

Nintedanib Inhibits Epithelial Mesenchymal Transition via TGF- β /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	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002279

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- β /Smad pathway in Alveolar Epithelial Cells

(ニンテダニブは TGF β /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)

論文審査結果の要旨

本論文は、特発性肺線維症 (idiopathic Pulmonary Fibrosis: IPF) における上皮間葉転換 (epithelial mesenchymal transition: EMT) に着目し、チロシンキナーゼ阻害剤であるニンテダニブの肺胞上皮細胞における EMT に対する抑制効果および IPF のヒト手術検体における染色スコアリングとニンテダニブの治療効果を検討した論文である。

IPF は原因不明の疾患であり、現在ニンテダニブおよびピルフェニドンの 2 剤が治療薬として承認されているが、薬剤の使い分けに関しては明確な判断基準は無い。このため 2 薬剤の作用機序の違いや患者背景による治療効果の違いを検討することは極めて重要である。本論文で申請者は、ヒト肺胞上皮細胞および気道上皮細胞を用いた *In vitro* モデルで、ニンテダニブは TGF β /Smad pathway を介した EMT を抑制し、これらの作用はピルフェニドンには無いことを明らかにした。また IPF のヒト手術検体を用いた解析においても、ニンテダニブ使用患者ではリン酸化 Smad2 の免疫染色スコアと KL-6 の変化に相関があるが、ピルフェニドンには相関が無いことが示された。

本研究により、ニンテダニブは肺胞上皮細胞の EMT を抑制すること、および IPF のヒト検体のリン酸化 Smad2 の発現がニンテダニブの治療効果予測因子となることが示唆され、これらの新しい知見がニンテダニブとピルフェニドンの使い分けの一助になる可能性が示唆された。

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。