

氏 名	新堀 智子
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第357号
学位授与年月日	平成23年3月22日
審 査 委 員	主査 教授 田邊 一明
	副査 教授 大谷 浩
	副査 教授 鈴宮 淳司

論文審査の結果の要旨

肺線維症は肺の線維化が慢性的に進行する難治性疾患であり、病態生理の解明と新規治療法の開発が急務である。Cysteinyl leukotrienes (CysLTs) は炎症メディエーターとしてのみならず線維化への関与も示唆されているが、肺線維症における役割は不明である。申請者は急性期および慢性期の肺線維症モデルマウスを用いて肺線維症におけるCysLTsの役割を検討した。急性期モデルとしてブレオマイシンモデルを用いてCysLT1型受容体 (CysLT1R) 拮抗薬 (ブレオマイシン処置3日前から2週間後まで連日投与) の効果を検討した。同モデルでは肺線維化の進行とともに肺胞洗浄液中のCysLTs量も増加した。CysLT1R拮抗薬は肺線維化およびTGF- β 1発現増加を抑制し、CysLT2型受容体 (CysLT2R) の発現量低下を回復させた。この結果より、ブレオマイシンによる線維化にCysLTsは重要な役割を果たし、CysLT1R拮抗薬は抗線維化効果を持つことが示された。次に慢性期モデルであるシリカモデルを用いてCysLTs関連指標の経時的変動 (シリカ処置後 3, 7, 14, 28, 56日後) を解析した。同モデルでは線維化の持続的進行とともに、ヒト病変に特徴的な線維性結節の形成が認められた。CysLTs量は、肺胞洗浄液中では急性期でのみ増加したが、肺組織中では急性期・慢性期ともに増加した。CysLT1Rは急性期から慢性期にかけて病変部で発現増加し、CysLT2Rは発現低下していた。以上より、シリカモデルはよりヒト病変を模したモデルであることと、CysLTsが慢性期の線維化においても重要な役割を果たしている可能性が示された。

本研究は、CysLTsが炎症反応のみならず肺線維症の発症進展に重要な役割を果たしていること、慢性期の進行性線維化にはCysLTsがより強く関与していることを示唆した。またCysLT1R拮抗薬の肺線維症治療薬としての可能性も示され、その基礎・臨床医学的価値は極めて高いと考えられる。