

論文内容要旨

論文題目

Association of CC chemokine receptor 4 (CCR4) with emphysema formation
CC ケモカイン受容体 4(CCR4)と肺気腫形成の関連

責任講座： 内科学第一 講座
氏 名： 峯岸幸博

【内容要旨】 (1,200 字以内)

[背景・目的]

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は主に長期の喫煙曝露によって肺気腫、呼吸機能低下をきたす進行性肺疾患であり、全世界の死因の第 3 位に位置する。当講座では、CC chemokine ligand 17/Thymus and activation-regulated chemokine (CCL17/TARC)が COPD 患者の呼吸機能低下のバイオマーカーであり、マウス肺中において喫煙に応答して気道上皮が CCL17 を産生し、肺中のマクロファージ数が増加して肺気腫形成が増強されることを報告した。本研究では CCL17 の特異的な受容体である CC chemokine receptor 4 (CCR4) に着目し、CCR4 が肺気腫形成に与える影響について、肺気腫モデルマウスを使用して検討した。

[方法・結果]

C57BL/6 マウスの肺胞洗浄液 (BALF) の免疫染色において CCR4 は肺胞マクロファージに発現しており、喫煙曝露後も CCR4 の持続的な発現が観察された。CCR4 の特異的なリガンドである CCL17、CCL22 について喫煙曝露後のマウス肺での mRNA 発現を評価したところ、CCL17 発現は増加したが、CCL22 発現は変化していなかった。続いて CCR4 欠損マウスへの経鼻的な CCL17 投与を行い、BALF 中の細胞数を確認した。野生型マウスではマクロファージを主体として BALF 中の細胞数が増加しており、この反応は CCR4 欠損マウスでは抑制されていた。RAW264.7 細胞を CCL17 で刺激したところ、遊走能の有意な上昇がみられた。CCR4 欠損マウスへの短期喫煙曝露により野生型マウスでは肺胞マクロファージの増加が観察されたが、CCR4 欠損マウスではその変化が有意に抑制された。肺気腫形成に対する CCR4 の影響を長期喫煙曝露による肺気腫マウスモデルで評価した。CCR4 欠損マウスにおいて喫煙曝露による肺気腫形成が観察されたが、野生型マウスと比較して肺気腫は軽減していた。

[結論]

喫煙曝露により気道上皮から産生された CCL17 が CCR4 に作用し、その遊走能により肺胞マクロファージを増加させ、肺気腫形成を増強する。CCR4 の欠損で CCL17 によるマクロファージ遊走能が抑制され、肺気腫が軽減する可能性が示された。CCL17-CCR4 経路は COPD 発症において重要な役割を担っていることが示唆された。

令和6年 12月 10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： 峯岸 幸博

論文題目： Association of CC chemokine receptor 4 (CCR4) with emphysema formation
CC ケモカイン受容体 4 (CCR4) と肺気腫形成の関連

審査委員： 主審査委員 今田 恒夫 

副審査委員 内田 敬郎 

副審査委員 渡本 洋 

審査終了日：令和 6年 12月 9日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は世界の死因第 3 位であり、臨床的に重大な疾患である。その発症には、喫煙によって惹起される気道や肺胞の炎症が強く関与しているが、その機序には未解明の部分が多い。これまでの研究では、炎症性ケモカイン CCL17 が病変形成に関与することが報告されているが、その受容体である CC ケモカイン受容体 4 (CCR4) の役割については十分に検討されていない。

本研究では、CCR4 欠損マウスおよび正常マウスにおいて喫煙暴露による肺気腫モデルを作成し、マウスの気管支肺胞洗浄液 (BALF) や肺組織における CCR4 の発現、マクロファージの蓄積、肺気腫の程度を評価することで、CCR4 の肺気腫形成への関与とその機序について検討した。さらに、RAW264.7 細胞を用いた in vitro 実験系で、マクロファージ移動能への CCR4 の影響についても検討した。

その結果、①CCR4 はマクロファージに発現し、喫煙暴露後もその発現は維持される。②喫煙暴露によりマウス肺内の CCL17 産生が増加する。③CCL17 投与によりマウスの BALF 中のマクロファージ数は増加するが、CCR4 欠損マウスではその効果が抑制される。④CCR4 欠損マウスでは喫煙暴露による肺気腫形成が抑制される。⑤CCL17 は RAW264.7 細胞の遊走能を増加させる。などが明らかとなった。

これらの結果から、CCR4 はマクロファージに発現し、喫煙により増加した CCL17 と結合することで、マクロファージを肺胞に集積させ、炎症および肺気腫形成に寄与していると推察された。このことは、肺気腫形成に重要な役割を果たしている CCL17-CCR4 経路の阻害が COPD 治療の新たなターゲットとなり得ることを示唆している。

本検討は、COPD の病態形成における CCR4 の役割を明らかにし、新たな治療戦略の基礎となる知見を提供した点で臨床的また学術的に重要な知見であり、その解析方法、考察も適切である。しかし、免疫染色画像の解像度が不十分である点、炎症カスケードにおける本検討結果の位置がわかりにくい点などについて、修正を加えることが望まれる。総合的に、本研究論文は、十分な学術的意義があり、適切な研究手法を用いて得られた医療に関連する研究成果を含むことから、指摘事項を改善することで、学位論文に値すると判断される。