

# Azithromycin attenuates myofibroblast differentiation and lung fibrosis development through proteasomal degradation of NOX4

坪内, 和哉

---

<https://hdl.handle.net/2324/1931798>

---

出版情報：九州大学, 2017, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名 : 坪内 和哉

論 文 名 :

Azithromycin attenuates myofibroblast differentiation and lung fibrosis development through proteasomal degradation of NOX4

(アジスロマイシンはプロテアソームによる NADPH Oxidase (NOX) 4 の分解亢進を介して TGF- $\beta$  誘導性筋線維芽細胞分化および肺の線維化進展を抑制する)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

筋線維芽細胞の増生は、特発性肺線維症(IPF)における線維化の進展に重要なプロセスである。TGF- $\beta$  は筋線維芽細胞分化を誘導し、線維性病変形成の主要なサイトカインの一種である。NADPH oxidase 4 (NOX4)は、TGF- $\beta$  による細胞内シグナル伝達系の活性化で重要な役割を担っている。アジスロマイシン(AZM)は第二世代マクロライド系抗菌薬であるが、タンパク質恒常性調節機構を含む、多様な細胞機能制御作用を有する。そこで我々は、アジスロマイシンがタンパク質恒常性調節機構への影響を介して NOX4 発現量を制御し、TGF- $\beta$  誘導性の肺線維化進展を抑制する可能性を考え検討を行った。切除肺から分離培養したヒト肺線維芽細胞を用いて、TGF- $\beta$  誘導性筋線維芽細胞分化へのアジスロマイシンの作用を評価した。特にタンパク質恒常性調節機構を介した NOX4 の制御という観点から、マクロオートファジー、小胞体ストレス応答、プロテアソーム活性に注目して検討した。アジスロマイシンの抗線維化作用については、ブレオマイシン肺臓炎マウスモデルを用いて評価した。ヒト肺線維芽細胞において、TGF- $\beta$  誘導性の NOX4 増加および筋線維芽細胞分化を、アジスロマイシンは著明に抑制した。プロテアソーム阻害薬である MG132 を併用すると、アジスロマイシンによる NOX4 の低下は回復した。またアジスロマイシンはオートファジーを抑制し、小胞体ストレス応答を亢進させた。アジスロマイシンによるオートファジー抑制作用は、NOX4 の E3 ユビキチンリガーゼである STIP1 homology and U-box containing protein 1 (STUB1) 発現の増加を介して、NOX4 のユビキチン化を誘導し、小胞体ストレス応答に引き続きプロテアソーム活性を亢進させた。ブレオマイシン肺臓炎マウスモデルを用いた検討では、アジスロマイシンはブレオマイシンによる肺線維化と NOX4 蛋白発現誘導を抑制し、STUB1 を増加させ、プロテアソーム活性を亢進させた。以上の結果から、アジスロマイシンはプロテアソームによる NOX4 分解亢進を介して、TGF- $\beta$  誘導性筋線維芽細胞分化および肺線維化進展を抑制すると考えられた。アジスロマイシンが、IPF の新たな抗線維化治療薬となる可能性が示唆された。