

## ミニレビュー

## 肺の線維化と増殖因子をめぐる最近の知見

松瀬 健

**要旨:** 増殖因子は細胞の増殖および分化, 遊走に深く関与し, 細胞間のシグナルとして重要な役割を有する. 多くの増殖因子は 肺においては胎生期に発現が認められ 細胞増殖のコントロールや器官形成をつかさどっている. 肺線維症は炎症および, その修復過程としての線維化の遷延による正常肺胞構造の破壊をきたす病態であり, 炎症ならびに線維化の病態に増殖因子が関与している. すなわち, 早期に炎症を増悪させる因子として TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , GM-CSF などのサイトカインが肺胞マクロファージを中心として産生され, 炎症後の上皮および血管内皮細胞の修復に関しては, TGF- $\alpha$  や KGF そして HGF などの関与の可能性が報告されている. また線維化を進める増殖因子として PDGF, TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$  スーパーファミリーに属する activin A が肺胞マクロファージや II 型肺胞上皮細胞などより産生され, 肺の remodeling を助長させている. 増殖因子・サイトカインネットワークのさらなる解明は, 肺線維症の病態の理解と治療に重要である.

**キーワード:** 増殖因子, 肺線維症

FGF, IGF-1, HGF, TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$ , GM-CSF, VEGF, TGF- $\alpha$ , PDGF, TGF- $\beta$ , activin A

## はじめに

肺は気道を通じて外環境に直接暴露されており, 細菌, ウイルス, 大気汚染など様々な傷害を起こす物質が絶えず流入してくる臓器である. そのため気管から肺胞に至る上皮細胞は傷害を受けやすく, 正常肺においても日々再生を繰り返している. 加えて, 呼吸器疾患において, 細胞の傷害と再生・修復の不均衡は深く病態と関係があり, それに関与する増殖因子の理解は, 呼吸器疾患とりわけ肺線維症の病態の解明に重要と思われる.

増殖因子とは局所の細胞により産生され, そこで自己の細胞(オートクリン)あるいは傍細胞(パラクリン)に働いて, 細胞の成長, 増殖のみならず, 分化, 運動などの各種の生物活性を有する物質であり, 生体の局所において細胞間のコミュニケーションをはかるシグナルとして働いている<sup>1)</sup>. その多くはポリペプチドで各標的細胞表面に強い特異性を有するレセプターが存在する. 増殖因子の細胞内伝達機構はほとんどがチロシンキナーゼを介し, 一部の transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) や TGF- $\beta$  スーパーファミリーのみがセリン スレオニンキナーゼを介する. 肺においては胎生期はもちろん成人においても常に恒常性を維持するため成長因子は働いている<sup>2)</sup>. 肺の線維化を呈する疾患では, 共通して傷害と急性炎症, 毛細血管内皮細胞・肺胞上皮細胞の傷害と, その後の線維化において, 細胞の増殖と細胞外基質の異常

蓄積を特徴とし増殖因子が深く関与している.

また炎症を起こす刺激にて誘導されるサイトカインは, 血球細胞やリンパ球の増殖や分化を調節する物質であり, 広義の増殖因子として扱われる. 肺においては炎症によって誘導されるサイトカインのうち, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), IL-8 などが増殖促進作用を有し, かつ炎症の増悪因子となっている<sup>3)</sup>. サイトカインはそれぞれ受容体を有するが, サイトカインレセプターのシグナルの一部は, 増殖因子レセプターのシグナル伝達経路と共通であることが知られている.

これらの増殖因子の作用や発現の検討の方法は以前は in vitro, in vivo における実験の解析や, 患者肺の組織学的検索や肺胞洗浄液(BALF)の検討によったが, 近年, ノックアウトマウスや遺伝子導入あるいはトランスジェニックマウスによる実験の解析から, 増殖因子の役割が解明されつつある<sup>4)-7)</sup>. 本稿においては各々の増殖因子を整理し, 胎生期および肺傷害時ならびに肺線維症に関与する増殖因子についてそれぞれ, 最近の知見を中心に概説したい.

