気道炎症における凝固系因子と protease-activated receptors を介した炎症応答

清水 志乃

滋賀医科大学耳鼻咽喉科

Role of Coagulation System in Inflammatory Responses of the Airways

Shino Shimizu

Department of Otorhinolaryngology, Shiga University of Medical Science, Otsu

Thrombin, an effector enzyme of coagulation system, has important biological functions not only in thrombosis and hemostasis but also in inflammation. Thrombin's precise role in sinonasal inflammation remains unknown but indirect evidence suggests it may play a fundamental role. We found that thrombin aided tissue remodeling by stimulating platelet-derived growth factor (PDGF) secretion and fibroblast or smooth muscle cell proliferation. The natural anticoagulant-activated protein C decreased PDGF expression and suppressed fibrosis in a lung fibrosis mouse model.

Elevated procoagulant and suppressed fibrinolytic activity is regularly encountered in different forms of clinical and experimental tissue remodeling of airways. We discuss evidence for impaired regulation of coagulation and fibrinolysis factors in clinical and experimental airway diseases and the role of protease-activated receptors (PARs) induced cellular events, especially in airway epithelial cells. Given experiments in clinical data and animal models of lung fibrosis, asthma, nasal allergy, and chronic rhinosinusitis, we also discuss therapeutic potential for treating of upper airway disease resistant to current therapeutics.

Key words : coagulation system, airway remodeling, thrombin, protease-activated receptor (PAR),
airway epithelial cells
凝固線溶系, 気道リモデリング, トロンビン, protease-activated receptors (PARs), 気道上皮細胞

1 はじめに

血液凝固および線溶系因子は止血血栓の形成や創傷治癒に働くとともに、種々の組織の生理機能や多くの疾患の病態形成にも関わっていることが近年明らかになって

いる。本稿では血液凝固線溶系と気道炎症との関わり、さらにトロンビンとその受容体 protease-activated receptors (PARs) について概説した後、著者らの最近の研究を含めて、気道上皮細胞を介したトロンビンとその受容体の働きについて紹介したい。また、好酸球性副鼻腔

(2009年12月17日受稿, 2010年2月12日受理)

連絡先, 別刷請求先: 清水 志乃 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町 TEL: 077-548-2261 FAX: 077-548-2783
E-mail: sshino@belle.shiga-med.ac.jp

図 1 血液凝固線溶系

炎・中耳炎をはじめとする難治性気道炎症に対する新たな治療法として、凝固線溶系をターゲットとした新たな治療戦略についても考察する。

2 血液凝固線溶系

循環血液は常に流動性を保ちながら生理機能を営んでいるが、いったん血管組織に破綻が起ると流動性を失ってゲル化する。この止血のしくみは主に血小板が中心となる一次止血と血漿成分が関与する二次止血に分けることができる。この二次止血の過程がいわゆる凝固カスケードにあたる部分で、そこでは数多くの血漿由来の蛋白質因子および酵素、リン脂質、カルシウムイオンなどが関与する。外因系凝固では最初に、組織因子 (TF) への VIIa 因子の結合により生成される TF-VIIa 因子複合体が、さらに IX 因子、X 因子を活性化し、最終的に生成されたトロンビンはフィブリン血栓を形成し止血する。一方で、生じた血栓を速やかに溶解する線溶活性も備わっている。さらにこれらの凝固・線溶に関わる因子に対する制御系因子と活性化プロテインC凝固系がこれらを制御する¹⁾。この高度な調節系 (図 1) は止血血栓形成だけにとどまらず、各組織の発生、分化、再生、病態形成等と密接に関連している。

3 気道炎症と凝固線溶系

凝固線溶系因子は、さまざまな組織で多彩な生理機能を有していることが解明されつつあるが、気道炎症においても病態形成と密接に関連した作用を有することが報告されている。

肺線維症患者では肺組織で凝固系の活性化がみられ、組織因子 (TF) と第 7 (VIIa) 因子の過剰発現^{2,3)}、プ

ロテインC凝固制御系の抑制⁴⁾、気管支肺胞洗浄液中のトロンビン活性の上昇⁵⁾、そしてフィブリンの沈着⁶⁻⁸⁾などが観察される。同時にプラスミノゲンアクチベーターインヒビター (PAI-1) の過剰発現やウロプラスミノゲンアクチベーター (uPA) の発現抑制による線溶系の活性低下も報告されている^{2,3,7,8)}。フィブリンは炎症細胞や線維芽細胞の細胞浸潤の足場となり、本来損傷組織の修復に働くはずである。しかし、慢性的な凝固の亢進は不可逆的な組織変化 (リモデリング) を促進する一因となると考えられる。

