九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Assessment of the therapeutic potential of enhancer of zeste homolog 2 inhibition in a murine model of bronchiolitis obliterans syndrome

松堂, 響人

https://hdl.handle.net/2324/7363709

出版情報：Kyushu University, 2024, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：Creative Commons Attribution 4.0 International

KYUSHU UNIVERSITY

氏　名：　松堂　響人

論文名：

Assessment of the therapeutic potential of enhancer of zeste homolog 2 inhibition in a murine model of bronchiolitis obliterans syndrome

（EZH2阻害剤が閉塞性細気管支炎マウスモデルにおいて免疫系に与える影響と治療効果）

区　分：　甲

論　文　内　容　の　要　旨

【背景】Enhancer of Zeste homology 2（EZH2）はヒストンメチル化酵素であり、ヒストンのメチル化を介して細胞の増殖・分化を制御する。近年、移植後急性期および慢性期拒絶反応に対するEZH2標的治療の有用性が認識されつつある。そこで本研究では、閉塞性細気管支炎（BOS）に対するEZH2阻害剤（3-deazaneplanocin A: DZNep）の有用性を明らかにする事を目的とした。

【方法】異所性気管皮下移植モデルマウスを作成し、DZNep群と対照群に割り当て（各群n=6）、第7、14、21、28病日に気管移植片を回収した。移植片内腔の線維性閉塞率、CD4およびCD8陽性T細胞浸潤、各種サイトカイン（IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN-γ, TNF）を定量化し、DZNepの治療効果を検討した。

【結果】DZNep投与により第7病日におけるIL-6およびIFN-γが有意に抑制され、またIL-2、TNF、およびIL-17Aは第14病日以降、28病日まで有意に抑制された。第14病日におけるCD4およびCD8陽性T細胞の浸潤も有意に抑制された。DZNep群は移植片内腔の線維性閉塞率が第14病日以降、28病日まで有意に低下した。

【結語】EZH2阻害剤は移植後急性期におけるIL-6およびIFN-γの産生を抑制し、急性期から慢性期にかけてIL-2、 IFN-γ、 TNF、 IL-17Aの産生、およびCD4/CD8陽性T細胞の浸潤を抑制することで気管移植片内腔の線維性閉塞率を有意に改善した。本研究よりEZH2がBOSに対する新規治療標的となる可能性が示唆された。