

# Nintedanib Inhibits Epithelial Mesenchymal Transition via TGF- $\beta$ /Smad pathway in Alveolar Epithelial Cells

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2019-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 井原, 宏彰 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002279">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002279</a>

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2057 号

Nintedanib Inhibits Epithelial Mesenchymal Transition via TGF- $\beta$  /Smad pathway in Alveolar Epithelial Cells

(ニンテダニブは TGF  $\beta$  /Smad パスウェイを抑制することで肺胞上皮細胞の上皮間葉転換を阻害する)

井原 宏彰 (いはら ひろあき)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) は慢性的に肺の線維化が進行する致死的な疾患である。IPF の機序として肺胞上皮細胞における TGF- $\beta$  誘導性の上皮間葉転換 (epithelial mesenchymal transition; EMT) の関与が示唆されている。IPF の治療薬として現在、ニンテダニブおよびピルフェニドンの 2 薬剤が臨床承認されており、これら薬剤は違う作用機序により肺線維化を抑制していると考えられている。本研究の目的は、ニンテダニブとピルフェニドンの IPF での肺線維化の進行に対する抑制効果の違いを検討することである。本研究では、ヒト肺胞上皮細胞である A549 を TGF- $\beta$  2 と TNF- $\alpha$  で刺激し、ニンテダニブとピルフェニドンの効果を解析した。microarray による網羅的遺伝子発現解析データを用いた gene ontology 解析では、ニンテダニブは A549 の EMT 関連の biological process を抑制した。クラスター解析において、A549 を TGF- $\beta$  2/TNF- $\alpha$  (TT) のみで刺激したグループと比較して、ニンテダニブとともに TT で刺激したグループの EMT 関連遺伝子発現パターンは変化を認めた。一方、ピルフェニドンとともに A549 を TT で刺激したグループでは EMT 関連遺伝子発現パターンの変化を認めなかった。ニンテダニブは TT 刺激による A549 の細胞形態変化を抑制し、A549 およびヒト気道上皮細胞である BEAS-2B の TT 刺激による上皮系マーカーの減少 (E-カドヘリン) および間葉系マーカー (N-カドヘリン、ファイブロネクチン) の増加を抑制した。ニンテダニブは TT 刺激による A549 のフォーカス形成と細胞遊走も抑制したが、ピルフェニドンでは抑制効果は認められなかった。さらにニンテダニブは A549 の Smad2/3 および FGFR1、BEAS-2B の Smad2/3、PDGFR- $\beta$  および FGFR1 のリン酸化も抑制した。最後に IPF 患者肺組織を用いた検討では線維芽細胞巣 (fibroblastic foci) におけるリン酸化 Smad2 の発現は IPF における肺線維化マーカーである KL-6 の増加と正の相関を示した。そしてニンテダニブ治療患者群においてリン酸化 Smad2 の発現はニンテダニブ治療後の KL-6 改善効果と相関していた。以上の結果から、ニンテダニブは IPF の病態において肺胞上皮細胞の EMT を抑制し、fibroblastic foci のリン酸化 Smad2 の発現はニンテダニブによる KL-6 改善効果の指標となる可能性が示唆された。