

論文内容要旨

論文題目

Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 2 (LPCAT2) Promotes Cigarette Smoke Induced Emphysema via Platelet-Activating Factor

(リゾホスファチジルコリンアシル転移酵素 2 (LPCAT2)は血小板活性化因子を介して喫煙誘導肺気腫形成に関与する)

責任講座： 内科学第一 講座
氏名： 邨野浩義

【背景・目的】

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は全世界の死因第 3 位に位置する進行性肺疾患であり、今後も死亡者数の増加が見込まれる。喫煙による肺内炎症は肺気腫形成を介して呼吸機能低下を生じるが、病勢進行には個人差がある。COPD の代表的な悪化因子に、気管支喘息を代表とするアレルギー素因がある。近年の報告で、強力なアレルギー誘導因子である血小板活性化因子(PAF)受容体と COPD の関連が報告されているが、詳細なメカニズムは不明である。PAF はリゾホスファチジルコリンアシル転移酵素 2 (LPCAT2)により産生される脂質メディエーターであり、LPCAT2 はマクロファージや好中球に多く発現する。肺泡マクロファージ(AM)は肺内炎症の初期応答を担い、炎症細胞の遊走能を有する。本研究の目的は、PAF が COPD の主病態である肺気腫形成に与える影響について、PAF 合成酵素 LPCAT2 に着目して明らかにすることである。

【方法・結果】

C57BL/6 マウス肺の免疫染色では LPCAT2 は AM に局在していた。マウスの喫煙曝露により、肺組織中の LPCAT2 および PAF の発現は増加した。マウスマクロファージ細胞株である RAW264.7 細胞をタバコ抽出液で刺激すると LPCAT2 のリン酸化(活性化)が確認された。続いて喫煙曝露後の C57BL/6 マウスの気管支肺泡洗浄液 (BALF)中細胞数を確認した。AM を中心に細胞数は増加し、この反応は LPCAT2 欠損マウスでは抑制されていた。更に、PAF の気管内投与により BALF 中の AM 数が増加した。RAW264.7細胞を PAF で刺激したところ、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)発現が増加した。MCP-1 濃度は喫煙後マウス肺においても上昇し、LPCAT2 欠損マウスでは抑制された。長期喫煙曝露モデルで肺気腫への影響を評価した結果、LPCAT2 欠損マウスでは肺気腫が軽減した。免疫染色により喫煙後の AM は単球由来の分画が増加していた。骨髄由来マクロファージにタバコ抽出液刺激を加えると、LPCAT2 発現は変化せず、matrix metalloproteinase 12 (MMP12)が上昇した。LPCAT2 欠損マウスへ野生型および LPCAT2 欠損マウス由来の骨髄を移植したモデルに長期喫煙曝露を行うと、野生型骨髄を移植した群で肺気腫が悪化した。公開データを用いたヒト AM シングルセル RNA シークエンスデータの再解析により、非喫煙者と比較して喫煙者および COPD 有病者では骨髄由来のマクロファージ分画において、LPCAT2 および PAF 分解酵素(PAFAH)の発現が上昇していることが確認された。

【結論】

AM は喫煙刺激による LPCAT2 リン酸化により PAF を産生し、PAF は近傍の AM に作用して MCP-1 を産生する。MCP-1 は骨髄由来 AM 数を増加させる。喫煙刺激を受けた骨髄由来 AM は PAF の供給源となるとともに、MMP12 産生を介して肺気腫形成を悪化させる可能性が示唆された。

令和 4 年 12 月 27 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 邨野 浩義

論文題目： **Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 2 (LPCAT2) Promotes Cigarette Smoke Induced Emphysema via Platelet-Activating Factor** (リゾホスファチジルコリンアシル転移酵素 2(LPCAT2) は血小板活性化因子を介して喫煙誘導肺気腫形成に関与する)

審査委員：主審査委員 園田 順彦



副審査委員 後藤 薫



副審査委員 永瀬 智



審査終了日：令和 4 年 12 月 27 日

【 論文審査結果要旨 】

申請者は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の病態解明を目的とし、血小板活性化因子 (PAF) が肺気腫形成に与える影響について PAF 合成酵素 (LPCAT2) に着目して研究をおこなった。

方法と結果

- ① 喫煙暴露によりマウス肺組織中の LPCAT2 および PAF の発現は増加した。
- ② LPCAT2 のリン酸化は PKC MAPK 経路を介しており、それぞれの阻害剤によりリン酸化は阻害された。
- ③ マウスマクロファージ細胞株をタバコ抽出液で刺激すると LPCAT2 のリン酸化が確認された。
- ④ 喫煙暴露後のマウスの気管支肺胞洗浄液中の肺胞マクロファージ数は増加していたが LPCAT2 ノックアウトマウスではその数は抑制されていた。
- ⑤ マウスマクロファージ細胞株を PAF で刺激すると MCP-1 発現が増加した。喫煙暴露後のマウス肺内でも MCP-1 濃度は上昇したが、LPCAT2 ノックアウトマウスでは上昇が抑制された。
- ⑥ 長期間の喫煙暴露によりマウス肺は著名な気腫様変化を認めたが、LPCAT2 ノックアウトマウスではその変化は軽減された。
- ⑦ 喫煙後のマウスでは単球由来のマクロファージが増加していた。
- ⑧ 喫煙により骨髄由来のマクロファージにおける MMP12 の発現が増加した。
- ⑨ LPCAT2 ノックアウトマウスに野生型、および LPCAT2 ノックアウトマウス由来の骨髄を移植し、長期間喫煙暴露を行うと、野生型骨髄を移植した群で肺気腫が悪化した。
- ⑩ シングルセル RNA シークエンスデータから、非喫煙者に比較し喫煙者および COPD 有病者では骨髄由来マクロファージ分画中の LPCAT2 PAF 分解酵素の発現が上昇していた。

結論

肺胞マクロファージは喫煙刺激により LPCAT2 リン酸化を介して PAF を産生する。PAF は近傍の肺胞マクロファージに作用し MCP-1 を産生し、結果骨髄由来マクロファージが肺胞に増加する。増加した肺胞由来マクロファージは PAF を産生するとともに、MMP12 産生を介して肺気腫形成に寄与することが明らかとなった。

特に修正を必要とせず、学位論文に値する研究内容との結論を得た。

(1, 200字以内)