

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	三浦 慎一郎
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
High S100A9 level predicts poor survival, and the S100A9 inhibitor paquinimod is a candidate for treating idiopathic pulmonary fibrosis (特発性肺線維症において高い S100A9 レベルは生存率の低さを予測し、S100A9 阻害薬であるパキニモドは特発性肺線維症治療の選択肢となり得る)			
論文審査担当者			
主 査	教授	柘植 雅貴	印
審査委員	教授	岡田 守人	
審査委員	講師	村上 英介	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) は、その臨床経過が非常に多様であり、長期に渡り安定して経過するものから急速に進行するものまで様々である。現行の治療薬は効果が限定的であり、多数の副作用が報告されている。したがって、IPF 患者の予後を予測する有用なバイオマーカーや、効果的で副作用の少ない新規治療薬の開発への要求が高まっている。S100A9 は、主に骨髄由来細胞の細胞質内に存在するタンパク質で、炎症環境下で分泌され、炎症促進および線維化誘導する事が報告されている。IPF 患者においては、S100A9 は肺組織および血液中で高発現しており、IPF の病態生理との関連が示唆されるが、その詳細な役割は明らかでない。本研究では、IPF の予後予測バイオマーカーおよび治療標的分子としての S100A9 の有用性を検証した。</p> <p>手法として、ブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルにおける S100A9 の発現と局在、および S100A9 の作用阻害薬による線維化抑制効果を検討した。S100A9 の作用を阻害する方法として、臨床試験でヒトでの安全性が既に確認されており、S100A9 阻害作用を有する小分子化合物であるパキニモドを使用した。また、IPF 患者 76 名の血清と 55 名の気管支肺胞洗浄液サンプルの S100A9 レベルを測定し、生存率との関連を後方視的に検討した。</p> <p>ブレオマイシン投与後、マウス肺組織中の炎症細胞と線維化病変部で S100A9 の発現が亢進していた。S100A9 阻害薬であるパキニモドの投与により、ブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルにおける肺の線維化進展が抑制された。さらに、パキニモドの投与により、気管支肺胞洗浄液中のリンパ球数と好中球数の増加は抑制され、内皮間葉転換マーカーとされる α SMA 陽性内皮細胞数の増加も抑制された。一方、IPF 患者における解析では、気管支肺胞洗浄液中の S100A9 レベルと好中球数に正の相関を認めた。さらに、IPF 患者の血清および気管支肺胞洗浄液中において S100A9 が高レベルであることが生命予後不良と有意に関連していることが示された。</p> <p>本研究は、ブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルを使用し、ブレオマイシン投与後にマウス肺で S100A9 の発現が亢進し、S100A9 阻害薬であるパキニモドの投与が肺線維症の進展を抑制する事を示した。また、血清および気管支肺胞洗浄液中における高レベルの S100A9 の存在が IPF 患者の予後不良因子であることを示した。これらの結果は、S100A9 の発現の亢進が IPF の病態生理において重要な役割を果たしており、治療標的となりうることを示唆している。</p> <p>IPF の病態における S100A9 の役割に関して、本研究はブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルにおいて S100A9 活性を阻害する事により気管支肺胞洗浄液中の好中球数の増加が抑制され、また、IPF 患者の気管支肺胞洗浄液中の S100A9 レベルと好中球数との間には正の相関が認められる事を示し、これは肺内において S100A9 と好中球の動態が関連</p>			

している事を示唆している。好中球は好中球エラスターゼなどの様々なメディエーターを分泌し、上皮細胞の損傷や線維芽細胞の活性化に関与している。S100A9 が組織への好中球浸潤を誘導する事、また気管支肺胞洗浄液中の好中球増多が IPF における早期死亡を予測する事がこれまでに示されており、S100A9 によって促進される好中球を介した様々な反応が IPF の病態進展において重要な役割を果たしていることが示唆される。さらに、本研究は S100A9 阻害薬の投与により、ブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルにおいて内皮間葉転換が抑制される事を示した。過去の研究では、S100A9 が線維芽細胞の増殖と活性化を促進し、上皮間葉転換の誘導にも関与している事が示されている。本研究結果と総合して考えると、S100A9 は線維芽細胞の増殖と活性化、上皮間葉転換、内皮間葉転換、および肺への好中球浸潤を誘導するなど、様々な機序によって肺胞構造の破壊と異常な組織修復を引き起こし、IPF の病態形成および進展に関与している可能性がある。具体的な機序の解明には、*in vitro* 実験を含め、さらなる検証が必要と思われる。

本研究の結果から、S100A9 の発現の亢進が IPF の病態進展に関連しており、S100A9 阻害薬であるパキニモドが IPF 治療の選択肢となりうる事が示唆された。

よって審査委員会委員全員は、本論文が三浦慎一郎に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値のあるものと認めた。