

Combination of glycopyrronium and indacaterol inhibits carbachol-induced ERK5 signal in fibrotic processes

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2016-03-20 キーワード: 作成者: 難波, 由喜子 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001912

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1769 号

Combination of glycopyrronium and indacaterol suppressed carbachol-induced fibrotic responses

(グリコピロニウムとインダカテロールの併用はカルバコールによって引き起こされる線維化を抑制する)

難波 由喜子 (なんば ゆきこ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の主要病態に末梢気道の線維化があり、抗線維化治療が重要とされるが有効な治療法はまだない。近年、アセチルコリンが肺線維芽細胞の活性化を介し線維化を促進するという報告が散見される。そこで気管支拡張薬として使用される長時間作用型抗コリン薬のグリコピロニウムと長時間作用型 $\beta 2$ 作動薬のインダカテロールを用いて、アセチルコリンが惹起する線維化に対する作用について検証した。

肺線維芽細胞をカルバコール (CCh) と TGF- $\beta 1$ で刺激し、グリコピロニウム、インダカテロールによる効果を、コラーゲンゲルの収縮、 α -SMA 発現量を線維化指標として評価した。CCh および TGF- $\beta 1$ はコラーゲンゲル収縮、 α -SMA 発現を増強させ、また CCh は TGF- $\beta 1$ 遊離を亢進させた。グリコピロニウムとインダカテロール併用はその効果を有意に抑制した。さらに、COPD 患者の肺組織から培養した線維芽細胞と非喫煙者の線維芽細胞を比較したところ、COPD 線維芽細胞では CCh および TGF- $\beta 1$ によるゲル収縮、CCh による TGF- $\beta 1$ 産生能が亢進していた。CCh 刺激によるコラーゲンゲル収縮および α -SMA 発現は TGF- $\beta 1$ レセプター阻害剤で部分的に抑制されたことから、CCh の線維化作用に TGF- $\beta 1$ のオートクライン分泌が関わっていることが示唆された。次いで、肺線維芽細胞がアセチルコリンを分泌しているか LC-MS/MS 法を用いて評価したが、TGF- $\beta 1$ 刺激有無に関わらずアセチルコリンは同定されなかった。

さらに、CCh および TGF- $\beta 1$ は 15 分をピークに ERK5 のリン酸化を惹起した。CCh および TGF- $\beta 1$ によって増強するゲル収縮および α -SMA 発現量の増加は、ERK5 阻害剤によって抑制された。また、CCh および TGF- $\beta 1$ 刺激 48 時間後の ERK5 のリン酸化状態を評価したところ、CCh では軽度亢進、TGF- $\beta 1$ では有意差を持ってリン酸化が亢進しており、グリコピロニウムとインダカテロールはこのリン酸化を抑制した。

以上の結果より COPD の気道線維化におけるアセチルコリンと TGF- $\beta 1$ の重要性および相互関係の一部が明らかとなった。また線維化の過程には ERK5 シグナルが関わっており、グリコピロニウムとインダカテロールはこの ERK5 を制御することで抗線維化作用を有する可能性が示唆された。