

論文内容要旨

しめい 氏名	おおはし たけのぶ 大橋 威 信
学位論文題名	ブレオマイシン誘導性皮膚硬化モデルマウスにおけるリゾホスファチジン酸受容体拮抗薬 (LPA _{1,3}) の抗線維化効果
<p>全身性強皮症 (SSc) は、皮膚、肺を含む様々な臓器に線維化をきたす結合組織疾患である。線維化の機序はまだ十分明らかになっておらず、現在のところ有効性が確立した治療法も特効薬も少ない。近年、リゾホスファチジン酸 (LPA) が強皮症の線維化において重要な働きがあるとして注目されている。LPA は G 蛋白質共役型受容体を介し、多彩な機能を発揮する生理活性脂質である。皮膚や肺を含む線維症モデルにおいて、LPA₁ 受容体欠損により線維化の誘導が抑制されており、LPA は高親和性 LPA₁ 受容体を介して線維化を誘導する重要なメディエーターであることが明らかにされた。</p> <p>本研究では、ブレオマイシン (BLM) 誘導性強皮症モデルマウスを用いて、LPA_{1,3} 阻害薬 (Ki16425) を局所投与し、皮膚硬化および肺線維化に与える影響について検討した。C3H/HeJ マウスの背部に BLM を皮内注射し、Ki16425 の濃度を 1mg/kg、10mg/kg となるように調節し、6 時間後に同部位に皮内注射を週 5 回 4 週間行った。その後、6mm パンチで背部の BLM 注射部位の皮膚および肺組織を採取した。病理組織学的検討では、皮膚では真皮厚、真皮内肥満細胞数、および筋線維芽細胞の p-Smad 2/3 陽性数を評価した。肺で線維化の程度を肺線維スコアを用いて評価した。コラーゲン沈着の評価のため、真皮内、肺組織中のヒドロキシプロリン定量を行った。皮膚組織を用いてサイトカインおよび collagen $\alpha 1(I)$ の RNA 抽出と Realtime RT-PCR を行った。</p> <p>真皮厚はコントロール群と比較して、Ki16425 (1mg/kg) 投与群で 38%、Ki16425 (10mg/kg) 投与群で 35% 減少しており、組織学的な皮膚硬化の抑制がみられた。皮膚のヒドロキシプロリン量は Ki16425 (1mg/kg) 投与群で 32%、Ki16425 (10mg/kg) 投与群で 49% の減少が認められた。真皮内の肥満細胞数、筋線維芽細胞数、p-Smad 2/3 陽性細胞数は Ki16425 投与により有意に減少していた。BLM 刺激により誘導される TGF-$\beta 1$、CTGF、MIP-1α、IFN-γ、collagen $\alpha 1(I)$ mRNA の発現レベルが Ki16425 投与により有意に抑制されていた。肺組織においては、Ki16425 投与により肺胞壁の浮腫を伴う肥厚の減少、炎症細胞浸潤の減少を認め、肺線維スコアでも有意な減少を認めた。肺組織中のヒドロキシプロリン量は Ki16425 (1mg/kg) 投与群で 25%、Ki16425 (10mg/kg) 投与群で 32% 減少していた。</p> <p>以上より、LPA_{1,3} 受容体拮抗薬である Ki16425 は BLM 誘導性強皮症モデルマウスにおいて皮膚および肺の線維化を改善させることが示された。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。