

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	大森 慶太郎
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Inhibition of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Attenuates Transforming Growth Factor- β -Dependent Epithelial Mesenchymal Transition and Differentiation of Fibroblasts to Myofibroblasts (Plasminogen Activator Inhibitor-1 の抑制は、Transforming Growth Factor- β 依存性の上皮間葉移行と線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化を減弱させる)			
論文審査担当者			
主査	教授	今泉 和則	印
審査委員	教授	吉栖 正生	
審査委員	教授	岡田 守人	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>肺線維症の進行には多くの因子が関与するが、transforming growth factor-β (TGF-β)はその中心的役割を担っている。また代表的な線溶系抑制因子である plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)も肺線維化に強く関与することが示されているが、PAI-1の最も強力な発現促進因子が TGF-β であるという興味深い事実も明らかとなっている。TGF-β と PAI-1の関係については、肺内に TGF-β を過剰発現させることで作製した肺線維症モデルマウスに、PAI-1阻害剤を経口投与すると肺線維化が抑制されるとの報告や、<i>in vitro</i>においてマウス肺上皮細胞に TGF-β を加えると間葉系細胞への変化（上皮間葉移行；epithelial-mesenchymal transition, EMT）が誘導されるが、PAI-1 siRNAで PAI-1 をノックダウンさせると EMT が抑制されることが示されている。これらの知見から PAI-1 は TGF-β がもたらす線維化作用に関与していること、さらに PAI-1 の阻害により TGF-β の線維化活性を減弱できる可能性を示唆している。今回我々は新規低分子化合物の PAI-1 阻害薬 SK-216 を用いて、PAI-1 を阻害した際の TGF-β 誘導線維化作用への影響について検証した。</p> <p>まず <i>in vitro</i> にて TGF-β 誘導 EMT に対する SK-216 の影響について検証した。ヒト肺上皮細胞株 A549 細胞に TGF-β を作用させると EMT が誘導され（上皮系マーカーの発現減少、間葉系マーカーの発現増加）、同時に A549 細胞から PAI-1 や内因性 TGF-β の産生が促進されるが、SK-216 はこれらの変化をすべて抑制した。また同様にマウス肺上皮細胞株 LA-4 細胞においても SK-216 は TGF-β 誘導 EMT を抑制した。SK-216 による EMT 抑制の機序を探るため、Smad や ERK シグナル経路への影響を調べたが、SK-216 は TGF-β 刺激後の Smad や ERK のリン酸化に対しては抑制効果を認めなかった。次に、TGF-β が誘導する肺線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化に対する SK-216 の影響について検証した。ヒト肺線維芽細胞株 MRC-5 細胞に TGF-β を作用させると α-SMA の発現増加を伴った筋線維芽細胞への分化が誘導されるが、SK-216 はこの分化を抑制した。初代培養のヒト肺線維芽細胞を用いても同様の結果が得られた。次に、<i>in vivo</i> にても SK-216 が抗線維化作用を発揮するのかを検証する目的で、ブレオマイシンを気管内投与することで肺線維症を惹起させるモデルマウスに SK-216 を経口投与した。SK-216 を投与された肺線維症モデルマウスでは、非投与の肺線維症モデルマウスに比して、肺ハイドロキシプロリンの増加量、組織所見での肺の線維化程度、コラーゲン沈着と α-SMA 発現量が軽度であった。</p> <p>これらの結果から SK-216 には TGF-β が誘導する EMT や筋線維芽細胞分化を抑制する効果のあることが明らかとなり、PAI-1 が TGF-β の下流 effector としてその線維化促進作用に関与していることも判明した。また SK-216 の経口投与がブレオマイシン肺線維症を</p>			

軽減させたことから、PAI-1 の抑制は *in vivo* においても抗線維化効果を有することが示された。本研究の成果により、PAI-1 阻害薬による PAI-1 の抑制が肺線維症に対する新たな治療手段になる可能性が示されたのである。

以上の結果から、本論文は、TGF- β 誘導の線維化促進作用における PAI-1 の関与を証明し、PAI-1 を治療標的とした肺線維症に対する新たな治療手段を提唱した点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。