

論文内容の要旨

A Phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor strongly suppressed pulmonary vascular remodeling of allergic vasculitis in murine model

(ホスファチジルイノシトール3リン酸阻害薬である ZSTK474 の肺血管リモデリング抑制)

(及川侑芳, 佐々木信人, 新里美幸, 中村豊, 山内広平)

(Experimental Lung Research 42 巻, 3 号 平成 28 年 4 月掲載)

I. 研究目的

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) は気管支喘息, 好酸球増多症, 壊死性血管炎症状で特徴付けられる。EGPA は主として小型～中型血管を侵し, 皮膚, 神経, 消化管, 肺やその他の臓器に重大な臓器障害を与える。EGPA に関して今まで多くの研究がされてきたが, 未だに有効な治療法は確立していない。EGPA の病因も不明だが, 好酸球が血管内や血管外で重要な細胞であり, 現在のところ好酸球が好酸球性神経毒や TGF- β を含むサイトカインを放出し組織障害を来すと考えられている。

Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) はサイトカイン, ケモカインの生産や免疫反応における細胞誘導に関与しており, 抗腫瘍効果のある薬剤として知られている。

本研究は PI3K 阻害薬である ZSTK474 のアレルギー性血管炎マウスモデルに対する肺血管リモデリング抑制効果について検討した。

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: C57BL/6 (Yamauchi K et al. Exp. Lung Res. 2009) 12 匹を 7 日間 ovalbumin (OVA) に暴露させ, 陽性対照群 (n=6) と ZSTK474 治療群 (n=6) に分けた。ZSTK474 治療群は同時に ZSTK474 (30mg/kg) の経口投与を行い, OVA 暴露第 3 日目, 第 7 日目の組織学的検討及び BALF 中, 末梢血液中の細胞分画, BALF 中のサイトカインを測定し, ZSTK474 の血管リモデリングへの影響を検討した。

III. 研究結果

第 3 日目, 第 7 日目において, ZSTK474 治療群では, 陽性対照群と比較し BALF や末梢血液中の細胞分画で, 有意に総細胞数や好酸球割合, 好酸球数が減少していた。また, 第 3 日目において, IL-4 (p<0.01), IL-5 (p<0.01), IL-13 (p<0.01) の Th-2 サイトカインが著名に

抑制された。さらに、陽性対照群と比較し、第3日目、第7日目での TGF- β の減少も認められた ($p < 0.01$)。

第3日目、第7日目ともに ZSTK474 治療群は血管内腔・周囲への炎症性細胞の浸潤を抑制し、血管の炎症を軽減させた ($p < 0.01$)。

IV. 結 語

クラス I PI3K 阻害薬である ZSTK474 は、アレルギー性血管炎マウスモデルの肺血管リモデリングや好酸球浸潤を優位に抑制した。PI3K はアレルギー性血管炎の免疫学的シグナルにおいて重要な役割を果たしている可能性を示唆した。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 吉岡 邦浩 (放射線医学講座)

副査 教授 山内 広平 (内科学講座：呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野)

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 (EGPA) は、先行する気管支喘息、血中の好酸球の増加、血管炎症状を特徴とする病因不明の難病で、未だ有効な治療法は確立されていない。本研究は、EGPA における Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) の働きに注目し、これを阻害する薬剤である ZSTK474 の血管リモデリングに関する影響を気管支肺胞洗浄液 (BALF) や血清学的な検討、さらには組織学的な評価も加えることでその有効性を検証した論文である。具体的には独自の手法で作成したアレルギー性血管炎マウスモデルを用い、ZSTK474 を経口投与した後の血中および BALF 中の好酸球数、サイトカインや TGF- β の経時的測定を実施し、これらが抑制されていることをつきとめ、さらには組織学的にも血管リモデリングが抑制されることを証明した。

本論文は EGPA の治療法に関する基礎的な研究であるが、今後の臨床的な発展が期待できる新たな知見を示した優れた研究である。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

EGPA の病態、免疫学的特徴、診断法や現時点での一般的な治療法、さらにはアレルギー性血管炎モデルを用いた実験の実際や限界等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える。

参考論文

- 1) ベーチェット病等の血管炎による肺血栓塞栓症 (及川侑芳 他 3 名と共著) 血栓と循環, 23 巻, 3 号 (2015) : p181-185.
- 2) シェーグレン症候群と肺病変 (佐々木信人 他 3 名と共著) 呼吸, 32 巻, 7 号 (2013) : p612-618.
- 3) Rituximab により長期寛解が得られたステロイド抵抗性筋炎の 1 例 (佐々木信人 他 5 名と共著) アレルギーの臨床, 33 巻, 10 号 (2013) : p945-949.