

# 論文内容要旨

## 論文題目

The role of CC chemokine ligand 17/Thymus and activation-regulated chemokine (CCL17/TARC) in experimental pulmonary emphysema model

(実験的肺気腫モデルにおけるCC chemokine ligand 17/Thymus and activation-regulated chemokine (CCL17/TARC)の役割)

責任講座： 内科学第一講座  
氏名： 町田 浩祥

## 【内容要旨】(1,200字以内)

【背景・目的】慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は長期の喫煙曝露によって肺気腫、肺機能低下を来し、全世界の死因の3位を占める。肺機能の低下は、COPD患者の予後不良と強く関連している。当講座では、CC chemokine ligand 17/Thymus and activation-regulated chemokine (CCL17/TARC)がCOPD患者の肺機能の低下を予測することを報告した。しかし、COPDの病態におけるCCL17の役割は不明である。また気道上皮がCCL17を産生することが知られているが、喫煙との関連は明らかでない。今回、CCL17産生と、CCL17が肺気腫形成に与える影響について、喫煙曝露及び肺気腫の実験モデルであるエラストラーゼ誘導肺気腫モデルを使用し検討した。

【方法・結果】気道上皮とCCL17産生の関連をin vivo、in vitroで検討した。C57BL/6マウスを喫煙曝露したところ、肺組織中のCCL17発現が増加し、免疫染色ではCCL17陽性細胞は気道上皮に特異的であった。また、ヒト気道上皮細胞株であるBEAS-2B細胞をタバコ煙抽出液及び過酸化水素で刺激した結果、CCL17発現が増加した。続いて、CCL17が生体に与える影響を明らかにするために、C57BL/6マウスにCCL17を経鼻投与したところ、気管支肺泡洗浄液(BALF)中及び肺組織中の細胞数がマクロファージを中心に増加した。更に、喫煙とCCL17の両刺激では、それぞれの単独刺激と比較して有意にBALF中のマクロファージ数が増加したが、マクロファージの特性は変化しなかった。肺気腫に対するCCL17の影響をエラストラーゼ誘導肺気腫モデルで評価した結果、CCL17の経鼻投与によりエラストラーゼ誘導肺気腫が増強した。CCL17欠損マウスに対して同様に喫煙曝露、エラストラーゼによる肺気腫誘導を行った結果、マクロファージの増加及び肺気腫の形成が抑制された。これらの機序を明らかにするために、マウス単球マクロファージ細胞株であるRAW264.7細胞をCCL17で刺激したところ、CC chemokine ligand 2 (CCL2)発現が増加した。また、受容体であるCC chemokine receptor 4 (CCR4)のノックダウンによりCCL2発現は抑制された。さらに、CCL17の投与によりRAW264.7細胞の遊走能が活性化することを認めた。

【考察】気道上皮は喫煙に応答してCCL17を産生する。CCL17はCCL2の増加を介して、また直接の遊走により肺中のマクロファージ数を増強させ、肺気腫形成を増強させる可能性が示唆された。この増強は、CCL17-CCR4系の欠損により抑制された。

## 【結論】

CCL17はCOPDの病態に関与しており、治療標的になる可能性がある。

令和3年1月15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：町田 浩祥

論文題目：実験的肺気腫モデルにおける CC chemokine ligand 17/Thymus and activation-regulated chemokine (CCL17/TARC) の役割

審査委員：主審査委員

石井 邦明



副審査委員

本郷 誠治



副審査委員

鈴木 民夫



審査終了日：令和3年1月14日

### 【 論文審査結果要旨 】

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は全世界において死因の上位を占めている。町田浩祥君は、臨床研究を行い、ケモカイン CCL17/TARC の増加が COPD 患者の肺機能低下を予測するという新規の知見を明らかにした。今回、その研究結果をもとに、喫煙が CCL17 産生に与える影響、CCL17 が肺気腫形成に及ぼす影響などについて基礎的な研究を行った。主な結果は次のとおりである。

1. マウスに8週間の喫煙暴露を行ったところ、肺組織中の CCL17 発現量の増加がみられ、その増加は気道上皮細胞の CCL17 産生の増加によるものと思われた。
2. ヒト気道上皮細胞株 BEAS-2B をタバコ抽出液ならびに過酸化水素で刺激したところ、CCL17 の mRNA 発現・タンパク発現の増加が認められた。
3. マウスに CCL17 を経鼻投与したところ、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 及び肺組織中にマクロファージを中心とする細胞数の増加が認められた。
4. 喫煙暴露は BALF 中のマクロファージを増加させることが知られているが、CCL17 の経鼻投与はその作用を増強する可能性が考えられた。CCL17 によってマクロファージの特性は変化しなかった。
5. エラスターゼ誘発肺気腫モデルを用いた検討によって、CCL17 の経鼻投与は肺気腫を増強させることが明らかとなった。
6. CCL17 欠損マウスを用いて検討したところ、喫煙暴露によるマクロファージの増加およびエラスターゼによる肺気腫の形成ともに、野生型と比べて抑制されていた。
7. RAW264.7 細胞 (マウス単球マクロファージ細胞株) を CCL17 で刺激すると、ケモカイン CCL2 の産生が増加し、CCL17 によるマクロファージ増加の主要な原因として CCL2 が関与していることが考えられた。この CCL2 産生の増加は、CCL17 の受容体 CCR4 のノックダウンにより抑制された。
8. CCL17 刺激は RAW264.7 細胞の遊走を引き起こした。

本研究は、本人の臨床研究をバックグラウンドに COPD の病態形成における CCL17 関与の可能性を基礎医学的に明らかにしたものである。高い新規性を認めることができるとともに、臨床的にも重要な意義を有している。学位論文については修正を要する箇所があるが、審査会は本研究が学位に値するものと判定した。