

氏名	平野 淳
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3300 号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学（一）専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Pirfenidone Modulates Airway Responsiveness, Inflammation, and Remodeling after Repeated Challenge (ピルフェニドンは反復抗原暴露により起こる気道過敏性、気道炎症および気道リモデリングを制御する)
論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 岩月 啓氏 助教授 草野 研吾

学位論文内容の要旨

【目的】 Pirfenidone(PFD)は抗線維化作用を有し、肺線維症、肝硬変症、腎硬化症をはじめ種々の線維化病態への幅広い臨床応用が期待されている。今回我々は気管支喘息に対する PFD の効果を明らかにする目的で、マウス喘息モデル、気道リモデリングモデルを作製しその効果を詳細に検討した。

【方法】 BALB/c マウスを ovalbumin (OVA)で感作後、day28 より 3日間 OVA 吸入暴露した喘息モデルおよび引き続き 4 週間連続吸入暴露を施行した気道リモデリングモデルに PFD の皮下投与を行い、BALF 中の炎症細胞数、サイトカインおよび増殖因子、さらに気道過敏性並びに組織学的検討をおこなった。

【結果】 喘息モデルでは、PFD 投与群で BALF 中好酸球数および IL-4, IL-5, IL-13, TGF- β 1, PDGF さらに気道過敏性の有意な抑制効果が認められた。また気道リモデリングモデルでは Th2 サイトカインおよび増殖因子のみでなく、組織学的に杯細胞の過形成、粘膜下組織の線維化、平滑筋肥厚に対する有意な抑制効果が認められた。

【結論】 今回の我々の研究で PFD が気道炎症および気道リモデリングに対する有意な抑制効果を有することが世界ではじめて明らかとなったことより、今後喘息の発症および重症難治化に対する新規治療薬として重要な役割を果たす可能性が期待される。

論文審査結果の要旨

本研究は、Pirfenidone (PFD)の喘息治療薬としての可能性を示したものである。卵白アルブミン (OVA) で免疫したマウス喘息モデルと気道リモデリングモデルを用いて、PFD の効果を検討した。その結果、喘息モデルでは PFD 投与により BALF 中の好酸球、リンパ球の有意な減少、気道過敏性の低下が観察された。このとき、BALF 中の Th2 サイトカイン IL-4/IL-5/IL-13 や TGF- β 1, PDGF の有意な低下が見られ、OVA 特異的 IgE 抗体、IgG1 抗体は減少した。傍気管リンパ節由来の単核球 (リンパ球) の抗原刺激による増殖活性は、PFD 投与群で有意に減少し、リンパ球からの Th2 サイトカイン産生も減少していた。気道リモデリングモデルでも、PFD 投与による気道過敏性の減少、BALF 中の炎症細胞の減少、Th2 サイトカイン IL-4/IL-5/IL-13 や TGF- β 1, PDGF の有意な低下が観察された。組織学的には、小気管支周囲に見られる炎症細胞浸潤、胚細胞の減少があり、本モデルにみられる粘膜下線維増生や平滑筋肥厚は PFD で有意に抑制された。これらの結果から、PFD の喘息発症および重症難治化に対する新規治療薬としての可能性を示した。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。