

様式 2-1

成果報告書〈概要〉

施設・所属: University of Illinois at Chicago 氏名 川崎 剛

1. 概要の構成は自由ですが、留学の成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. A4 1 ページでまとめてください。(図表、写真などの添付を含む 日本語)

研究背景: 急性呼吸窮迫症候群(Acute Respiratory Distress Syndrome、以下 ARDS と略)は、重症感染症や外傷などを契機に発症し、治療抵抗性かつ予後不良な(死亡率 20~40%)難治性呼吸器病態の一つである。本疾患の病態の特徴には、肺への著しい炎症細胞浸潤と肺血管内皮細胞の障害による病的な血管透過性亢進がある。この病態による死亡率を改善するための有効な薬物療法はいまだ確立されておらず、有効な治療戦略の早期開発が切望されている。Dipeptidyl Peptidase-4(DPP4)は、全身の細胞に発現し、免疫修飾作用、多種の生体内蛋白の分解作用など、多面的作用を有するとされる。DPP-4 阻害薬は、主に蛋白分解作用を介して、血糖降下作用を有し、本邦にて糖尿病治療薬として広く臨床で用いられている。近年、同薬は血糖降下作用の他に、心血管保護作用や多様な細胞種における抗炎症作用の報告が多くなされている。我々はそれらの点に着目し、DPP4 阻害薬が肺組織において抗炎症効果および肺血管に対する保護効果をもたらし、ARDS の病態を改善させるとの仮説をたて、ARDS の新規治療薬の確立を目的として、研究を行った。

研究目的:

1. ARDS モデルマウスに対して DPP4 阻害薬により肺傷害が改善あるいは悪化するかを調べる
2. 培養肺血管内皮細胞に対して LPS 刺激を行い、DPP4 阻害薬により炎症反応、増殖反応、細胞間透過性など、ARDS の病態に関連するパラメータが同一細胞レベルでどのように変化するかを調べる

研究手法: 1. 野生型マウスに対して、まず、DPP-4 阻害薬として世界 40 カ国以上で 2 型糖尿病治療に用いられている Sitagliptin を腹腔内投与した。次に、LPS を気管内投与し肺傷害を惹起した。LPS 肺傷害マウスは、ヒト ARDS モデルとして広く用いられている。このマウスにおける LPS 投与 18 時間後の肺損傷の程度を、気管支肺胞洗浄液中の細胞数、総蛋白濃度、炎症性サイトカイン濃度、組織標本を用いて評価した。2. ヒト肺血管内皮細胞を培養し、LPS による炎症刺激を行い、Sitagliptin を複数の濃度(10 μ M, 100 μ M, さらに 1000 μ M)にて作用させた。その上で、培養上清中の炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-6, and IL-8)濃度測定、培養細胞における炎症性サイトカイン関連の遺伝子発現量、増殖能、細胞間透過性の評価を行った。

研究結果: 1. マウス実験において、Sitagliptin の投与量依存的に、マウス血漿中の DPP4 活性は阻害され、肺傷害の評価項目(気管支肺胞洗浄液中の細胞数、総蛋白濃度、炎症性サイトカイン濃度、組織標本)が改善した。以上より、Sitagliptin の投与量依存的に、LPS による肺傷害が軽減されることが示された。2. 培養肺血管内皮細胞に対して LPS 刺激を行い、培養上清中の炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-6, and IL-8)濃度を評価した。その結果、炎症性サイトカイン濃度は LPS 投与により上昇し、Sitagliptin 投与によりこの上昇が抑制された。さらに、LPS 投与により細胞増殖が促進され、Sitagliptin 投与により細胞増殖が抑制された。透過性については、LPS 投与有無にかかわらず Sitagliptin 10 μ M および 100 μ M では、コントロールと不変であったが、1000 μ M では、有意に透過性が亢進した。

研究成果: 我々は、2型糖尿病に対して使用されている DPP4 阻害薬の一つである Sitagliptin が、ヒト ARDS モデルにおける肺傷害を軽減し、肺血管内皮細胞に対する抗炎症作用、増殖抑制作用を有することを示した。一方、透過性改善効果を認めなかった。以上の結果より、DPP4 阻害薬が血管内皮細胞の透過性に対する作用よりも、抗炎症作用が優位となり、肺傷害が改善した可能性が示唆された。ただし、DPP4 阻害薬は多面的作用を有すること報告されていることから、マウス実験にて認めた肺傷害軽減作用に関して、さらなる研究が必要と考えられた。

(研究結果の概要)

急性呼吸窮迫症候群(ARDS)モデルマウス \longrightarrow 病態改善

DPP-4阻害薬 (糖尿病治療薬)

LPS炎症刺激した肺血管内皮細胞 \longrightarrow ARDSの病態関連機序への作用
 ・抗炎症作用あり
 ・増殖抑制作用あり
 ・透過性亢進抑制作用なし