### 1. 肺の成長 (development) および成人肺における増殖因子の働き

肺は胎生期に腹側内胚葉の肺芽より起こり 38 週までに完成される. また, 出生後, 8 から 10 歳頃まで成長を続ける. その間, 肺の幹細胞の分化および増殖により, 成熟した肺組織が完成される<sup>8)</sup>. 胎生期のヒトの肺組織においては免疫組織学的に epidermal growth factor

(EGF), fibroblast growth factor (FGF), insulin like growth factor (IGF), platelet-driven growth factor (PDGF) などの増殖因子の発現が、肺間質の細胞および上皮細胞に認められており<sup>9)</sup>、これらの上皮細胞および間質相互の増殖因子およびその制御物質の作用によって、肺の各種の細胞の分化や増殖が制御され、器官形成に至る。TGF- $\beta$  および TGF- $\beta$  superfamily は、胎生期の肺に作用し、その器官形成に寄与しているものと考えられている。最近、初代肝培養細胞に対する増殖因子として発見された hepatocyte growth factor (HGF) が、肺の器官形成や再生にも関与することが示唆され注目されている<sup>10,11)</sup>。

一方、胎生期に認められるこれらの増殖因子は、成人になっても上皮細胞を中心に発現を認め、気道上皮や中胚葉系の細胞増殖に関与している。成人の肺を構成する主たる細胞としては、気道系では気管支上皮細胞、肺胞上皮細胞があり、そして、間質では中胚葉系の血管内皮細胞、線維芽細胞、平滑筋細胞、骨髄系の細胞（マクロファージ、リンパ球、好中球など）が存在する。これら肺を構成する細胞は日々脱落と再生をくりかえしている。その結果、血管内皮細胞は1日1%の割合で再生し、気道上皮細胞は約28~125日間の割合で再生している<sup>12)</sup>。これらの細胞の再生のメカニズムはいまだ不明の点が多いが、血清中の成長ホルモンやグルココルチコイド、そして局所に発現しているPDGFやIGFなどが関与しているものと推測される<sup>13)</sup>。

以下に肺の成長ならびに成人肺において重要な役割を担っている増殖因子につき概説する。

#### FGF

FGFは脳下垂体より単離された分子量約18kDaのヘパリン結合性のある1本鎖のペプチドからなる増殖因子で、basic FGFとacidic FGFの2つのグループに分けられる。acidic FGFは主に脳内に分布しており、それに対しbasic FGFは胎どの臓器に分布し肺においても、胎生期より上皮細胞に常時発現し<sup>14)</sup>、肺の線維芽細胞の増殖はもちろん、血管内皮細胞、平滑筋細胞の増殖・遊走にも関与している。

#### Keratinocyte growth factor (KGF)

KGFはFGFファミリーに属し間葉系の細胞で産生され、II型肺胞上皮細胞の増殖促進因子として知られている<sup>15)</sup>。

#### IGF-1

プロインスリンに類似した構造を有する増殖因子で、分子量は約7kDaのポリペプチドで互いに類似したIGF-1, IGF-2の2種類が存在する。PDGFなどがG1期に移行させるcompetence因子に対して、IGFの増殖作用は細胞周期上のG1期の進行を促進させるものであ

り progression 因子として重要な増殖因子である<sup>16)</sup>。肺においては胎生期にIGF-2がIGF-1より優位に気道上皮細胞、肺間質成分に発現し胎児における肺の発達において重要な役割を果たすとされている。

#### HGF

HGFは分子量69kDaの $\alpha$ 鎖と $\beta$ 鎖からなるヘテロダイマーの構造をとる蛋白で、胎生期において、様々の臓器の上皮細胞を標的として、増殖促進ならびに形態形成を誘導する<sup>11)</sup>。

#### 2. 肺傷害（急性炎症期）における増殖因子の働き

感染、プロテアーゼ、フリーラジカルなどによる気道肺胞系の傷害では、まず間質の血管内皮細胞の損傷が起こり、次に気道上皮から肺胞上皮細胞の脱落が生じ、さらに、間質の炎症が増悪する。間質においてはマクロファージやリンパ球や好中球といった炎症細胞の集積と活性化が起こる。肺の急性炎症が進むこの時期においてTNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF)などのサイトカインのこれらの細胞での産生の増加が認められている。特に、肺胞マクロファージは傷害時の炎症期に活性化し、多くの種類のサイトカインと増殖因子を産生しオートクリン、パラクリンとして働く。その結果、免疫細胞が動員され炎症が増悪する。以下に急性炎症期の主な増殖因子につき概説する。

#### TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$ は炎症初期に先ず始めに出現するサイトカインの一つであり引き続きIL-8, IL-6などのサイトカインの発現を誘導する<sup>17)</sup>。肺においては健常時では肺胞マクロファージに弱く発現が認められるが、特異性間質性肺炎の急性増悪時においては活性化されたマクロファージと新たにII型肺胞上皮にて発現が強く認められている<sup>18,19)</sup>。その作用は線維芽細胞の増殖をはじめ、プロテアーゼの産生の刺激、また血管内皮細胞に働きその透過性の亢進と、接着因子の誘導などを有し炎症、傷害を増強する作用を持つ<sup>20)</sup>。またTNF- $\alpha$ はIL-5産生の誘導活性を有し、好酸球の肺への集積を介し線維化をもたらすと報告もある<sup>21,22)</sup>。

#### IL-1 $\beta$

IL-1 $\beta$ は炎症時に主にマクロファージを中心とする細胞より産生される。TNF- $\alpha$ と同様に炎症初期に出現する。TNF- $\alpha$ と共通し、線維芽細胞の増殖活性とIL-6, IL-8の誘導活性、細胞外マトリクス産生作用(extracellular matrix: ECM)を有する<sup>23)</sup>。呼吸器疾患においては肺線維症とサルコイドーシスの患者の肺胞マクロファージに強く発現が認められている<sup>19,24)</sup>。

顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-

CSF)

好気的環境下で、特殊に分化したマクロファージでは GM-CSF 依存的に自己増殖が可能とされている。GM-CSF は活性化マクロファージやリンパ球、線維芽細胞や気道上皮から産生され顆粒球や単球の増殖、遊走、活性化や生存延長作用がある<sup>25)</sup>。また肺疾患では、肺線維症のほかに、気管支喘息患者の粘膜においてもその発現が強く認められている<sup>26)</sup>。GM-CSF によって活性化された好酸球やマクロファージが炎症を増悪する可能性が示唆されている。

### 3. 肺傷害からの血管内皮の修復と増殖因子

血管内皮細胞は肺において最も多く存在する細胞の一つで、肺全体の修復に影響をあたえる<sup>12)</sup>。血管内皮細胞の修復は、付近の残存している血管内皮細胞が遊走と増殖することによると考えられている。この修復には、fibroblast growth factor (FGF) や vascular endothelial growth factor (VEGF) といった腫瘍血管新生因子といわれる増殖因子が主に関与している<sup>27)</sup>。また、低酸素状態に肺が曝されると、細胞増殖に関与する増殖因子が誘導される。その中でも特に、VEGF は血管内皮細胞の特異的増殖因子であり、腫瘍細胞のみならず、低酸素時に血管平滑筋より産生され内皮の修復に重要な因子と考えられている<sup>28,29)</sup>。

#### VEGF

元来、培養下垂体の folliculo-stellate 細胞の上清より血管内皮細胞の増殖を指標に精製されたポリペプチドでマクロファージや平滑筋細胞から産生される増殖因子である。その作用は胎生期を含めた血管新生や血管透過性、血液凝固に関与し、またプロテアーゼの産生を亢進する

ことが示されている。VEGF は糖尿病性網膜症のほか、呼吸器疾患においても肺高血圧症を含めた血管のリモデリングに関係がある可能性がある<sup>30)</sup>。

### 4. 肺傷害からの上皮細胞の修復における成長因子

内皮細胞の修復と同時に、肺実質の傷害の回復には、気道から肺胞までの被覆している上皮が効果的に修復されるかに依存している<sup>31)</sup>。特に、肺胞レベルの修復は、その後の線維化に影響をあたえる。I型肺胞上皮細胞が脱落した後の傷害後の肺胞腔においては、II型の肺胞上皮細胞が増殖することで脱落した肺胞腔を埋め、その後、I型に分化することで修復される。上皮細胞の修復に関与すると思われる増殖因子としては前述した如く、胎生期に出現する FGF, KGF, HGF のほかに、TGF- $\alpha$  が挙げられる。

#### FGF

急性肺障害後に形成される肺胞腔内の肉芽組織中の肺胞マクロファージに強く発現が報告されており、肉芽組織中の血管新生と修復後の線維化との関連が示唆される<sup>32)</sup>。

