

Imatinib ameliorates bronchiolitis obliterans via inhibition of fibrocyte migration and differentiation

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/46479

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 63 号 氏名 渡辺 知志

論文審査担当者 主査 和田 隆志

副査 矢野 聖二

山岸 正和

学位請求論文

題 名 Imatinib ameliorates bronchiolitis obliterans via inhibition of fibrocyte migration and differentiation

(イマチニブは線維細胞の遊走と分化を制御することで閉塞性細気管支炎の気道閉塞を抑える)

掲載雑誌名 The Journal of Heart and Lung Transplantation 2016 年掲載予定

閉塞性細気管支炎 (Bronchiolitis obliterans: BO) は細気管支に線維性の狭窄や内腔の閉塞を引き起こす疾患で、主に肺移植後や造血幹細胞移植後のレシピエントに発症する。有効な治療法は確立されておらず、移植の長期生存を妨げる重大な合併症である。イマチニブは *Bcr-Abl*、*c-Abl*、*c-Kit*、および *platelet-derived growth factor* (PDGF) 受容体のチロシンキナーゼ阻害活性を有する分子標的治療薬であり、抗線維化効果を有することが様々な実験動物モデルで報告されている。異所性気管移植によるマウス BO モデルでも気道閉塞を抑えることが報告されているが、その抗線維化機序は明らかにされていない。線維細胞は白血球マーカーと間葉系マーカーを共発現する骨髄由来の間葉系前駆細胞で、近年、BO の発症や進展に関与する細胞として注目されている。本研究では線維細胞に注目し、イマチニブがマウス BO モデルの気道閉塞を抑えるメカニズムを検討した。

同種同系移植 (isograft) 群、同種異系移植 (allograft) 群、allograft にイマチニブを投与した群を作製し、気道閉塞の程度や線維細胞を含む各種炎症細胞数を、組織学的に評価した。またヒト末梢血単核球を用いて、線維細胞の遊走や分化に対するイマチニブの効果を *in vitro* で検討した。得られた結果は以下のように要約される。

1. Allograft にイマチニブを投与したところ、気道閉塞は有意に抑制された。
2. BO の気道閉塞に骨髄由来の線維細胞が関与していた。
3. Allograft 群では、isograft 群に比べて移植気管内の線維細胞数が有意に増加し、その数はイマチニブ投与により有意に減少した。
4. *In vitro* では、イマチニブは PDGF/PDGF 受容体チロシンキナーゼ経路を介して線維細胞の遊走を抑え、*c-Abl* チロシンキナーゼ経路を介することにより単球からの線維細胞への分化を抑制した。

以上の結果から、イマチニブは線維細胞の遊走と分化を制御することにより、BO の気道閉塞を抑えることが示唆された。線維細胞は BO の新たな治療標的として有用な可能性がある。

本研究は、BO による気道閉塞がイマチニブによって抑えられるメカニズムを世界で初めて明らかにしたものであることから、学位に値すると判断された。