

## 論文の要約

報告番号	① 乙 医 第 <b>1252</b> 号	氏名	手塚 敏史
学位論文題目	IMD-4690, a Novel Specific Inhibitor for Plasminogen Activator Inhibitor-1, Reduces Allergic Airway Remodeling in a Mouse Model of Chronic Asthma via Regulating Angiogenesis and Remodeling-Related Mediators (特異的PAI-1阻害剤であるIMD-4690は血管新生およびリモデリングに関するメディエーターの制御を通して慢性喘息モデルマウスの気道リモデリングを抑制する)		
<p>論文の要約</p> <p>(目的) 気管支喘息は、アレルギー性気道炎症、気道過敏性亢進のほか、気道上皮下の肥厚や線維化、気道平滑筋の肥厚、杯細胞の過形成、血管新生などの気道リモデリングを特徴とする。近年、線溶系システムが気道リモデリングに関与していることが明らかとなった。Plasminにはmatrix metalloproteinase (MMP)の活性化を通してコラーゲンなどの細胞外マトリックスを分解する作用があり、plasminogen activator (PA)によるplasminの活性化は、喘息モデルマウスの気道リモデリングを抑制することが証明されている。Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1は、喘息では主にマスト細胞から産生され、喘息患者の喀痰、血漿中において有意に上昇していることが確認されており、気道上皮下の線維化や血管新生、気道炎症に関与することが報告されている。本研究では、PAI-1のアレルギー性気道炎症および気道リモデリングにおける分子制御を解明するため、PAI-1の特異的阻害剤であるIMD-4690を用いて検討を行った。</p> <p>(方法) BALB/cマウスに対してダニのメジャーアレルゲンの1つであるDer p1の腹腔内感作を行った後、8週間にわたりDer p1の吸入暴露を行い、慢性期アレルギー性気道炎症モデルマウスを作成した。吸入暴露を行っている期間にPAI-1阻害剤であるIMD-4690の腹腔内投与を行った。治療対象群としてIMD-4690の溶媒であるcarboxymethylcellulose (CMC)の腹腔内投与群、コントロール群としてDer p1の腹腔内感作の後に生理食塩水を吸入させた群を作製した。</p> <p>(結果) IMD-4690の投与により、組織中のactive PAI-1濃度上昇は抑制され、気道過敏性亢進の抑制や気管支肺胞洗浄液中のリンパ球や好酸球数増加も抑制された。肺ホモジネートのIL-4、IL-5、IL-13などTh2サイトカイン増加は抑制されたが、IFN-<math>\gamma</math>、IL-12などTh1細胞の分化に関与するサイトカイン産生には影響しなかった。その他、TGF-<math>\beta</math>やVEGFなどリモデリングに関するメディエーター産生も抑制されており、コラーゲン含量の増加も抑制されていた。組織学的検討により、気道上皮下の好酸球浸潤や杯細胞過形成の抑制、基底膜網状層の肥厚や平滑筋の肥厚、血管新生など、気道リモデリングの抑制を確認した。さらにIMD-4690投与群において肺組織中のhepatocyte growth factor (HGF)濃度の増加を認めた。</p> <p>(考察) HGFには抗原提示細胞の機能抑制、TGF-<math>\beta</math>産生の抑制作用があることが報告されており、PAI-1はHGFの活性化を通してアレルギー性気道炎症および気道リモデリングを抑制している可能性が示唆されている。本研究においてもIMD-4690投与によりHGFを介した気管支喘息病態の改善がもたらされた可能性が示唆された。</p> <p>以上の結果より、PAI-1が新しい喘息治療の標的となることが証明され、PAI-1阻害剤であるIMD-4690は、気管支喘息治療における新規治療薬となりうる可能性が示唆された。</p>			