

論文題目 線維症疾患治療薬開発に向けたインテグリンイメージング技術に関する基礎的検討

審査内容

臓器線維症とは、様々な臓器において組織障害の修復過程で線維が過剰に蓄積し、臓器の硬化・機能不全を引き起こす病態である。非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 由来の肝硬変や特発性肺線維症 (IPF) が知られているが、未だ病態改善薬はない。そのため肝臓インテグリン α_v を標的とした肝硬変治療薬の創製は有望である。一般に有効性検証のひとつとして標的への作用確認があり、上記の肝硬変治療薬開発においては肝臓のインテグリン α_v 蛋白質発現量の抑制であるが、非臨床から臨床にトランスレート可能な評価方法が存在しないという課題があった。そこで、本研究ではインテグリン α_v に対する選択性が高く、ヒトでの安全性が確認されているインテグリン結合 PET プロブを用いて、動物モデルのインテグリン蛋白質を非侵襲的に評価できるか検証した。初めに、病態形成時における肝臓インテグリン蛋白質イメージングを目的として、NASH 由来肝硬変モデルラットを用いて検討した。その結果、肝臓インテグリン α_v 蛋白質発現量の増加、およびインテグリン結合 PET プロブの肝臓集積量の増加を確認した。また、これらのデータが正の相関を示したことから、非侵襲的にインテグリン α_v 蛋白質発現量を評価できる可能性が示唆された。次に、治療過程における評価を目的として、同モデルラットに対してインテグリン α_v の siRNA を投与した条件下で検討した。その結果、siRNA 投与による肝臓インテグリン α_v 蛋白質発現量の減少、およびプロブ集積量の低下がみられ、これらが正の相関を示したことから、siRNA の治療効果を非侵襲的に評価できる可能性が示唆された。最後に他の臓器線維症への展開を検証する目的で、ブレオマイシン誘発 IPF モデルラットを用いて検討した。その結果、肺へのプロブ集積量は、肺の病理学的スコアや肺インテグリン α_v 蛋白質発現量と正の相関を、肺機能の指標である動脈血酸素分圧と負の相関を示すことが明らかとなり、肺線維症へ応用できる可能性が示唆された。以上より、インテグリンの PET イメージング技術は、臨床への応用として有効性評価への活用が期待できる。以上から、本申請論文は博士 (薬学) の学位授与に値するものと判断された。

審査委員 微生物薬学分野

教授 大槻 純男



審査委員 製剤設計学分野

教授 本山 敬一



審査委員 臨床薬物動態学分野

准教授 城野 博史