#### HGF

肺傷害時においては肺の間質細胞においてその産生が高まり、近傍の気管支上皮細胞やII型肺胞上皮細胞の増殖を促すことで、傷害時の修復を促進させる作用を有する。八重村らはプレオマシン投与マウスにおいて HGF を同時に投与することで、肺線維症の発症が顕著に抑制されることを示した<sup>33)</sup>。他のII型細胞の増殖因子が線維芽細胞の増殖にも作用し線維化を促進させるのにかかわるのに対し、HGF はII型細胞のみに働く点で上皮修復促進因子として注目されており、肺線維症の治療の可能

表1 肺の線維化に関与する主な増殖因子(文献37より一部改編)

増殖因子	胎生期の発現	産生細胞	増殖を示す細胞	細胞外マトリクスへの作用	その他
TNF-		マクロファージ, II型肺胞上皮	線維芽細胞	減少	IL-5, IL-6, IL-8の誘導
IL-1		マクロファージ, 単球	線維芽細胞	増加	IL-6, IL-8の誘導
GM-CSF		マクロファージ, リンパ球, 線維芽細胞, 気道上皮細胞	単球	不変	顆粒球, 単球の分化, 活性化
PDGF	+	マクロファージ, 線維芽細胞, 血管内皮細胞, 血小板	線維芽細胞を中心とした間葉系の細胞	増加(不変)	線維芽細胞の遊走
TGF-	+	マクロファージ, II型肺胞上皮, 気道上皮	線維芽細胞	増加	筋線維芽細胞への分化促進
Activin A		マクロファージ, 細気管支上皮, 血管平滑筋	線維芽細胞		筋線維芽細胞への分化促進
IGF-1	+	マクロファージ, II型肺胞上皮	線維芽細胞, 血管内皮細胞	増加	

性を広げる増殖因子である<sup>33,34)</sup>。

#### TGF- $\alpha$

TGF- $\alpha$  はヒトにおいては LPS などで活性化した肺胞マクロファージで産生され、II 型肺胞上皮細胞の増殖に関与している。II 型肺胞上皮の培養系においては傷害後の修復が TGF- $\alpha$  で促進される<sup>35)</sup>。

#### IGF-1

IGF-1 は急性期の特発性肺線維症の患者の肺胞マクロファージから産生され、線維芽細胞増殖因子としての作用と上皮細胞の増殖活性の両方を持ち、早期の肺の上皮細胞の修復に関与しながらも、肺の線維化にも寄与していると推測される<sup>36)</sup>。

### 5. 肺の線維化における増殖因子

傷害が広範囲であったり反復される場合、過修復（オーバーヒーリング）となり肺に線維化、正常肺胞構築の破壊をきたす結果となる。特に肺胞レベルの傷害によって I 型肺胞上皮が死滅し肺胞腔がむき出しの状態となると、凝固系の活性化が生じフィブリンやフィブロネクチンといった線維芽細胞の遊走能を持つ炎症性蛋白で肺胞腔が満たされる。ある肺胞では II 型肺胞上皮の増殖、分化により修復するが、他の肺胞においては線維芽細胞が遊走し、コラーゲンを産生し肺胞の線維化をもたらす結果となる。この線維化期には、増殖因子として PDGF や TGF- $\beta$  が肺胞マクロファージや II 型肺胞上皮細胞から産生され、線維芽細胞に対する増殖因子として強力に働く。表 1 に肺の線維化に関与する主な増殖因子について示す<sup>37)</sup>。

#### PDGF

PDGF は血小板より分泌され血清中に検出される。分子量 27-37 kDa の糖蛋白で 18 kDa の  $\alpha$  鎖、 $\beta$  鎖の 2 本のポリペプチドからなるダイマーの構造をしている。その結果 3 種類のアイソフォームが存在する (AA, AB, BB) 肺における役割としては肺間質の細胞（線維芽細胞、平滑筋細胞）の増殖および遊走に関与し、他のサイトカイン、TGF- $\beta$  等の増殖因子の産生を高める作用が報告されている<sup>38)</sup>。その産生は特に傷害時に強く、肺胞マクロファージや肺線維芽細胞において誘導され、BALF 中の活性は健常肺に比較して肺線維症症例においては数倍の活性を示す。また肺線維症モデルにおいて炎症後期に II 型肺胞上皮細胞において新たに発現がみとめられ、線維化との直接的な関係が示唆される<sup>39)</sup>。また他の間質性肺疾患（塵肺、サルコイドーシスなど）においても同様に、マクロファージで産生される PDGF の増加が報告されている。

