

化学的染色法にて解析した。また、気管支肺胞洗浄液中の TNF- α 及び IL-6 濃度を ELISA 法で測定した。

《結果》コントロール群と比べ DN-MafB 群では MLI 値が有意に低値であり、気腫化が抑制されていた。気管支肺胞洗浄液中の総細胞数・細胞分画については有意な差を認めなかったが、エラストラーゼ投与 7 日目において DN-MafB 群では発達した突起を持つマクロファージの数が有意に少なく、成熟した肺胞マクロファージを示す F4/80 陽性かつ CD11b 弱陽性の細胞集団の割合が減少していた。さらに、MMP-9 陽性細胞及び MMP-12 陽性細胞が減少していた。TNF- α 及び IL-6 濃度については有意な差を認めなかった。

《考察》本検討では DN-MafB Tg マウスにおいてエラストラーゼ誘導肺気腫の形成が抑制されていた。DN-MafB Tg マウスではエラストラーゼ投与による MMP 発現亢進が抑制されており、気腫化抑制の一因であると考えられた。本実験の結果からは、MMP 発現抑制の機序の一つとして肺胞マクロファージの成熟・活性化の阻害が考えられた。

《結論》エラストラーゼ誘導肺気腫モデルにおいて、転写因子 MafB はマクロファージの成熟・活性化を制御することで MMP の発現を調節し、気腫化に関与している可能性が示唆された。

平成 26 年 1 月 17 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： 曾田 康子

論文題目 Elastase-induced pulmonary emphysema is suppressed in dominant-negative MafB transgenic mice (ドミナントネガティブ MafB トランスジェニックマウスにおいて、エラスターゼによる肺気腫が抑制される)

審査委員：主審査委員

藤井 聡 

：副審査委員

浅尾 裕信 

：副審査委員

倉智 博久 

審査終了日：平成 26 年 1 月 14 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

MafB はマクロファージの分化や細胞骨格などに関与する転写因子であり、肺気腫など慢性閉塞性肺疾患への関与の可能性がある。本論文は、マクロファージの MafB 機能を抑制したドミナントネガティブ MafB トランスジェニックマウス(DN-MafB Tg マウス)を用い、エラスターゼ誘導肺気腫モデルを作製して、肺気腫形成における MafB の関与機序を検討した。

本論文では肺気腫モデルマウスの肺組織標本で気腫化の定量的評価を行った。さらに、気管支肺胞洗浄液中の細胞数・細胞分画の評価、細胞形態の評価を行った。結果として、エラスターゼ投与 2 1 日後において DN-MafB Tg マウスの肺標本では肺気腫化が有意に阻害されていた。炎症が顕著であるエラスターゼ投与 7 日後の DN-MafB Tg マウスでは、気管支洗浄液中のマクロファージの成熟が阻害され、その細胞表面において気腫化増悪因子である matrix metalloproteinase (MMP)-9 および MMP-12 の発現が有意に減少することが確認された。結論として、転写因子 MafB はマクロファージの成熟・活性化を制御することで MMP の発現を調節している可能性がある、と記述している。

本研究の独創的な点は、モデル動物を用いて検討した肺気腫形成過程における転写因子 MafB の作用機序を明確にした点であろう。加速度的に高齢化が進む我が国では、今後、肺気腫罹患患者数の激増が予想されている。本研究結果は、肺気腫発生メカニズムの解明とその治療法の開発に寄与するものと思われ、その学問的意義のみならず社会的意義が大きい。本審査会は当研究が学位（医学）の授与に値するものと判定する。