気管支喘息でも気道粘液中の組織因子 (TF) 濃度⁹⁾・活性化第10 (Xa) 因子^{10,11)}・トロンビン活性の上昇^{9,12)}、プロテインC凝固制御系の抑制¹³⁾、フィブリンの沈着、PAI-1 の上昇¹⁴⁾などが観察され、凝固線溶系と気道リモデリングや気道過敏性亢進との関連が明らかとなっている。

さまざまな凝固因子・線溶因子・抗凝固因子は、凝固線溶系での働きに加え、細胞上の固有のレセプターを介してその生理機能を発揮することも知られている。そこで次に、代表的な凝固因子であるトロンビンによる protease-activated receptor (PAR) を介した細胞応答について概説する。

4 トロンビンと protease-activated receptors (PARs)

トロンビンは止血血栓の形成や創傷治癒など多くの生命の維持・進展に不可欠な生理作用を有するとともに、病的状態では過剰に産生されてしばしば血栓塞栓症の最大の原因となり、また、動脈硬化や肺疾患、腎炎、関節リウマチ、神経細胞死等の多くの病態と関係することが示唆されている。このトロンビンの細胞膜受容体と

表 1 Protease activated receptors (PARs)

	Activating Proteases	組織分布
PAR-1	Thrombin, Trypsin, FXa, Plasmin, Trypsin	血小板, 血管内皮細胞, 線維芽細胞, 平滑筋, マクロファージ, 皮膚, 心筋, 神経, 骨, など
PAR-2	Tryptase, FXa, TF/VIIa, PR3, DerP3, DerP9, DerP1	血管内皮細胞, 平滑筋, 白血球, 消化管, 脾, 肝, 腎, 卵巣, 前立腺, など
PAR-3	Thrombin	血小板, 血管内皮細胞, 気管, 消化管, 心筋, 肝, 腎, 胸腺, など
PAR-4	Thrombin, Trypsin, Cathepsin G, FVIIa, FXa, Plasmin	肺, 脾, 甲状腺, 消化管, 骨格筋, 前立腺, 子宮, 睪丸, など

トロンビン受容体
Protease activated receptor-1
(PAR-1)

して発見されたレセプター protease-activated receptor (PAR) は、7回細胞膜貫通構造を有する典型的な G 蛋白共役型受容体であり、トロンビンは PAR-1 を限定分解して活性化する。トロンビンは PAR-1 の細胞外 N 末端領域内のヒルジン様構造を認識して結合し、少し離れた部位を限定分解して N 末端側ペプチドを遊離し、それまで隠れていた領域を露呈させ、この領域がアゴニストとして自ら受容体にシグナルを伝達し、細胞を活性化する。最初のトロンビンレセプター発見後、類似構造を有する第 2 の受容体が単離された。この受容体はトリプシンで活性化され、トロンビンでは活性化されないことから protease-activated receptor-2 (PAR-2) と呼ばれ、最初のトロンビンレセプターは PAR-1 と呼ばれた。PAR-1 遺伝子欠損マウスが作製されたが、トロンビンによるこのマウスの血小板活性化能は正常であったことから、別のトロンビンレセプターの存在が示唆され、予想通り、第 2 のトロンビンレセプター (PAR-3)、第 3 のトロンビンレセプター (PAR-4) が単離された。ヒルジン様構造は PAR-1 と PAR-3 には存在するが、PAR-4 には存在しない。一方血小板をはじめ PAR-1, PAR-2, PAR-4 を有する細胞はアゴニスト領域と同一配列のペプチド (アゴニストペプチド) でも活性化される。しかし PAR-3 のアゴニストペプチドにはその作用はみられず、PAR-3 は結合したトロンビンを PAR-4 に供与する補助的受容体として機能することが示唆されている。生体のほとんどのすべての細胞膜上に PARs が発現していると考えられているが、各組織における個々の受容体の

分布や発現量の違いから、各組織 (細胞) に対する作用の特異性が発揮されると考えられる。それぞれがトロンビン, Xa 因子, VIIa 因子・TF 複合体, トリプシン, 肥満細胞からのトリプターゼなどによって活性化され、止血や種々の生理機能の発現、組織の障害と修復、血管新生、病態形成、癌細胞の増殖や遊走、転移などに密接にかかわることが明らかになっている (表 1)¹⁵⁾。