#### TGF- $\beta$

TGF- $\beta$  は肺においては常時、肺胞マクロファージや

上皮細胞にて産生されており、PDGF と並び fibrogenic な増殖因子の代表なものである<sup>40)</sup>。TGF- $\beta$  は約 25 kDa の蛋白質で、3 種類のアイソフォームが知られている。最も明らかにされている作用は細胞外マトリクスの産生の亢進であり、線維芽細胞に働きフィブロネクチンやコラーゲンなどの間質成分の産生を促す。また興味深いことに、TNF- $\alpha$  や PDGF, basic FGF が細胞外マトリックス (ECM) の分解に関与するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 遺伝子を誘導させるのに比較し、TGF- $\beta$  は MMP 遺伝子を抑制し ECM の組織内沈着を増強させることが示されている<sup>41)</sup>。そのほか、TGF- $\beta$  は、肺線維芽細胞に作用しその増殖および遊走を促進させ、さらに、肺線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化誘導因子としても注目されている<sup>42)</sup>。これらの多彩な作用により、TGF- $\beta$  は急性炎症後に生じる、肺のリモデリングに深く関係のある増殖因子となっている。炎症期にはマクロファージが主たる産生細胞であるが、線維化が進行すると TGF- $\beta$  の産生は細気管支上皮に認められる<sup>43)</sup>。

#### activin A

activin A は TGF- $\beta$  supergene family に属する成長因子であり、間葉系の誘導活性を有し、種々の細胞の分化誘導、増殖能を有するほか多くの生物活性を持つことで最近注目されている。activin は下垂体よりインヒピンと同様に抽出された分子量約 26 kDa の増殖因子である<sup>44)</sup>。胎生期においては中胚葉誘導活性を有し<sup>45)</sup>、主に他の TGF- $\beta$  supergene family と同様に肺の器官形成に関与しているものと推測される。activin A は活性化単球/マクロファージにて産生され、TGF- $\beta$ , GM-CSF, interleukin-1, lipopolysaccharide, interferon- $\gamma$ , TNF などのサイトカインによりその産生が高まる。activin A は単球の走化性を亢進させ、線維芽細胞や平滑筋細胞に対しては増殖を促す作用が知られている。従って、activin A は単球/マクロファージが関与する生理的および病的現象に何らかの役割を演じている可能性が考えられている<sup>46)</sup>。

そこで筆者らはマクロファージが重要な役割を担っている肺線維症に着目し、activin A の発現とその役割につき検討を行った。プレオマイシン肺傷害マウスを用いた検討では、正常成熟マウス肺においては、血管平滑筋および細気管支上皮細胞に activin A の発現が認められた。プレオマイシン処理後 7 日、14 日目の肺組織においては線維化病巣を中心に activin A 陽性細胞の増加が認められ、その多くは肺胞マクロファージであった<sup>47)</sup>。プレオマイシン処理後に経時的に肺胞洗浄にて肺胞マクロファージを採取し、その  $10^6$  細胞を 15 時間培養し、その培養上清中の activin A の生物活性を、Friend F5 細胞に対する赤芽球分化誘導能を用い測定した

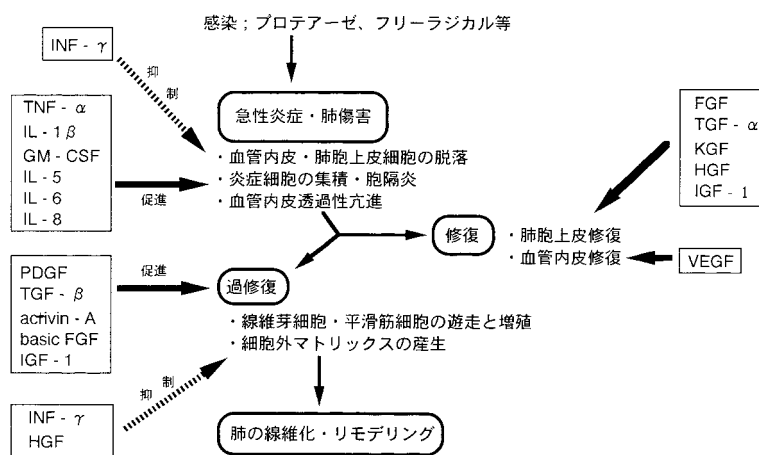


図1 肺の線維化の過程と増殖因子（サイトカイン）

(EDF assay: erythroid differentiation factor assay). activin A/EDF 活性は14日目に採取した肺胞マクロファージ培養上清で有意に高値を示し、マクロファージにおける activin A の産生の亢進が示された<sup>47)</sup>。

