

授与番号	甲第 1818 号
------	-----------

論文内容の要旨

Tofacitinib suppressed pulmonary vascular remodeling of allergic vasculitis in a murine model

(トファシチニブ投与によるアレルギー性血管炎マウスに対する肺動脈の血管リモデリング抑制効果)

(松本あみ, 佐々木信人, 新里美幸, 山内広平, 前門戸任)

(Journal of Translational Science 6 巻, 2019 年 11 月掲載)

I. 研究目的

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangitis:EGPA) は, 気管支喘息やアレルギー性鼻炎などのアレルギーを基礎疾患とし, 肺好酸球浸潤や末梢血の好酸球増多を伴う中小動脈から毛細血管, 細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎である. 標準治療はステロイド治療であるが, 抗 IL-5 モノクローナル抗体であるメポリズマブの効果も期待されている. メポリズマブは EGPA 治療においてプラセボ群と比較し有意に高い奏効率を示したが, 53%の患者が寛解には至らなかった. メポリズマブの治療効果は十分ではないが, Th2 サイトカイン抑制効果の可能性は示した. The Janus kinase (JAK) は受容体関連チロシンキナーゼであり, サイトカインシグナルに必要不可欠なシグナル伝達分子である. 近年, JAK 阻害剤の一つであるトファシチニブによる Th2 サイトカインや炎症性サイトカインの抑制効果が示されており, 関節リウマチ, 好酸球増多症候群, 気管支喘息, 他の血管炎などに対するトファシチニブの効果が報告されている. しかしながら, EGPA に対する効果についてはほとんど検討されていない. 本研究は好酸球浸潤を伴うアレルギー性肉芽腫性血管炎のマウスモデルにおける血管リモデリングに関して, トファシチニブの効果を検討した.

II. 研究対象ならび方法

アレルギー血管炎マウスモデル:C57BL/6(Yamauchi K et al. Exp Lung Res.2010)に卵白アルブミン(OVA)を吸入曝露させた. 陽性コントロール群には7日間OVAの吸入曝露を行い, 治療群には7日間のOVA吸入曝露と並行してトファシチニブ(0.1g/kg)を経口投与した. トファシチニブ投与3日目と7日目に気管支肺胞洗浄(BAL)を施行し, BAL液中の細胞分画とサイトカイン IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 と TGF- β , TNF- α の測定を行った. 肺切除標本作製し病理学的な検討を行い, 肺動脈の病理学的変化の半定量解析は severity index に従って評価した.

III. 研究結果

第7日目のBAL液中の総細胞数や好酸球数は陽性コントロール群と比較して治療群で有意に減少した($p < 0.05$). BAL液中のIL-4, IL-6は第3日目($p < 0.05$), 第7日目($p < 0.01$)ともに陽性コントロール群と比較して治療群で有意に抑制された. 第3日目のIL-5は陽性コントロール群と比較して治療群で有意に抑制された($p < 0.05$). IL-13は2群間で有意差は認めなかったが, 治療群で低下傾向を認めた.

TGF- β は第7日目で陽性コントロール群と比較して治療群で有意に抑制された($p < 0.05$). 対して, TNF- α は陽性コントロール群と比較して治療群で有意に上昇した($p < 0.05$).

病理学的検討では, 治療群では血管内腔や周囲への炎症細胞の浸潤や血管内腔の閉塞が抑制された. severity indexによる肺動脈の病理学的変化の半定量解析でも, 治療群は陽性コントロール群と比較して有意に低下した.

IV. 結 語

JAK阻害剤であるトファンチニブは, アレルギー性血管炎マウスモデルにおいてTh2サイトカインや炎症性サイトカイン, TGF- β の産生を抑制し, 肺への好酸球浸潤や肺血管リモデリングを抑制した. 今回の研究は, アレルギー性肉芽腫性血管炎に対する臨床応用につながる基礎研究になると考えられた.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 齊藤 元 (呼吸器外科学講座)

副査 講師 水野 昌宣 (内科学講座：神経内科・老年科分野)

副査 講師 森川 直人 (内科学講座：呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野)

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatous with polyangiitis: EGPA) は好酸球浸潤・増多を伴うアレルギー性血管炎を基礎とした難病であり¹⁾, 標準治療はステロイド投与であるが, いまだ高い奏効率を示す治療法はなく, その解明は急務である. 本研究論文は JAK 阻害剤である tofacitinib の Th2 サイトカイン抑制効果に注目し²⁾, アレルギー性血管炎マウスモデルを用い³⁾, JAK 阻害剤の EGPA 治療応用への可能性を探求した in vivo の基礎研究である. 本研究では, tofacitinib 投与により, アレルギー性血管炎モデルマウスにおける BAL 中の IL-4, IL-6 などの Th2 サイトカインが有意に抑制され, また好酸球肺胞内浸潤も低下した. さらに好酸球浸潤抑制に伴うと考察される TGF- β 産生も抑制され, 結果的に血管の線維化も抑制されることを示した. 本研究結果は, アレルギー性血管炎に tofacitinib が有効である可能性を初めて示したものであり, EGPA 治療への展望を提示した極めて価値のある論文である.

本論文は, 難病である EGPA に対する今後の JAK 阻害剤臨床応用の可能性を示す橋渡しの基礎研究であり, 学位に十分値する論文と考える.

試験・試問の結果の要旨

実験モデル, working hypothesis, JAK をはじめとする cytokine signal transduction とその意義, 実験結果から考察される将来展望と今後の課題について試問を行い, 適切な解答を得た. 学位に値する学識を有していると考え. また, 学位論文の作成にあたり, 剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した.

参考論文

- 1) Recent progress in the pharmacotherapy of Churg-Strauss syndrome (Hellmich B, Gross WL)
Expert Opinion on Pharmacotherapy, 5 巻, 1 号 (2004) :p25-35.
- 2) JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases (Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ)
Nature Reviews Drug Discovery, 16 巻, 12 号 (2017) :p843-862.
- 3) Rapamycin attenuates pulmonary allergic vasculitis in murine model by reducing TGF- β production in the lung (Koizumi R, Sasaki N, Nakamura Y, Suzuki N, Sawai T, Yamauchi K)
Allergy International, 63 巻, 3 号 (2014) :p457-466.