

論文内容要旨

論文題目

Enhanced immediate inflammatory response to *Streptococcus pneumoniae* in the lungs of mice pulmonary emphysema.

(マウス肺気腫における肺炎球菌感染に対する即時型炎症反応の増強)

責任講座：器官病態統御学講座 循環・呼吸・腎臓内科学分野

氏名：東海林 佳兼

【内容要旨】

【背景】肺気腫は細菌感染症から、急性増悪を来しやすく、健常者に比し、気道局所の免疫能の異常が指摘されている。また、肺炎球菌は依然、市中肺炎の起因菌の第1位であり、高齢者では大葉性肺炎など、致命的な感染症となる。今後、肺気腫に罹患した高齢者の増加が予想されており、その病態生理を解明することは、医学的にも、社会的にも重要なことと位置づけられる。

【目的】近年、細菌感染初期の免疫反応に Toll-like receptor (TLR) が関与すると言われている。特に、TLR-2 はグラム陽性菌の表面抗原である peptidoglycan や lipoteichoic acid を認識するといわれ、TLR-4 はグラム陰性菌の lipopolysaccharide を認識するといわれている。そのため、この2つのレセプターに着目し、肺気腫での肺炎球菌感染前後における免疫反応を検討する。

【動物と方法】8週齢 ICR マウスに、全身麻酔下にブタ膝エラストーゼ 6 単位を気管内投与し、3週間後に肺組織にて肺気腫の形成を組織学的に確認した。さらに、気管肺胞洗浄 (BAL) を行い、BAL 細胞での TLR の発現を免疫染色と RT-PCR 法にて比較検討した。また、肺気腫マウスとコントロールマウスに肺炎球菌を経気道的に投与し、菌感染 6 時間後の BAL 液中白血球細胞分画とサイトカイン濃度を比較検討した。

【結果】BAL 細胞において、TLR-2 陽性細胞が肺気腫群では、 $41.2 \pm 13.4\%$ であったのに対し、正常肺群では、 $1.0 \pm 1.1\%$ であった ($P < 0.001$ v. s control)。また、TLR-4 陽性細胞が肺気腫群では、 $48.8 \pm 10.7\%$ であったのに対し、正常肺群では、 $0.5 \pm 0.6\%$ であった ($P < 0.001$ v. s control)。肺組織中においても、肺気腫群で TLR-2、及び-4 陽性細胞を認めたが、正常肺群では認めなかった。mRNA のレベルにおいても肺気腫群で TLR-2、-4 の mRNA が強発現していた (TLR-2 $P = 0.013$ v. s control、TLR-4 $P = 0.038$ v. s control)。肺炎球菌感染 6 時間後のサイトカイン濃度は、IL-6、TNF- α 、IL-1 β が、肺気腫群で有意に上昇していたが、12 時間後、24 時間後ではその差はなくなっていた。BAL 細胞分画でも、肺気腫群で、著明な好中球の集積を認めた。

【結論】マウス肺気腫モデルでは、肺胞マクロファージにおいて TLR-2、-4 が有意に強発現しており、肺炎球菌感染初期において炎症は増強していることが示された。

平成 18 年 1 月 29 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 : 東海林 佳兼

論文題目 : Enhanced immediate inflammatory response to *Streptococcus pneumoniae* in the lungs of mice pulmonary emphysema

審査委員 : 主審査委員

山 川 光 徳



副審査委員

浅 尾 裕 信



副審査委員

真 弘 光 章



審査終了日 : 平成 17 年 1 月 19 日

【論文審査結果要旨】

慢性肺気腫は、終末細気管支より末梢の気腔の拡大であり、肺胞壁の破壊を伴うが線維化を欠く疾患である。肺気腫の主な原因は喫煙で、肺気腫の気管支肺胞洗浄液 (BAL) には、セリンエステラーゼや他の蛋白分解酵素を含む好中球やマクロファージの増加がみられる。喫煙はまた肺内の $\alpha 1$ -アンチトリプシン活性を減弱させる。このようにプロテアーゼ/アンチプロテアーゼ不均衡説、オキシダント/アンチオキシダント不均衡説などが肺気腫の機序として推定されているが、結果的にはエラスチン分解活性の増加が、末梢気腔の肺胞壁の弾性組織の破壊を招来し、弾力性が障害される。臨床的には、肺炎球菌などの細菌感染症が慢性肺気腫の患者に起こると急性増悪を来たしやすく、肺気腫における気道局所の免疫能の異常が指摘されている。

著者は、マウスの肺気腫モデルにおける免疫能の異常を toll-like receptor (TLR) の発現を中心に検討し、以下の結果を得た。

①正常肺群に比べ、肺気腫群では BAL 中および肺組織中の TLR-2 および TLR-4 陽性細胞が有意に増加していた。②肺気腫群では TLR-2 および TLR-4 の mRNA が強発現していた。③肺炎球菌感染 6 時間後の IL-1 β 、IL-6 と TNF- α の濃度が、肺気腫群で有意に上昇していたが、12 時間後、24 時間後ではその差はなくなっていた。④肺気腫群では BAL 中の好中球が著明に増加していた。これらの結果から、マウス肺気腫モデルでは、肺炎球菌感染の超早期において炎症が増強していると結論付けた。

本研究には重要な新知見が含まれており、これらの結論を導き出す過程についても熟慮され、結果に対する十分な考察もなされていた。本研究で得られた成果は、肺気腫の易感染性に関して有用な情報を与えると思われた。本審査委員会では、全員一致して、博士 (医学) 論文にふさわしいものと判断し、合格とした。

(1200 字以内)