筆者らの切除肺および剖検肺での検討では、activin A は成人正常肺においては細気管支上皮細胞や血管平滑筋に免疫組織学的に発現が認められた。特発性肺線維症、diffuse alveolar damage (DAD)、リウマチ肺の肺組織中では、同様に細気管支上皮細胞に activin A の発現がみられ、DAD および肺線維症症例では LN5 抗体陽性の肺胞マクロファージ、蜂巣肺における metaplastic epithelium および過形成平滑筋細胞に強い activin A の発現が認められた<sup>48)</sup>。

In vitro においてヒト肺線維芽細胞 (HLF-1) に対する activin A の生物学的作用として、線維芽細胞に対する増殖能および  $\beta$ -SM actin 陽性筋線維芽細胞への分化誘導能について検討した。activin A は PDGF と同様に、ヒト線維芽細胞 (HFL-1) の増殖を亢進する作用があることが示された。その最大効果は  $10^{-11}$  M の濃度の activin A において認められた。またこの作用は activin A に対し抑制的に作用する特異的結合蛋白である follistatin にて抑制された。さらに activin A は容量依存的に、HLF-1 細胞の筋線維芽細胞への分化誘導を示した。以上の筆者らの検討より TGF- $\beta$  supergene family に属する成長因子である activin A は、パラクリンとして肺線維芽細胞に作用し、急性肺傷害後の肺組織の remodeling ならびに肺線維症の病態に重要な役割を担っている可能性が示唆された<sup>49)</sup>。

## おわりに

肺においては胎生期より FGF, IGF, PDGF, TGF- $\beta$  などの様々な増殖因子がその細胞増殖、分化そして器官

形成に關与する。肺に傷害が生じると再度、それぞれの時期ごとに、増殖因子やサイトカインが肺の細胞で産生され作用し、修復と過修復そして線維化に關与し、肺疾患特に肺線維症の病態において中心的役割を担っている。以上述べた肺の線維化の過程における増殖因子（サイトカイン）の関わりを図1に示した。これらサイトカイン・増殖因子のネットワークのさらなる解明は、肺線維症の病態の理解と治療の上で必要である。

## 文 献

- 1) 村松 正編：分子細胞生物学辞典，東京化学同人．p 473, 1997.
- 2) Warburton D, Lee M, Berberich MA, et al: Molecular embryology and the study of lung development. Am J Respir Cell Mol Biol 1993; 9: 5-9.
- 3) Kelley J: Cytokines of the lung. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 765-788.
- 4) Miettinen PJ, Berger E, Meneses J, et al: Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. Nature 1995; 376: 337-341.
- 5) 林 清二：間質性肺炎発症とサイトカイン．日内会誌 87: 163-168, 1998.
- 6) Yoshida M, Sakuma J, Hayashi S, et al: A histologically distinctive interstitial pneumonia induced by overexpression of interleukin 6, transforming growth factor  $\beta$  1, or platelet-derived growth factor  $\beta$  gene. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 9570-9574.
- 7) Miyazaki Y, Araki K, Vesin C, et al: Expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  transgene in murine lung causes lymphocytic and fibrosing alveolitis. A mouse model of progressive pulmonary fibrosis. J