気道を構成する上皮細胞、線維芽細胞、平滑筋細胞、内皮細胞、そして浸潤細胞における PARs の発現や機能も徐々に明らかになっている^{16~18)}。表 2 に気道上皮細胞における PARs の作用について最近の報告をまとめた。PARs は凝固因子を含む内因性の PARs 活性化プロテアーゼ、あるいはダニや真菌等由来の外因性の PARs 活性化プロテアーゼの刺激によって活性化されるが、気道上皮細胞は PARs を介して直接こうした炎症反応に関わっている。

5 鼻副鼻腔炎におけるトロンビンと PARs の新たな役割

著者らは鼻汁中に存在するトロンビンに注目し、鼻副鼻腔リモデリングにおけるその意義について特に上皮細胞に対する作用を中心に検討した。まず、鼻汁中にトロンビンが存在するか否かを確認するために、ハウスダストに対するアレルギー性鼻炎患者の鼻汁をハウスダスト抗原ディスクによる誘発の前後で回収し、トロンビン活性を測定した。その結果、抗原誘発前に比べて、抗原誘発後の鼻汁中のトロンビン活性は有意に上昇していた (図 2)²³⁾。また、慢性副鼻腔炎患者と好酸球性副鼻腔炎

表2 気道上皮細胞の Protease-activated receptors (PARs)

PAR-1	PAR-2	PAR-3	PAR-4
PDGF 産生亢進 ¹⁹⁾	IL-6, IL-8, PGE2 産生亢進 ²⁰⁾	IL-8 産生亢進 ³⁷⁾	IL-6, IL-8, PGE2 産生亢進 ²⁰⁾
IL-6, IL-8, PGE2 産生亢進 ²⁰⁾	MUC5AC 産生亢進 ^{25, 26)}	ATP 放出 ³⁸⁾	
CCL2 (MCP-1) 産生亢進 ^{21, 22)}	amphiregulin 産生亢進 ²⁷⁾		
MUC5AC 産生亢進 ²³⁾	TSLP 産生亢進 ²⁸⁾		
amphiregulin 産生亢進 ¹¹⁾	ion-transport 制御 ^{29~31)}		
apoptosis の誘導 ²⁴⁾	MMP-9 産生亢進 ^{32, 33)}		
	GRO-alpha 産生亢進 ³⁴⁾		
	neuropeptide 産生亢進 ³⁵⁾		
	GM-CSF 産生亢進 ³⁶⁾

図2 ハウスダストに対するアレルギー性鼻炎患者の鼻汁中
 トロンビン活性
 ハウスダストに対するアレルギー性鼻炎患者の鼻汁中
 トロンビン活性をハウスダスト抗原ディスクによる誘
 発の前後で測定すると、誘発後のトロンビン活性は有
 意に高値であった。

患者の鼻汁中のトロンビン活性とトロンビン—アンチトロンビン複合体濃度を測定すると、両者とも好酸球性副鼻腔炎患者で有意に高値であった。さらに、鼻粘膜上皮細胞は組織因子（外因系凝固の開始因子）を発現しており、その発現量はトロンビン刺激によって増加することも確認した²³⁾。これらの結果は上気道においても炎症時に凝固の活性化が生じていることを示している。次に、鼻粘膜上皮細胞に PAR-1, PAR-3, PAR-4 が発現していることを免疫組織化学法と RT-PCR 法にて確認した (図3)^{19, 23)}。トロンビン刺激した上皮細胞の培養上清は線維芽細胞や平滑筋細胞に対する増殖活性を有しており、トロンビンまたは PAR-1 アゴニストペプチド刺激は鼻粘膜上皮細胞や正常気管支上皮細胞からの platelet-

derived growth factor (PDGF)¹⁹⁾, transforming growth factor- β (TGF- β), vascular endothelial growth factor (VEGF), そしてムチンのコア蛋白のひとつである MUC5AC²³⁾ 産生を亢進させることを確認した。以上の結果から、炎症が生じると血漿蛋白の漏出や外因系凝固の活性化が生じ、トロンビンをはじめとする凝固因子が活性化され、トロンビンは上皮細胞の PAR-1 受容体を介して、粘液産生や、PDGF・VEGF などのサイトカイン産生を引き起こし、PDGF による線維芽細胞の増殖、細胞外マトリックスの産生、VEGF による血管新生、血管透過性の亢進などを促して、鼻茸形成などの鼻副鼻腔リモデリングに関わっていると考えられた。

