, 92: 6-13, 1999.
 - 29) Yamamoto T, Takagawa S, Katayama I, Yamazaki K, Hamasaki Y, Shinkai H, Nishioka K: Animal model of sclerotic skin. I: Local injections of bleomycin induce sclerotic skin mimicking scleroderma. *J Invest Dermatol*, 112: 456-462, 1999.
 - 30) Yamamoto T, Takagawa S, Katayama I, Nishioka K: Effect of superoxide dismutase on bleomycin-induced dermal sclerosis: implications for the treatment of systemic sclerosis. *J Invest Dermatol*, 113:843-7, 1999.
 - 31) Yamamoto T, Takagawa S, Katayama I, Nishioka K: Animal model of sclerotic skin. II. Bleomycin induced scleroderma in genetically mast cell deficient WBB6F1-W/W (V) mice. *J Rheumatol*, 26:2628-34, 1999.
 - 32) Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K: Fibroblast proliferation by bleomycin stimulated peripheral blood mononuclear cell factors. *J Rheumatol*, 26: 609-615, 1999.
 - 33) Katayama I, Umeda T, Nishioka K: Adult Still's disease like-illness in a patient with silicone breast implants. *Review Series Rheumatology*, 1: 12-13, 1999.
 - 34) Shimizu K, Naito S, Urata Y, Sekine I, Kondo T, Katayama I. Inducible nitric oxide synthase is expressed in granuloma pyogenicum. *Br J Dermatol*. 138:769-73, 1998.
 - 35) Yamamoto T, Umeda T, Yokozeki H, Nishioka K. Expression of basic fibroblast growth factor and its receptor in angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol*. 41:127-9, 1999.
 - 36) Yamazaki S, Katayama I, Kurumaji Y, Yokozeki H, Nishioka K. Treatment of reticular erythematous mucinosis with a large dose of ultraviolet B radiation and steroid impregnated tape. *J Dermatol*. 26:115-8, 1999.
 - 37) Yamamoto T, Yokozeki H, Nishioka K. Dermal sclerosis in the lesional skin of 'flagellate' erythema (scratch dermatitis) induced by bleomycin. *Dermatology*. 197:399-400, 1998.
 - 38) Kuroda K, Okamoto O, Shinkai H. Dermatopontin expression is decreased in hypertrophic scar and systemic sclerosis skin fibroblasts and is regulated by trans-

- forming growth factor-b1, interleukin-4, and matrix collagen. J. Invest. Dermatol. 112:706-10, 1999.
- 39) Murata K, Hatamochi A, Shinkai H, Ishikawa Y, Kawaguchi N, Goto M. A case of Werner syndrome associated with osteosarcoma. J. Dermatol. 1999;26:682-6, 1999.
- 40) Takeda U, Kuroda K, H. S. Encapsulated necrosis associated with Behcet's syndrome. J. Dermatol. 26:522-6, 1999.
- 41) Tsukifuji R, Tagawa K, Hatamochi A, Shinkai H. Expression of matrix metalloproteinase-1, -2 and -3 in squamous cell carcinoma and actinic keratosis. Brit. J. Cancer 80:1087-91, 1999.
- 42) 西岡 清、免疫異常から見たリウマチ性疾患の臓器病変。皮膚病変。リウマチ科 21:557、1999.
- 43) Nishioka K, Ghoreishi M, Yokozeki H, Heat shock proteins and skin diseases. Cur Opin Infect Dis. 12:171,1999.
- 44) 桑名正隆、池田康夫、ITPにおける自己抗体産生機序。日本内科学会雑誌; 88: 2493,1999.
- 45) 桑名正隆、自己免疫疾患における自己抗体産生機序の解析。日本皮膚科学会雑誌; 109: 1917. 1999.
- 46) 桑名正隆、強皮症治療の最新情報。日本皮膚科学会雑誌; 109: 1842. 1999.
- 47) 桑名正隆、膠原病と自己抗体。現代医療; 31: 722. 1999
- 48) 桑名正隆、池田康、エビデンスに基づく血液難病の治療; 特発性血小板減少性紫斑病の治療。夫血液フロンティア; 9: 51. 1999
- 49) 桑名正隆 T細胞トレランス。「KEY WORD 1999-2000 膠原病」、pp206-207.
- 50) 桑名正隆 抗トポイソメラーゼ I 抗体。「KEY WORD 1999-2000 膠原病」 pp66-67, 1999
- 51) 桑名正隆 抗RNAポリメラーゼ抗体。「広範囲血液・尿化学検査、免疫学的検査 - その数値をどう読むか -」、pp418-421.
- 52) 桑名正隆、三森経世 抗Sci-70抗体(抗topoisomerase I抗体)。「広範囲血液・尿化学検査、免疫学的検査 - その数値をどう読むか -」、pp425-427.
- 53) 畑 隆一郎 細胞外マトリックス研究法 第III部 機能解析法
- 54) 畑 隆一郎細胞外マトリックス研究法第IV部 遺伝子解析法
- 55) 畑 隆一郎細胞外マトリックス研究法第V部 機能解析法

厚生科学研究費補助金
(特定疾患対策事業)
強皮症調査研究
平成 11 年度研究報告書

発行 平成 12 年 3 月 31 日
発行所 厚生科学研究
強皮症調査研究班
〒 260 千葉県中央区亥鼻 1-8-1
千葉大学医学部皮膚科
主任研究者 新海 法
事務局 ☎ 043-222-7171 (5332)