

岩手医科大学審査学位論文の要旨 (博士)

Rapamycin attenuates pulmonary allergic vasculitis in murine model by reducing
TGF- β production in the lung

(ラパマイシンは肺内の TGF- β の産生を減少させることによりマウスモデルの肺アレルギー性肉芽腫性血管炎を改善させる)

(小泉瑠美, 佐々木信人, 中村豊, 鈴木奈緒美, 澤井高志, 山内広平)

(Allergy International (投稿審査中))

I. 研究目的

ラパマイシンはマクロライド系物質であるとともに mTOR1 (The mammalian target of rapamycin) 阻害作用を有する免疫抑制剤である。mTOR は PI3K 近縁のキナーゼファミリーに属するセリン/スレオニンキナーゼで生存に関わるシグナル伝達物質であり、平滑筋増殖、骨格筋増殖にも関わっている。気管支喘息マウスモデルおよび食物アレルギーマウスモデルにおいて有用であった報告があり、アレルギーの抑制効果も十分に期待できる薬剤である。臨床応用例の1つとして平滑筋細胞増殖抑制作用を利用し、血管内ステントにラパマイシンが配合されている。血管平滑筋増殖抑制効果も認められていることから不可逆的な血管炎による血管リモデリング抑制効果も期待できる。

ラパマイシンはマウスモデルの肺線維症における間葉系細胞の増殖を抑制すると報告されている。

本研究では、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で、血管内筋線維芽細胞増殖を含む血管リモデリングに関して、ラパマイシンの効果を検討した。

II. 研究対象ならび方法

アレルギー性血管炎マウスモデル作成方法については (Analysis of pulmonary allergic vasculitis with eosinophil infiltration in asthma model of mice. Yamauchi K, Sasaki N, et al. Exp Lung Res. 36(4):227-36, 2010) に従って作成した。C57BL/6 マウスに卵白アルブミン (OVA) を曝露させた。陽性コントロール群には7日間 OVA の吸入曝露を行った。治療群のマウスには7日間の OVA 吸入曝露と並行してラパマイシン (1mg/kg) を腹腔内投与した。ラパマイシン投与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として IL-4, 5, 13, TGF- β の測定を行った。肺切除標本では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我々が以前に報告した severity index に従って評価した。更に TGF- β , α -SMA (smooth muscle actin), Ki-67 の免疫染色を施行し TGF- β 産生細胞と血管内細胞増殖との関連性について検討した。

III. 研究結果

1. 血液中の好酸球数はラパマイシン投与群において3,7日目で抑制された。(p<0.01)
2. BAL液中の総細胞数は陽性コントロール群とラパマイシン投与群で有意差は認めなかったが、ラパマイシン投与群で好酸球数の低下を認めた。(p<0.01)
3. OVA曝露後3日目のBAL液中IL-4,5,13がラパマイシン投与群で著明な低下を認めた。TGF- β は3,7日目ともにラパマイシン投与群で著明な低下を示した。(p<0.01)
4. 血管内筋線維芽細胞増殖はラパマイシン投与により著明に抑制され、病理学的な半定量解析によるseverity indexはラパマイシン投与群で有意に低下した。(p<0.01)
5. OVA曝露群では α -SMA, TGF- β 陽性筋線維芽細胞による肺血管内腔の閉塞を認めたが、ラパマイシン投与群では血管内閉塞は認めず、血管壁の平滑筋細胞のみ陽性であった。また、陽性コントロール群において肺血管内筋線維芽細胞に多くのKi-67陽性細胞が認められたが、ラパマイシン投与群でKi-67陽性細胞は少なかった。(p<0.01)

IV. 考按

ラパマイシンはOVA感作マウスにおいて、OVA刺激で増加するTh2サイトカイン(IL-4,5,13)の産生を抑制したことにより肺に浸潤する好酸球を減少させ、肺内TGF- β の産生を抑制したと考えられる。加えて、筋線維芽細胞の増殖を抑制することで、アレルギー性肉芽腫性血管炎マウスモデルの肺血管リモデリングを抑制したと考えた。

IV. 結 語

アレルギー性肉芽腫性血管炎は稀な疾患であり、治療方法について臨床研究が十分に検討されていない疾患である。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る。

V. 学位申請後経過

- ※1 最終審査後、Allergology International 2014;63:457-466に掲載された。
- ※2 査読による内容の変更は不要であった。