6 凝固線溶系をターゲットとした新たな治療戦略

凝固線溶系因子の気道炎症における役割が明らかになるとともに、プレオマイシン肺線維症モデルやアレルギー動物モデルを用いて凝固線溶系をターゲットとした気道炎症に対する新たな治療戦略が検討されている。著者らも抗凝固因子である活性化プロテイン C の気管内投与が肺線維症を抑制することを報告した^{39, 40)}。その他、肺線維症モデルは、u-PA⁴¹⁾、ヘパリン^{41~43)}、トロンビンレセプターアンタゴニストの投与⁴⁴⁾、PAI-1 遺伝子欠損⁴⁵⁾、u-PA の過剰発現⁴⁶⁾、tissue factor pathway inhibitor の遺伝子導入⁴⁷⁾、PAR-1 遺伝子欠損⁴⁸⁾ で線維化が抑制されたとの報告がある。また、喘息モデルで、活性化プロテイン C⁴⁹⁾、ヘパリン^{50~52)}、u-PA の投与⁵³⁾ が気道リモデリングや気道過敏性を抑制することが報告されている。

上気道ではアレルギー性鼻炎^{54, 55)}、好酸球性中耳炎⁵⁶⁾に対するヘパリンの局所投与の有効性や PAI-1 遺伝子欠損マウスでアレルギー性鼻炎が抑制されること⁵⁷⁾が報告されている。凝固の活性化を抑制する薬剤の全身投与

図3 気道上皮細胞における Protease-activated receptors (PARs)
RT-PCR 法による検討では気道上皮細胞は PARs の mRNA を発現していた。NHBE :
正常気管支上皮細胞, BEAS-2B : 気管支上皮細胞株, A549 : 肺胞上皮細胞株

は、出血などの副作用の問題があるが、幸い中耳腔・鼻副鼻腔は、点耳・点鼻・吸入等の手段で薬剤の局所投与が可能である。組織リモデリングが顕著である好酸球性中耳炎や好酸球性副鼻腔炎の病態と凝固線溶系の関わりをさらに詳細に検討することで、今後、凝固線溶系をターゲットとした新たな治療戦略の可能性が考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導いただきました三重大学分子病態講座の鈴木宏治教授、三重大学免疫学講座のガバザ・エステバン教授に心から感謝いたします。

文 献

- 1) 松田道生, 鈴木宏治. 止血, 血栓, 線溶. 中外医学社, 東京, 1994.
- 2) Kotani I, Sato A, Hayakawa H, et al: Increased procoagulant and antifibrinolytic activities in the lungs with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thromb Res* 1995; 77: 493-504.
- 3) Günther A, Mosavi P, Ruppert C, et al: Enhanced tissue factor pathway activity and fibrin turnover in the alveolar compartment of patients with interstitial lung disease. *Thromb Haemost* 2000; 83: 853-60.
- 4) Kobayashi H, Gabazza E, Taguchi O, et al: Protein C anticoagulant system in patients with interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1850-4.
- 5) Hernández-Rodríguez N, Cambrey A, Harrison N, et al: Role of thrombin in pulmonary fibrosis. *Lancet* 1995; 346: 1071-3.
- 6) Imokawa S, Sato A, Hayakawa H, et al: Tissue fac-

tor expression and fibrin deposition in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 631-6.

- 7) Idell S, James K, Gillies C, et al: Abnormalities of pathways of fibrin turnover in lung lavage of rats with oleic acid and bleomycin-induced lung injury support alveolar fibrin deposition. *Am J Pathol* 1989; 135: 387-99.
- 8) Olman M, Mackman N, Gladson C, et al: Changes in procoagulant and fibrinolytic gene expression during bleomycin-induced lung injury in the mouse. *J Clin Invest* 1995; 96: 1621-30.
- 9) Gabazza E, Taguchi O, Tamaki S, et al: Thrombin in the airways of asthmatic patients. *Lung* 1999; 177: 253-62.
- 10) Scotton C, Krupiczkoj M, Königshoff M, et al: Increased local expression of coagulation factor X contributes to the fibrotic response in human and murine lung injury. *J Clin Invest* 2009; 119: 2550-63.
- 11) Shinagawa K, Martin J, Ploplis V, et al: Coagulation factor Xa modulates airway remodeling in a murine model of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 136-43.
- 12) Terada M, Kelly E, Jarjour N: Increased thrombin activity after allergen challenge: a potential link to airway remodeling? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 373-7.
- 13) Hataji O, Taguchi O, Gabazza E, et al: Activation of protein C pathway in the airways. *Lung* 2002; 180:

