

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 山下 尚志

本研究は未だ根治的治療がない全身性強皮症の治療薬の開発を目的として、他疾患に広く臨床使用されているグリチルリチンが、全身性強皮症の病態へ影響を及ぼすのかどうかについて病態モデルマウスにて検討を加えたものであり、下記の結果を得ている。

1. ブレオマイシン(BLM)誘発強皮症モデルマウスにおいて、グリチルリチン投与により、皮膚肥厚の抑制、真皮コラーゲン量の抑制、筋線維芽細胞の抑制を認め、グリチルリチンは BLM に誘導される皮膚線維化を抑制することが示された。
2. 皮膚の解析を行ったところ、グリチルリチン投与群においてコラーゲン遺伝子の発現量の抑制と皮膚線維芽細胞における Smad3 の発現の抑制を認めたが、皮膚線維化に重要な *Tgfb, Ctgf* の発現量の抑制は認めなかった。そのため TGF- $\beta$  の活性化を司る線維芽細胞表面の因子と核内における転写因子について検討を行った。グリチルリチン投与群において、TGF- $\beta$  の活性化を司る因子である thrombospondin-1 の発現の抑制を認めた。また正常ヒト皮膚線維芽細胞を TGF $\beta$ 1 で刺激した環境において、I 型コラーゲン、Smad3 とそのリン酸化、そして Ets1 の発現をグリチルリチンが低下させることが判明した。以上のことより、グリチルリチンは TGF- $\beta$  の活性化の抑制とコラーゲンの産生を亢進させる転写因子の抑制効果があることが示唆された。
3. グリチルリチンを投与群の皮膚において *Il1b*、*Il4*、そして *Il6* 遺伝子発現量が抑制されていることが判明した。また皮膚所属リンパ節と脾臓から採取した CD4 陽性リンパ球を解析したところ、IL-4 発現細胞の割合が低下していることが明らかになった。更には M2 マクロファージのマーカーである *Arg1* 遺伝子発現量の低下と Arginase-1 陽性細胞数の抑制も認め、グリチルリチンは Th2 優位の炎症環境を抑制していることが示唆された。
4. BLM によって誘発される血管内皮間葉移行が、グリチルリチンを投与することにより抑制された。

5. 全身性強皮症の血管障害を模した血管内皮細胞特異的 *Fli1* 欠失マウスにグリチルリチンを投与することにより、血管の透過性の亢進の改善を認めた。また同マウスにおける発現異常を示す *Cdh5*、*Pecam1*、*Pdgfb* といった血管新生関連遺伝子の発現が回復することが判明した。

以上、本論文は全身性強皮症の線維化と炎症環境異常を再現したモデルマウスである BLM 誘発強皮症モデルマウスと、血管障害を模した血管内皮細胞特異的 *Fli1* 欠失マウスに対し、グリチルリチンが強皮症類似の病態を改善させることを明らかにした。これらの結果は、根治的治療薬がない全身性強皮症の臨床において、グリチルリチンの疾患修飾薬としての可能性を示唆する結果であり、学位の授与に値するものと考えられる。