Plasminogen activator inhibitor-1 regulates macrophage-dependent postoperative adhesion by enhancing EGF-HER1 signaling in mice

メタデータ	言語: English
	出版者:
	公開日: 2017-03-20
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 本庄, 薫平
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002025

授与機関名　順天堂大学

学位記番号　甲第 1856 号

Plasminogen activator inhibitor-1 is a therapeutic target for the prevention of postoperative adhesion in Mice

（腹腔内癒着における線溶系阻害因子 PAI-1 の機能解明）

本庄　薫平（ほんじょう　くんぺい）

博士（医学）

論文審査結果の要旨

術後腸閉塞には凝固線溶系による癒着が関与し，そのメカニズムの解明が重要である．本論文は，線溶系因子である Plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)を抑制することで，癒着が改善されることを主題とした．

これまでに tPA(tissue-plasminogen activator)を介した plasmin の活性化が fibrin の溶解につながり，癒着が改善することが報告されている．しかし，tPA 投与では出血のリスクがあり，癒着に対する予防的投与は困難である．そこで，tPA を制御する PAI-1 を阻害することで，内因的な tPA の亢進を促し，出血などの合併症をもたらすことなく癒着を防止する可能性について検討した．この PAI-1 阻害薬を標的とした治療は，今までに報告されていないため，臨床的に意義ある論文と考えられる．

まず，マウスの腹腔内にガーゼを留置することによって新規癒着モデルマウスを作成した．各種線溶系因子（PAI-1/tPA）欠損マウスや，新規 PAI-1 阻害薬を投与し，それぞれの癒着状況を評価した．PAI-1 欠損マウスでは癒着スコアの改善を認め，plasmin の活性化も確認したが，線溶系亢進による腹腔内出血による Hb の低下がみられたが，新規 PAI-1 阻害薬では出血を認めることなく癒着が改善した．さらに，癒着組織には腹腔内遊離マクロファージ(MΦ)が，PAI-1 の刺激で癒着部位に遊走されることが分かかり，MΦを欠損させることで癒着の改善がみられた．さらに癒着形成時には MΦから分泌する成長因子 EGF や，腹膜中皮細胞が関与することが分かった．

PAI-1 を標的とした治療により，線溶系の亢進と， MΦの遊走を抑制するという 2 つの経路で腸閉塞を予防することが可能となり，新しい治療戦略となりうると考えられた．

よって、本論文は博士（医学）の学位を授与するに値するものと判定した。