- 47-59.
- 14) Matthay M, Clements J : Coagulation-dependent mechanisms and asthma. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 20-3.
- 15) 鈴木宏治, 上村みどり. トロンビン. *日本血栓止血学会誌* 1999 ; 10 : 195-203.
- 16) Gabazza E, Taguchi O, Kamada H, et al : Progress in the understanding of protease-activated receptors. *Int J Hematol* 2004 ; 79 : 117-22.
- 17) Reed C, Kita H : The role of protease activation of inflammation in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114 : 997-1008 ; quiz 1009.
- 18) Ramachandran R, Hollenberg M : Proteinases and signalling : pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more. *Br J Pharmacol* 2008 ; 153 Suppl 1 : S263-82.
- 19) Shimizu S, Gabazza E, Hayashi T, et al : Thrombin stimulates the expression of PDGF in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000 ; 279 : L503-10.
- 20) Asokanathan N, Graham P, Fink J, et al : Activation of protease-activated receptor PAR-1, PAR-2, and PAR-4 stimulates IL-6, IL-8, and prostaglandin E2 release from human respiratory epithelial cells. *J Immunol* 2002 ; 168 : 3577-85.
- 21) Wang H, Yi T, Zheng Y, et al : Induction of monocyte chemoattractant protein-1 release from A549 cells by agonists of protease-activated receptor-1 and-2. *Eur J Cell Biol* 2007 ; 86 : 233-42.
- 22) Mercer P, Johns R, Scotton C, et al : Pulmonary epithelium is a prominent source of proteinase-activated receptor-1-inducible CCL2 in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 179 : 414-25.
- 23) Shimizu S, Shimizu T, Morser J, et al : Role of the coagulation system in allergic inflammation in the upper airways. *Clin Immunol* 2008 ; 129 : 365-71.
- 24) Suzuki T, Moraes T, Vachon E, et al : Proteinase-activated receptor-1 mediates elastase-induced apoptosis of human lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005 ; 33 : 231-47.
- 25) Chokki M, Yamamura S, Eguchi H, et al : Human airway trypsin-like protease increases mucin gene expression in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004 ; 30 : 470-8.
- 26) Lin K, Park J, Crews A, et al : Protease-activated receptor-2 (PAR-2) is a weak enhancer of mucin secretion by human bronchial epithelial cells in vitro. *Int J Biochem Cell Biol* 2008 ; 40 : 1379-88.
- 27) Chokki M, Eguchi H, Hamamura I, et al : Human airway trypsin-like protease induces amphiregulin release through a mechanism involving protease-activated receptor-2-mediated ERK activation and TNF alpha-converting enzyme activity in airway epithelial cells. *FEBS J* 2005 ; 272 : 6387-99.
- 28) Kouzaki H, O'Grady S, Lawrence C, et al : Proteases induce production of thymic stromal lymphopoietin by airway epithelial cells through protease-activated receptor-2. *J Immunol* 2009 ; 183 : 1427-34.
- 29) Danahay H, Withey L, Poll C, et al : Protease-activated receptor-2-mediated inhibition of ion transport in human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001 ; 280 : C1455-64.
- 30) Kunzelmann K, Sun J, Markovich D, et al : Control of ion transport in mammalian airways by protease activated receptors type 2 (PAR-2). *FASEB J* 2005 ; 19 : 969-70.
- 31) Sato S, Ito Y, Kondo M, et al : Ion transport regulated by protease-activated receptor 2 in human airway Calu-3 epithelia. *Br J Pharmacol* 2005 ; 146 : 397-407.
- 32) Sun G, Stacey M, Schmidt M, et al : Interaction of mite allergens Der p3 and Der p9 with protease-activated receptor-2 expressed by lung epithelial cells. *J Immunol* 2001 ; 167 : 1014-21.
- 33) Vliagoftis H, Schwingshackl A, Milne C, et al : Proteinase-activated receptor-2-mediated matrix metalloproteinase-9 release from airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 106 : 537-45.
- 34) Rudack C, Steinhoff M, Mooren F, et al : PAR-2 activation regulates IL-8 and GRO-alpha synthesis by NF-kappaB, but not RANTES, IL-6, eotaxin or TARC expression in nasal epithelium. *Clin Exp Allergy* 2007 ; 37 : 1009-22.
- 35) Su X, Camerer E, Hamilton J, et al : Protease-activated receptor-2 activation induces acute lung inflammation by neuropeptide-dependent mechanisms. *J Immunol* 2005 ; 175 : 2598-605.

