

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1231 号	氏 名	市 山 崇 史
論文審査担当者	主 査 花岡 正幸 副 査 山田 充彦 ・ 小泉 知展		

(論文審査の結果の要旨)

特発性肺線維症 (IPF) 患者の肺ではプロスタグランジン (PG) E₂が減少し,ブレオマイシン (BLM) 誘発肺線維症マウスモデルで PGE₂ 投与によるコラーゲン産生量や死亡率の抑制が報告されている.PGE₂の受容体はEP1~EP4 と 4つあり, EP2 と EP4 が G 蛋白と共役し細胞内 cAMP レベルを上昇させるため, 抗線維化に働くと考えられる.本研究では, 新規開発した EP2 アゴニストと EP4 アゴニストの抗線維化作用を BLM 誘発肺線維症ラットで検討した.またヒト IPF 患者の肺組織と BLM 誘発肺線維症ラットの肺組織において, EP2 と EP4 の発現の有無を免疫染色で調べた.

10 週齢 Wistar-Hann ラットを用い day0 に BLM 2.2mg/kg を気管内投与し肺線維症モデルを作製した.①sham コントロール群; day0 に生理食塩水を気管内投与する群,②BLM+溶媒群; 肺線維症モデルに介入薬の溶媒のみを投与する群, ③BLM+EP2 アゴニスト群; 肺線維症モデルに EP2 アゴニスト 0.3mg/kg を投与する群,④BLM+EP4 アゴニスト群; 肺線維症モデルに EP4 アゴニスト 0.3mg/kg を投与する群,⑤BLM+ピルフェニドン群; 肺線維症モデルにピルフェニドン 30mg/kg を投与する群, (②~⑤は 1 日 3 回皮下注射), ⑥BLM+ニンテダニブ群; 肺線維症モデルにニンテダニブ 50mg/kg を 1 日 1 回経口投与する群,の 6 群に分類し, 21 日間介入薬を投与した.Day22 に安楽死させ肺を摘出し,右肺重量を測定した.左肺を病理組織学的にスコア評価し, ヒドロキシプロリン含有量, TGF-β1 とプロコラーゲンの mRNA 発現量を測定した.ヒト IPF 患者の肺組織と BLM+溶媒群のラット肺組織で, EP2 と EP4 の免疫染色を施行した.

その結果, 市山は以下の結論を得た.

1. EP2 アゴニスト投与群では溶媒投与群と比べ, 肺重量の増加および TGF-β1 とプロコラーゲンの mRNA 発現が有意に抑制された.組織スコアとヒドロキシプロリン含有量は低い傾向だったが, 有意差はなかった.
2. ニンテダニブ投与群でも EP2 アゴニストと類似した結果が得られた.
3. EP4 アゴニスト投与群は線維化抑制効果を認めなかった.
4. ヒト IPF 患者の肺組織および BLM 誘発肺線維症ラットモデルの肺組織では, EP2 と EP4 の発現が認められたが,正常肺組織ではそれらの発現は認めなかった.

これらの結果により, EP2 アゴニストは特発性肺線維症の新規治療薬になる可能性が示唆された.よって, 主査, 副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた.