

論文内容要旨

論文題目

Enhanced expression of transcriptional factor MafB in alveolar macrophages from the mice exposed to cigarette smoke

(喫煙によりマウス肺胞マクロファージにおいて転写因子 MafB の発現が亢進する)

責任講座：循環・呼吸・腎臓内科学分野（内科学第一講座）

氏名： 町屋 純一

【内容要旨】

【背景・目的】喫煙は、慢性肺気腫の主要な危険因子である。病因としてプロテアーゼ/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挙げられており、肺胞マクロファージが気腫化の進展に重要な役割を果たしていると考えられている。また、肺気腫の病態に関係する転写因子として nuclear factor- κ B や activator protein-1 が知られているが、肺胞マクロファージの分化に関係する転写因子が肺気腫の病態にどのように関与しているかはこれまで全く検討されていない。MafB はロイシンジッパー型の転写因子であり large Maf に分類され、マクロファージの分化などに関与することが報告されている。small Maf 転写因子は酸化ストレスにて発現が誘導されることが報告されているが、正常肺や疾患肺での肺胞マクロファージにおける MafB の発現様式と機能は不明である。そこで喫煙曝露マウスにおいて、転写因子 MafB の発現様式とその機能について検討した。

【方法・結果】B6C3F1 マウスに 40 本/20 匹/day で 6 ヶ月間、全身喫煙曝露を行ったところ肺胞壁の破壊と肺胞腔の拡大が見られ、気腫化病変が形成されていた。気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) を行い、BAL 細胞におけるマクロファージ分化関連転写因子の発現を RT-PCR で解析したところ、喫煙曝露マウスで MafB mRNA の強発現が観察された。短期間 (最長 2 週間) の喫煙曝露では、徐々にその発現は亢進し、ゲルシフトアッセイにて MafB の Maf recognition element (MARE) への DNA 結合活性亢進も観察された。次に酸化ストレスにより MafB の発現亢進が生じるかを検討するために、マウスマクロファージ由来細胞株 (RAW264.7 cell) を過酸化脂質の生成物質である 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) で刺激したところ、MafB 発現の亢進を観察した。また、RAW264.7 cell において、4-HNE 刺激あるいは MafB の過剰発現により、MARE を介する転写活性が亢進することが β -ラクタマーゼレポーターアッセイで確認された。さらに MafB を過剰発現させた細胞にて、慢性肺気腫の病態に関係する遺伝子の発現を検討したところ、肺気腫形成に重要と考えられるプロテアーゼ matrix metalloproteinase (MMP)-12 や抗酸化酵素 hemeoxygenase-1 の発現が有意に抑制された。

【結論】マクロファージ分化誘導転写因子 MafB は喫煙・酸化ストレス (過酸化脂質) によって発現が誘導された。肺胞マクロファージにおける MafB の発現は、MMP など様々な遺伝子発現を変化させることにより、喫煙曝露肺気腫マウスの病態形成を修飾している可能性が示唆された。

平成 17年 1月 21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 : 町屋 純一

論文題目 : Enhanced expression of transcriptional factor MafB in alveolar macrophages from the mice exposed to cigarette smoke

審査委員 : 主審査委員

山川 光徳



副審査委員

加藤 宏司



副審査委員

小谷 直樹



審査終了日 : 平成 16年 12月 27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。肺気腫の主な原因は喫煙で、中等度～高度の肺気腫は非喫煙者には稀である。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 α 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。

MafB はロイシンジッパー型の転写因子であり Large Maf に分類され、マクロファージの分化などに関与する。しかし、正常肺や疾患肺での肺胞マクロファージにおける MafB の発現様式と機能は不明である。そこで、著者は、喫煙曝露肺気腫マウスにおける転写因子 MafB の発現様式とその機能について検討した。

その結果、次の所見を得た。①喫煙曝露によって肺気腫が形成されたマウスの BAL では MafB mRNA が強発現していた。②喫煙曝露を続けると、徐々にその発現は亢進し、MafB の Maf recognition element (MRE)への DNA 結合活性も亢進した。③マウスマクロファージ細胞株 (RAW264.7 細胞) を過酸化脂質の生成物質である 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE)で刺激したところ、MafB 発現が亢進した。④RAW264.7 細胞において、4-HNE 刺激あるいは MafB の過剰発現により、MRE を介する転写活性が促進した。⑤MafB を過剰発現させた細胞では matrix metalloproteinase (MMP)-12 や抗酸化酵素 hemeoxygenase-1 の発現が有意に抑制された。以上の結果から、著者は、肺胞マクロファージにおける MafB の発現は、MMP など様々な遺伝子発現を変化させることにより、喫煙曝露肺気腫マウスの病態形成を修飾している可能性を指摘した。

本研究には重要な新知見が含まれており、こられ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、肺気腫の病態形成に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)