- 36) Vliagoftis H, Befus A, Hollenberg M, et al: Airway epithelial cells release eosinophil survival-promoting factors (GM-CSF) after stimulation of proteinase-activated receptor 2. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 679-85.
- 37) Ostrowska E, Reiser G: The protease-activated receptor-3 (PAR-3) can signal autonomously to induce interleukin-8 release. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 970-981.
- 38) Seminario-Vidal L, Kreda S, Jones L, et al: Thrombin promotes release of ATP from lung epithelial cells through coordinated activation of rho- and Ca²⁺-dependent signaling pathways. *J Biol Chem* 2009; 284: 20638-48.
- 39) Shimizu S, Gabazza E, Taguchi O, et al: Activated protein C inhibits the expression of platelet-derived growth factor in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1416-26.
- 40) Yasui H, Gabazza E, Tamaki S, et al: Intratracheal administration of activated protein C inhibits bleomycin-induced lung fibrosis in the mouse. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1660-8.
- 41) Günther A, Lübke N, Ermert M, et al: Prevention of bleomycin-induced lung fibrosis by aerosolization of heparin or urokinase in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1358-65.
- 42) Idell S: The matrix unloaded: aerosolized heparin or urokinase for pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1268-9.
- 43) Liu J, Wang X, Wang F, et al: Attenuation effects of heparin-superoxide dismutase conjugate on bleomycin-induced lung fibrosis in vivo and radiation-induced inflammatory cytokine expression in vitro. *Biomed Pharmacother* 2009; 63: 484-91.
- 44) Howell D, Goldsack N, Marshall R, et al: Direct thrombin inhibition reduces lung collagen, accumulation, and connective tissue growth factor mRNA levels in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2001; 159: 1383-95.
- 45) Eitzman D, McCoy R, Zheng X, et al: Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in transgenic mice that either lack or overexpress the murine plasminogen activator inhibitor-1 gene. *J Clin Invest* 1996; 97: 232-7.
- 46) Sisson T, Hanson K, Subbotina N, et al: Inducible lung-specific urokinase expression reduces fibrosis and mortality after lung injury in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L1023-32.
- 47) Kijiyama N, Ueno H, Sugimoto I, et al: Intratracheal gene transfer of tissue factor pathway inhibitor attenuates pulmonary fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 1113-9.
- 48) Howell D, Johns R, Lasky J, et al: Absence of proteinase-activated receptor-1 signaling affords protection from bleomycin-induced lung inflammation and fibrosis. *Am J Pathol* 2005; 166: 1353-65.
- 49) Yuda H, Adachi Y, Taguchi O, et al: Activated protein C inhibits bronchial hyperresponsiveness and Th2 cytokine expression in mice. *Blood* 2004; 103: 2196-04.
- 50) Ahmed T, Garrigo J, Danta I: Preventing bronchoconstriction in exercise-induced asthma with inhaled heparin. *N Engl J Med* 1993; 329: 90-5.
- 51) Gabr A, Reed M, Newman D, et al: Alterations in cytoskeletal and immune function-related proteome profiles in whole rat lung following intratracheal instillation of heparin. *Respir Res* 2007; 8: 36.
- 52) Suchankova J, Mata M, Cortijo J, et al: Effects of bemiparin on airway responses to antigen in sensitized Brown-Norway rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 507: 261-71.
- 53) Kuramoto E, Nishiuma T, Kobayashi K, et al: Inhalation of urokinase-type plasminogen activator reduces airway remodeling in a murine asthma model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 296: L337-46.
- 54) Vancheri C, Mastruzzo C, Armato F, et al: Intranasal heparin reduces eosinophil recruitment after nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 703-8.
- 55) Al Suleimani Y, Dong Y, Walker M: Differential responses to various classes of drugs in a model of allergic rhinitis in guinea pigs. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 340-8.
- 56) 松原 篤: 好酸球性中耳炎・副鼻腔炎の診断と治療 好酸球性中耳炎の保存的治療—病型別治療方針—. *日耳鼻* 2007; 110: 91-4.
- 57) Sejima T, Madoiwa S, Mimuro J, et al: Protection of plasminogen activator inhibitor-1-deficient mice from nasal allergy. *J Immunol* 2005; 174: 8135-43.