

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	木村 陽介
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 589 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	A single injection of a sustained-release prostacyclin analog (ONO-1301MS) suppresses airway inflammation and remodeling in a chronic house dust mite-induced asthma model (徐放性プロスタサイクリンアナログ (ONO-1301 MS) の単回注射は、慢性のハウスダストダニ誘発マウス喘息モデルにおいて気道炎症とリモデリングを抑制する)
論文審査委員	主査 教授 伊藤 雅章 副査 教授 齋藤 昭彦 副査 教授 成田 一衛

博士論文の要旨

背景：気管支喘息は、可逆性の気道閉塞・気道過敏性の亢進・気道炎症・気道の構造上の変化（リモデリング）の形成などで特徴づけられる。基本的にダニなどの環境アレルゲンが気道壁に浸透し、抗原提示細胞を通して好酸球性炎症や Th2 サイトカインの上昇などによりアレルギー性気道炎症が引き起こされるとされる。近年では、プロスタサイクリンの Th2 サイトカイン産生阻害作用、樹状細胞機能抑制作用、気道リモデリング抑制効果などが知られており、マウス喘息モデルでプロスタサイクリン製剤の有用性が報告されている。

申請者らは以前卵白アルブミン（OVA）誘発のマウス喘息モデルを用いて、トロンボキサン合成酵素阻害作用を併せ持つ新規プロスタサイクリンアゴニストである ONO-1301 の気道過敏性の改善及び好酸球性気道炎症の抑制効果を報告した。しかし ONO-1301 は、気道のアレルギー性炎症を改善するために有用な薬剤であるが、その短い作用時間のため頻回投与を必要とするという問題がある。またこれまでは伝統的にアレルギー性炎症モデルには卵白アルブミン（OVA）を抗原とした動物モデルが用いられてきたが、卵白アルブミンは天然には存在しない抗原であり、さらに慢性暴露のみでは感作が成立しないという問題がある。従って、環境アレルゲンに関わる慢性動物モデルでは、よりヒトの感作に近いと考えられるダニなどの一般的な環境アレルゲンを用いたモデルが望ましい。

目的：申請者らは、慢性のハウスダストダニ誘発マウス喘息モデルを作製し、ONO-1301 を 3 週間持続的に放出する徐放性プロスタサイクリンアナログ（ONO-1301 MS）を用いて、同モデルにおける気道炎症とリモデリングの抑制効果を検討した。

方法：申請者らは、5 週連続（5 日/週）でハウスダストダニ抗原を経鼻的に投与した Balb/c マウスを用いて、慢性のハウスダストダニ誘発マウス喘息モデルを作製した。マウスは 3 週間ダニ抗原曝露された後に ONO-1301MS または vehicle（対照群）の単回皮下注射を受け、その後さらに 2 週間ダニ抗原に曝露さ

れた。最後の抗原暴露 48 時間後に、メサコリンに対する気道過敏性の評価及び気管支肺胞洗浄を行った。また肺標本を切除し、杯細胞化生、気道平滑筋の肥厚、粘膜下の線維化を調べた。また ONO-1301MS を単回投与した後にプロスタサイクリン活性がどの程度持続するか調べるために、ONO-1301MS を単回投与した後に ONO-1301 の血中濃度を測定した。

結果：ハウスダストダニ抗原を 3 週間暴露されたマウスは、対照群と比較し、有意に気道過敏性の亢進、好酸球性気道炎症、BALF 中の Th2 サイトカインの上昇を認めた。5 週間暴露されたマウスでは気道過敏性、好酸球性炎症はいずれも増強された。

ONO-1301MS を投与されたマウスは、対照群を投与されたマウスと比較し、気道過敏性の減弱、好酸球性気道炎症の抑制を認めた。また ONO-1301MS 投与群では、IL-4、IL-5、IL-13、PDGF-AA、TGF- β などのサイトカイン産生の有意な低下を示した。慢性喘息の特徴である杯細胞化生の存在は PAS 染色で同定できるが、3 週間ダニ抗原を暴露されたマウスでは杯細胞化生を認め、5 週間暴露後にはさらに杯細胞化生の増強を認めた。ONO-1301MS1 投与群では、対照群と比べて杯細胞化生の減弱を認めた。杯細胞化生に加えて、5 週間曝露したマウスは、気管支粘膜コラーゲン沈着の増加を示した。ONO-1301MS 投与群では、対照群と比べ、気道平滑筋肥厚の減少と気管支粘膜コラーゲン沈着の減少を示した。特に ONO-1301MS 投与群では、3 週間暴露された群と比べても気道平滑筋肥厚の減弱を認めた。これらのデータは ONO-1301MS がアレルギー性気道炎症や気道リモデリングを抑制するだけでなく、一度線維化した病変（リモデリング）を元の状態に改善する可能性を秘めていると考えられた。

ONO-1301 投与 24 時間後には血漿中の濃度は検出感度以下となったが、ONO-1301MS の単回投与後の ONO-1301 の血中濃度は、投与後 3 週間まで検出された。

考察：この結果は、新規の徐放性プロスタサイクリンアゴニストである ONO-1301MS の単回投与が、慢性ハウスダストダニ誘発喘息モデルにおいて、気道過敏性、気道のアレルギー性炎症、気道リモデリングの抑制に有用であることを示唆している。この薬剤は、近い将来の気管支喘息の実用的な治療において、抗炎症やリモデリング改善薬として有効である可能性がある。

審査結果の要旨

気管支喘息は、抗原提示細胞を介した好酸球性炎症や Th2 サイトカインの上昇などによるアレルギー性炎症が原因で、可逆性の気道閉塞・過敏性の亢進、気道炎症・リモデリング形成が特徴である。申請者らは、ヒトの病態に近い慢性ダニ誘発マウス喘息モデルを作製し、持続徐放性プロスタサイクリンアナログ（ONO-1301 MS）の、同モデルにおける気道炎症とリモデリングの抑制効果を検討した。ダニ抗原 3 週間暴露により、気道過敏性の亢進、好酸球性気道炎症、BALF 中の Th2 サイトカインの上昇を認めた。5 週間暴露では気道過敏性、好酸球性炎症がさらに増強した。これらのモデルに対し、ONO-1301MS 投与マウスでは、気道過敏性と好酸球性気道炎症の抑制を認めた。また治療群では、IL-4、IL-5、IL-13、PDGF-AA、TGF- β などのサイトカイン産生の低下、さらに慢性喘息の特徴である杯細胞化生の減弱を認めた。5 週間曝露したマウスでは気管支粘膜コラーゲン沈着の増加が観察されたが、ONO-1301MS 投与群では抑制されていた。

以上、ONO-1301MS がアレルギー性気道炎症や気道リモデリングを抑制するだけでなく、一旦形成された気道リモデリングを改善する可能性を秘めていることを示唆するものである。ヒト慢性気管支喘息治療の治療戦略の進歩に寄与する点で、博士論文としての価値を認める。