

全身性强皮症は皮膚及び肺、心臓、腎臓、消化管などの内蔵諸臓器の線維化を主徴とする系統的疾患で、いわゆる膠原病の1つに分類されている。その病因は、自己免疫現象、コラーゲン代謝異常、血管障害、遺伝的素因などの様々な要因が複雑に絡み合っているため、不明な点が多く、依然としてこの疾患の治療法は確立されていない。

我々は、強皮症の発症メカニズムを明らかにするために蛋白質分解酵素 plasmin の阻害因子として知られる  $\alpha$ 2-antiplasmin ( $\alpha$ 2AP) に着目し、本研究を行った。その結果、 $\alpha$ 2AP のマウスへの投与が、細胞外基質の産生、筋線維芽細胞の分化を誘導し、皮膚の線維化を引き起こした。これに対し、bleomycin を用いた強皮症モデルマウスへの  $\alpha$ 2AP の中和抗体の投与が、bleomycin が誘導する細胞外基質の産生、筋線維芽細胞の分化を抑制し、皮膚の線維化病態の進行を緩和した。また、強皮症患者から採取した線維芽細胞において  $\alpha$ 2AP の発現が顕著の増加していることを発見し、その細胞への  $\alpha$ 2AP の中和抗体の添加が、細胞外基質の産生、筋線維芽細胞の分化を抑制した。以上の結果より、 $\alpha$ 2AP が強皮症の発症、進行に重要な役割を果たしていることが明らかにされた。

#### 線維化における $\alpha$ 2AP の役割

