

論文内容要旨

論文題目

Effect of iron deficiency on murine model of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease
(喫煙曝露誘導慢性閉塞性肺疾患モデルマウスにおける鉄欠乏の影響)

責任講座： 内科学第一講座

氏名： 佐藤 建人

【内容要旨】(1,200字以内)

慢性閉塞性肺疾患 (COPD)は長期の喫煙曝露によって生じる肺の炎症性疾患である。肺胞腔内において好中球やマクロファージ、リンパ球などの炎症細胞は増加し、炎症性メディエーターの産生がみられる。これらの炎症反応により肺組織は障害され、構造変化や気流閉塞が生じる。COPD 患者にみられる咳嗽や息切れなどの症状は日常生活を障害する。また COPD は死亡リスクの高い疾患であり、世界の死因の上位を占める。よって COPD の予防や治療は重要な課題である。喫煙は COPD 発症の危険因子であるが、COPD の特徴である気流閉塞を有する喫煙者は一部である。このことから喫煙感受性の高い者が COPD を発症すると考えられる。当教室では、一般住民を対象とした研究で血清鉄の低値が喫煙者の呼吸機能低下の予測因子であることを報告している。その他の研究でも鉄代謝と呼吸機能、呼吸器疾患の関連が報告されている。これらのことから鉄代謝が呼吸疾患の発症に関与していることが推測されるが、その病態生理については明らかでない。それを明らかにするため鉄欠乏状態での喫煙曝露実験を行い、COPD 形成に及ぼす影響を検討した。C57BL/6 マウスに鉄欠乏食を与え鉄欠乏状態とし、その後喫煙曝露を行った。2 週間の曝露後に気管支肺胞洗浄(BAL)を行い、細胞分画と炎症サイトカイン(IL-6、MCP-1)を測定し炎症性変化を評価した。また 8 週間の曝露後に組織学的変化と呼吸機能を評価した。*In vitro* の実験として、II 型肺胞上皮細胞の cell line である A549 細胞に対する鉄キレート剤とタバコ抽出液を用いた曝露実験を行った。喫煙曝露後の BAL 液中のマクロファージ濃度は通常食群と比べ鉄欠乏群で有意に高値であった。また BAL 液中の炎症性サイトカインは鉄欠乏群でのみ有意な増加を認めた。曝露後の肺組織の気腫性変化は通常食群と比べ鉄欠乏群で有意であった。また呼吸機能でエアトラッピングを反映する全肺気量と機能的残気量は、鉄欠乏群で有意に高値であった。マウス肺および A549 細胞では曝露刺激により NF-κB p65 のリン酸化が誘導され、鉄欠乏状態でこの反応は増強していた。今回の研究では、鉄欠乏により喫煙曝露誘導の炎症性変化や肺の組織変化の増悪を認めた。喫煙曝露による NF-κB p65 のリン酸化は、炎症性メディエーターの転写活性の亢進に関与することが報告されている。鉄欠乏状態下では NF-κB の活性化および炎症が増強し、結果として肺の組織変化が増悪することが示唆された。鉄欠乏に対する治療は呼吸器疾患の予防に寄与するかもしれない。

平成 30 年 1 月 22 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： 佐藤 建人

論文題目：Effect of iron deficiency on murine model of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease

(喫煙曝露誘導慢性閉塞性肺疾患モデルマウスにおける鉄欠乏の影響)

審査委員：主審査委員 中 島 修

副審査委員 本 郷 誠 治

副審査委員 後 藤 薫



審査終了日：平成 30 年 1 月 22 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、死因の上位を占め、死に至らずとも COPD 患者の中には労働不能となる者も多く、COPD の経済的損失は本邦で約 2000 億円と見積もられている。COPD の治療および予防は、超高齢化社会を迎えている日本において重要な課題となっている。

佐藤氏が所属する第一内科学教室では、高島町コホート研究から、血清鉄の低値が喫煙者の呼吸機能低下の予測因子であることを明らかにしている。この研究成果に基づき、佐藤氏は、本研究において、喫煙曝露マウス COPD モデルを利用して、喫煙誘導 COPD に対する鉄欠乏の影響を検証し、分子生物学的機序の一端を明らかにしている。

通常食給餌条件下、または鉄欠乏食給餌条件下で鉄欠乏誘導後、短期 (2 週間) 喫煙曝露をマウスに対して行ったところ、鉄欠乏食条件下喫煙曝露群の、気管支肺胞洗浄液中に含まれるマクロファージ濃度が、通常食条件下喫煙曝露群と比較して、有意に上昇していること、また、喫煙曝露による炎症性サイトカイン濃度 (IL-6, MCP-1) の有意な上昇が、鉄欠乏食条件群のみで認められることから、鉄欠乏が、肺での喫煙曝露による炎症反応を増悪させることを示した。また、長期 (8 週間) 喫煙曝露後の組織学・生理学的解析から、鉄欠乏食条件下喫煙曝露群では、通常食条件下喫煙曝露群と比較して、肺胞間距離および全肺気量が有意に増加しており、鉄欠乏により肺気腫および呼吸機能障害の増悪を確認した。また、喫煙曝露マウスの肺およびタバコ抽出液で処理したヒト II 型肺胞上皮細胞株 A549 に対する分子生物学的解析から、喫煙誘導性炎症との関連が報告されている NF- κ B p65 Ser536 のリン酸化が、鉄欠乏条件下で亢進することを観察し、さらに、A549 細胞での NF- κ B p65 Ser536 のリン酸化亢進は鉄剤処理によって減弱することを確認している。一方、鉄欠乏食条件下では、マウスの気道上皮細胞において、喫煙曝露の有無にかかわらず、低酸素応答因子 HIF1 α の発現が認められ、喫煙曝露によりその発現がさらに増加していた。

以上の結果から、佐藤氏は、*in vivo* モデルにおいて鉄欠乏条件下で、組織学・分子生物学的解析から、実際に、喫煙曝露による炎症・肺胞壁の破壊が亢進していること、さらに、生理学的解析から、全肺気量および機能的残気量が増加することを証明した。また、*in vitro* モデルにおいて、鉄補充が、これらの増悪した障害を改善することを示した。一方、鉄欠乏が肺障害を増悪する分子機構に、NF- κ B p65 Ser536 のリン酸化亢進が関与していること、さらには HIF1 α の発現亢進が影響している可能性を示唆した。

佐藤氏は、本研究により、鉄代謝のコントロールという、新しい COPD 治療・予防戦略開発に繋がる基盤的データを示している。

以上から、本研究が学位 (医学博士) の授与に十分、値するものと判定した。

(1, 200 字以内)