

論文内容要旨

論文題目

Possible roles of increased foamy alveolar macrophages and surfactant protein-D in mouse pulmonary emphysema induced by chronic cigarette smoke exposure

(喫煙負荷肺気腫マウスでは泡沫化肺胞マクロファージと肺サーファクタントプロテイン D が増加する)

責任講座：循環・呼吸・腎臓内科学分野講座

氏名： 平間 紀行

【内容要旨】

【目的】肺気腫の成因については、主な環境因子が喫煙習慣であることは知られているが、その病態生理は不明瞭である。実験動物への慢性たばこ煙曝露実験により、ヒトの肺気腫と類似した肺胞隔壁の破壊と、気腔の拡大所見が認められることは知られている。私達はマウスに慢性たばこ煙曝露実験を行い、気腫化肺の分子生物学的検討を行った。

【方法】B6C3F1 マウス (20 匹) にたばこ主流煙曝露装置を使用し、1日 40 本の全身曝露を 6 ヶ月間施行し、摘出肺の組織学的検討、気管支肺胞洗浄液中細胞の評価、および肺気腫関連遺伝子の発現の変動についての評価を行った。また喫煙肺における SP-D の動態と役割について検討した。

【結果】たばこ煙曝露群の肺組織像では肺胞隔壁の破壊と気腫化、および大型化肺胞マクロファージの出現が認められ、fraction of parenchyma も有意に減少していた ($p < 0.01$)。BALF の細胞分画では好中球と大型化した肺胞マクロファージ (径 $> 35 \mu\text{m}$) の増加が曝露群で認められ ($p < 0.01$)、免疫染色による MMP-12 の強染色と脂肪染色はこの大型化マクロファージに一致した。肺内のサイトカインの発現については肺気腫患者と同様に曝露群で MCP-1、GM-CSF、TNF- α の増強が認められた。プロテアーゼでは MMP-9,12 の増強が、アンチプロテアーゼでは SLPI の増強が曝露群で認められた。SP-D 欠損マウスで肺気腫の発症が報告されているが、曝露群で SP-D の増加が認められた。その発現を調節していると考えられる転写因子 Fra-1、JunB、C/EBP β の遺伝子発現が喫煙群で亢進していた。SP-D の喫煙肺における役割を検討するために SP-D 遺伝子を強制発現させたヒト肺胞上皮細胞由来の A549 細胞をたばこ煙を含んだ培地に曝露したところ、対照群に比べ生存率の増加が認められた。

【結論】喫煙負荷肺気腫モデルマウスはヒト肺気腫と類似しており、活性化した泡沫化マクロファージがその病態形成に重要と考えられる。SP-D は喫煙負荷肺気腫モデルマウスでは増加しており、喫煙のストレスより肺胞上皮を防御していることが示唆された。

平成 17 年 1 月 24 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：平間 紀行

論文題目：喫煙負荷マウスでは泡沫化肺胞マクロファージと
肺サーファクタントプロテイン D が増加する

審査委員：主審査委員

小谷直樹

副審査委員

本山第一

副審査委員

遠藤政夫



審査終了日：平成 17 年 1 月 21 日

【論文審査結果要旨】

本間君はマウスに慢性たばこ煙曝露実験を行い、障害された肺の組織学的、分子生物学的検討を行った。

B6C3F1 マウスにたばこ主流煙曝露装置を使用し、1日40本の全身曝露を6ヶ月間施行し、摘出肺の組織学的検討、気管支肺胞洗浄液中細胞の評価、および肺気腫関連物質の遺伝子発現の評価を行った。

その結果たばこ煙曝露の肺組織像では肺胞隔壁の破壊と気腫化、および泡沫化マクロファージの出現が認められ、実質分画も有意に減少した。肺胞気管洗浄液の細胞分画では、好中球と巨大な泡沫化肺胞マクロファージの増加が認められた。

サイトカイン動態では、たばこ煙曝露で MCP-1、GM-CSF、TNF- α が著明に増加した。プロテアーゼでは MMP-9, 12 およびアンチプロテアーゼでは SLPI の増強が著明であった。最も重要な所見は肺サーファクタントプロテイン D の増加であり、その発現を調節していると考えられる転写因子 Fra-1、JunB、C/EBP β の遺伝子発現が亢進していた。

これらの研究から、たばこ煙曝露による肺障害には、活性化泡沫化マクロファージがその病態形成に重要と考えられた。さらに SP-D は肺胞上皮を防御していることが示唆された。

本間君の研究は喫煙による肺障害のメカニズムの究明に大きく貢献していると考えられ、学位審査委員会は本研究が医学博士の授与に値するものと判定した。