- Clin Invest 1995 ; 96 : 250 259.
- 8 ) Burri PH : Development and regeneration of the lung. In : Fishman AP, ed. Pulmonary Disease and Disorders. 2nd ed. McGraw-Hill Book Company. New York : 1988 ; pp 61 77.
  - 9 ) Han RN, Mawdsley C, Souza P, et al : Platelet-derived growth factor and growth-related genes in rat lung. III. Immunolocalization during fetal development. *Pediatr Res* 1992 ; 31 : 323 329.
  - 10 ) Ohmichi H, Matsumoto K, Nakamura T : In vivo mitogenic action of HGF on lung epithelial Cells : putrotrophic role in lung regeneration. *Am J Physiol* 1996 ; 270 : L 1031 L 1039.
  - 11 ) Mastumoto K, Nakamura T : Emerging multipotent aspects of hepatocyte growth factor. *J Biochem* 1996 ; 119 : 591 600.
  - 12 ) Crystal RG, Berns PJ, eds : The Lung, Lippincott-Raven. New York, 1997 : pp 146 147.
  - 13 ) Brody JS, Center DM, Tkachuk VA : Lung biology in health and disease. Marcel Dekker, New York 1996 ; 65 : pp 263 291.
  - 14 ) Gonzalez Am, Hill DJ, Logan A, et al : Distribution of fibroblast growth factor ( FGF )<sub>2</sub> and FGF receptor-1 messenger RNA expression and protein presence in the mild-trimester human fetus. *Pediatr Res* 1996 ; 39 : 375 385.
  - 15 ) Ulich TR, Yi ES, Longmuri K, et al : Keratinocyte growth factor is a growth factor for Type II pneumocytes in vivo. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 1298 1306.
  - 16 ) Rom WN, Basset P, Fells GA, et al : Alveolar macrophages release an insulin-like growth factor 1-type molecule. *J Clin Invest*. 1988 ; 82 : 1685 1693.
  - 17 ) Cromwell O, Hamid Q, Corrigan CJ, et al : Expression and generation of interleukin-8, IL-6 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor- $\alpha$ . *Immunology* 1992 ; 77 : 330 337.
  - 18 ) Piguet PF, Ribaux C, Karpuz V, et al : Expression and localization of tumor necrosis factor- $\alpha$  and its mRNA in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1993 ; 143 : 651 655.
  - 19 ) Zhang Y, Lee TC, Guillemin B, et al : Enhanced IL-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  release and messenger RNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos exposure. *J Immunol* 1993 ; 150 : 4188 4196.
  - 20 ) Vassalli P, Grau GE, Piguet PF : TNF in autoimmune disease, graft versus host reactions and pulmonary fibrosis. In : Vilcker J, Aggarwal BB, eds. Tumor Necrosis Factor : Structure, Function and Mechanism of Action. New York, Marcel Decker 1992 ; pp 409 430.
  - 21 ) Gharaee-Kermani M, Phan SH : Lung interleukin-5 expression in murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997 ; 16 : 438 447.
  - 22 ) Zhang K, Gharaee-Kermani M, McGarry B, et al : TNF- $\alpha$ -mediated lung cytokine networking and eosinophil recruitment in pulmonary fibrosis. *J Immunol* 1997 ; 158 : 954 959.
  - 23 ) Standiford TJ, Kunkel SL, Basha MA, et al : Interleukin-8 gene expression by a pulmonary epithelial cell line. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 1945 1953.
  - 24 ) Hunninghake GW : Release of interleukin-1 by alveolar macrophage of patients with active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1984 ; 129 : 569 572.
  - 25 ) Xing Z, Braciak T, Ohkawara Y, et al : Gene transfer for cytokine functional studies in the lung : the multifunctional role of GM-CSF in pulmonary inflammation. *J Leukoc Biol* 1996 ; 59 : 481 488.
  - 26 ) Sousa AR, Poston RN, Lone SJ, et al : Detection of GM-CSF in asthmatic bronchial epithelium and decreased by inhaled corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 1557 1561.
  - 27 ) Folkman J, Klagsbrun M, Sasse J, et al : A heparin-binding angiogenic protein basic fibroblast growth factor is stored within basement membranes. *Am J Pathol* 1988 ; 130 : 393 400.
  - 28 ) Klekamp JG, Jarzecka K, Hoover RL, et al : Vascular endothelial growth factor is expressed in ovien pulmonary vascular smooth muscle cells in vivo and regulated by hypoxia and dexamethasone. *Pediatr Res* 1997 ; 42 : 744 749.
  - 29 ) Shweiki D, Itin A, Soffer D, et al : Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediated hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992 ; 359 : 843 845.
  - 30 ) Voelkel NF, Hoeper M, Tuder RM : Vascular endothelial growth factor in pulmonary hypertension. *Ann NY Acad Sci* 1996 ; 31 : 186 193.
  - 31 ) Crystal RG, Ferrans VJ : Reactions of the interstitial space to injury. In : Fisherman AP, ed. Pulmonary Disease and Disorder 2nd eddition, McGraw-Hill Book Company, New York : 1988 : 711 733.
  - 32 ) Henke C, Marineili W, Jessurun J, et al : Macrophage production of basic fibroblast growth factor in the fibroproliferative disorder of alveolar fibrosis after lung injury. *Am J Pathol* 1993 ; 143 : 1189 1199.
  - 33 ) Yaekashiwa M, Nakayama S, Ohnuma K, et al : Simultaneous or delayed administration of hepatocyte

