

2010年3月13日にANA インターコンチネンタルホテル東京で行われた第2回 IAA(Innovative Asthma Association)研究会 第1回 IAA Award 最優秀賞を受賞しました。

**【演題】**

広島大学大学院 分子内科学 大学院生 宮本 真太郎

喘息モデルマウスにおける PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1) に対する siRNA の経気道投与の効果



**【概要】**

PAI-1 は線溶系の主要な抑制因子であるが、喘息モデルマウスの気道壁における発現の亢進が確認されており、喘息病態への関与が示唆されている。本研究では喘息患者の誘発喀痰と喘息モデルマウスを用いて PAI-1 の喘息病態への関与を明らかにするとともに、治療手段としての siRNA の経気道投与の可能性を検討した。

**気管支喘息患者で誘発喀痰中の PAI-1 濃度が増加**

気管支喘息患者、COPD 患者、健常者の誘発喀痰上清中の PAI-1 濃度を測定し、比較検討した。誘発喀痰中 PAI-1 濃度は気管支喘息患者で最も高く、罹病期間が長い群でより高値であった。また、気管支喘息患者で、誘発喀痰中の PAI-1 濃度と TGF- $\beta$  濃度との間に有意な相関が認められた。以上より、PAI-1 は気管支喘息の患者で、気道のリモデリングに関与していることが示唆された。

**PAI-1 は急性喘息モデルでは気道炎症と気道過敏性に、慢性喘息モデルではリモデリングに関与(喘息モデルマウス)**

PAI-1 ノックアウト(KO)マウスおよび野生型(WT)マウスに対して OVA の腹腔内感作・吸入曝露を行い急性喘息モデルと慢性喘息モデルを作製し、BALF 上清中の炎症細胞および PAI-1 濃度、TGF- $\beta$  濃度、気道過敏性、気道リモデリングの程度を比較検討した。その結果、PAI-1 KO マウスでは WT マウスと比較して急性喘息モデルの気道炎症と気道過敏性の抑制、慢性喘息モデルのリモデリングの抑制が確認された。PAI-1 は喘息の主要な病態に関与していることから、治療標的になり得ることが確認できた。

**PAI-1 に対する siRNA (PAI-1-siRNA) の経気道投与による喘息治療の可能性(喘息モデルマウス)**

まず蛍光標識した PAI-1-siRNA を用いて、PAI-1-siRNA が喘息モデルマウスの主に気道上皮へ取り込まれていることが確認できた。PAI-1-siRNA を WT 喘息モデルマウスに複数回経気道投与し、気道炎症、気道過敏性、リモデリングへの効果を評価した。その結果、急性喘息モデルでは気道炎症、気道過敏性が抑制され、慢性喘息モデルではリモデリングが抑制された。PAI-1-siRNA の経気道投与が気管支喘息の治療に応用できる可能性が示された。