

論 文 内 容 要 旨

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)

著者        Toshifumi Tezuka, Hirohisa Ogawa, Masahiko Azuma, Hisatsugu Goto, Hisanori Uehara, Yoshinori Aono, Masaki Hanibuchi, Yoichi Yamaguchi, Tomoyuki Fujikawa, Akiko Itai, Yasuhiko Nihioaka

平成 27 年 3 月 18 日発行 PLoS One 第 10 巻第 3 号  
e0121615 に発表済

内容要旨

(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。

(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

## 様式 (8)

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。

(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- $\gamma$ , 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- $\beta$  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。

(考察) HGF には抗原提示細胞の機能抑制, TGF- $\beta$  産生の抑制作用があることが報告されており, PA 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。

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。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1252</b> 号	氏名	手塚 敏史
審査委員	主査	香美 祥二	
	副査	峯岸 克行	
	副査	安友 康二	

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)

著者 Toshifumi Tezuka, Hirohisa Ogawa, Masahiko Azuma, Hisatsugu Goto, Hisanori Uehara, Yoshinori Aono, Masaki Hanibuchi, Yoichi Yamaguchi, Tomoyuki Fujikawa, Akiko Itai, Yasuhiko Nishioka

平成 27 年 3 月 18 日発行 PLoS One 第 10 巻第 3 号 e0121615 に  
発表済

(主任教授 西岡安彦)

要旨 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おり、plasminogen activator (PA) による plasmin の活性化が気道リモデリングを抑制することが報告されている。一方、喘息患者の喀痰および血漿中には plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 が増加してお

り、気道リモデリングの促進に関与している可能性が示唆されている。

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役割と治療標的としての可能性を解明するため、PAI-1 の特異的阻害剤である IMD-4690 を用いて、ダニ抗原感作による慢性喘息モデルマウスに対する作用を検討した。得られた結果は以下のとおりである。

1. IMD-4690 は、肺組織中の active PAI-1 濃度上昇を抑制し、気道過敏性亢進および気管支肺胞洗浄液中のリンパ球と好酸球数の増加を抑制した。
2. IMD-4690 は、肺組織中の IL-4, IL-5, IL-13 などの Th2 サイトカインの増加を抑制したが、Th1 サイトカインである IFN- $\gamma$ , IL-12 産生には影響しなかった。
3. IMD-4690 投与により TGF- $\beta$  および VEGF の産生抑制、肺コラーゲン含量の抑制とともに組織学的に気道リモデリングの抑制が確認された。
4. IMD-4690 投与群において肺組織中の hepatocyte growth factor (HGF) の増加を認めた。

以上の結果は、PAI-1 が HGF 産生の制御を介してアレルギー性気道炎症および気道リモデリングの調節に重要な役割を果たしている事、また PAI-1 阻害によりこれらの制御が可能である事を示唆している。

本研究は、慢性喘息における気道リモデリングの細胞分子病態解明と気道リモデリングを標的とした新たな喘息治療薬の開発に寄与するところ大であり、学位授与に値すると判定した。