- growth factor equally repress the fibrotic changes in murine lung injury induced by bleomycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1937-1944.
- 34) Yanagita K, Matsumoto K, Sekiguchi K, et al: Hepatocyte growth factor may act as a pulmotrophic factor on lung regeneration after acute lung injury. *J Biol Chem* 1993; 268: 21212-21217.
- 35) Kheradmand F, Folkesson HG, Shum L: Transforming growth factor- $\alpha$  enhances alveolar epithelial cell repair in a new in vitro model. *Am J Physiol* 1994; 267: L 728-738.
- 36) Homma S, Nagaoka I, Abe H, et al: Localization of platelet-derived growth factor and insulin-like growth factor I in the fibrotic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2084-2089.
- 37) 大賀英次郎, 松瀬 健: 肺と増殖因子. 呼吸 1998; 17: 382-388.
- 38) Martinet Y, Rom WN, Grotendorst GR, et al: Exaggerated spontaneous release of platelet-derived growth factor by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 202-209.
- 39) Antoniades HN, Bravo MA, Avila RE, et al: Platelet-derived growth factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1990; 86: 1055-1064.
- 40) Border WA: Transforming growth factor  $\beta$  in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1286-1292.
- 41) 佐藤 博, 清木元治: マトリックスメタロプロテアーゼおよびインヒビターの発現調節機構と癌転移. 実験医学 1992; 10: 263-270.
- 42) Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, et al: Transforming growth factor- $\beta$  1 induces  $\alpha$ -smooth actin expression in granulation tissue myofibroblasts and quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol* 1993; 122: 103-111.
- 43) Khalil N, O'Connor RN, Unruh HW, et al: Increased production and immunohistochemical localization of transforming growth factor- $\beta$  in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 5: 155-162.
- 44) Ling N, Ying SY, Guillemin R: Pituitary FSH is released by a heterodimer of the  $\beta$ -subunits from the two forms of inhibin. *Nature* 1986; 321: 779-782.
- 45) Hemmati-Brivanlou A, Melton DA: A truncated activin receptor inhibits mesodermal induction and formation of axial structures in *Xenopus* embryos. *Nature* 1992; 359: 609-614.
- 46) Eramaa M, Hurme M, Stenman UH, et al: Activin A/erythroid differentiation factor is induced during human monocyte activation. *J Exp Med* 1992; 176: 1449-1452.
- 47) Matsuse T, Fukuchi Y, Eto Y, et al: Expression of immunoreactive and bioactive activin A protein in adult murine lung after bleomycin treatment. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 17-24.
- 48) Matsuse T, Ikegami A, Ohga E, et al: Expression of immunoreactive activin A protein in remodeling lesions associated with interstitial pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1996; 148: 707-713.
- 49) Ohga E, Matsuse T, Teramoto S, et al: Effect of activin A on proliferation and differentiation of human lung fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 228: 391-396.

## Abstract

## Growth Factors in the Process of Inflammation and Fibrosis in the Lung

Takeshi Matsuse

Department of Geriatric Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Growth factors are known not only to cause a mitogenic response and alter differentiated characteristics of the target cells, but also to play important roles in intercellular signaling. Many growth factors are expressed in the embryonic organs and regulate embryogenesis.

Pulmonary fibrosis is characterized by a complex process involving chronic inflammatory reaction, fibroblast proliferation, and abnormal deposition of interstitial collagen as a result of excess healing reaction. In the early phases, TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$  and GM-CSF secreted by alveolar macrophages regulate and enhance pulmonary inflammation. On the contrary, TGF- $\alpha$ , KGF and HGF have been reported to enhance repair of alveolar epithelium and vascular endothelium in the injured lung. Furthermore, growth factors produced by alveolar macrophages and epithelium, such as PDGF, TGF- $\beta$  and activin A that belongs to the TGF- $\beta$  supergene family are known to play cardinal roles in fibroblast proliferation and pulmonary fibrosis.

Further works concerning this complex growth factors (cytokines) network are required to provide a basis of the pathophysiology of pulmonary fibrosis.

---