

COPD 患者の肺組織を用いて、クララ細胞の老化と炎症との関係を組織学的に検討した。

〔結果〕

ナフタレンと BrdU を注射したマウスではクララ細胞が老化して細胞増殖能が低下し、気道上皮の再生が抑制されていた。老化したクララ細胞では p38-MAPK が活性化し、気道内に白血球が浸潤していた。P38-MAPK 阻害薬 (SB20219) を投与すると気道内の白血球浸潤は抑制された。老化させた NCI-H441 細胞では p38-MAPK の活性化と炎症性サイトカインの産生がみられた。また COPD 患者の末梢気道組織ではクララ細胞の老化と p38-MAPK の活性化が認められた。

〔考察〕

クララ細胞の老化は気道上皮の再生障害と炎症をもたらすことが示された。気道上皮の再生障害は p21 などのサイクリン依存性キナーゼ阻害物質の発現が、一方、気道炎症は p38-MAPK の活性化による炎症性サイトカインの産生亢進が原因と考えられた。COPD 患者にみられる気流閉塞は気道上皮の再生障害と炎症による気道リモデリングが原因と考えられている。COPD 患者の気道組織においてもクララ細胞の老化と p38-MAPK の活性化が観察されたことから、COPD の病態形成機序に気道上皮の細胞老化が関与していることが示唆された。

〔結論〕

クララ細胞の老化は気道上皮の再生障害と気道炎症をもたらすことが明らかにされた。クララ細胞の老化は COPD の気道病変の形成に関与していることが示唆された。

論文審査の要旨

本研究では COPD の気道病変の形成に気道上皮細胞の老化が関与しているかについて検討された。マウスにナフタレンを注射しクララ細胞を傷害し細胞の再生時に老化を誘導するために BrdU をナフタレン注射後 3 日間腹腔内に注射し肺を摘出した。次に培養した気道上皮細胞に BrdU またはテロメラーゼ阻害剤を添加して老化を誘導した。また COPD の肺組織を用いて、クララ細胞の老化と炎症との関係を組織学的に検討した。ナフタレンと BrdU を注射したマウスではクララ細胞が老化して細胞増殖能が低下していた。老化誘導細胞では p38-MAPK の活性化と炎症性サイトカインの産生がみられた。COPD 患者の末梢気道組織ではクララ細胞の老化と p38-MAPK の活性化が認められた。本研究からクララ細胞の老化は気道上皮の再生障害と気道炎症をもたらすことが明らかにされ、クララ細胞の老化は COPD の気道病変の形成に関与していることが示唆された。

氏名	フクシマノリトシ 福島 教 照
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 520 号
学位授与の日付	平成 23 年 10 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	A crucial role of activin A-mediated growth hormone suppression in mouse and human heart failure (心不全におけるアクチビン A/成長ホルモン連関の役割について)
主論文公表誌	PLoS ONE 第 6 巻 第 12 号 e27901 頁 2011 年
論文審査委員	(主査) 教授 萩原 誠久 (副査) 教授 市原 淳弘, 川上 順子

論文内容の要旨

〔目的〕

難治性心不全患者に対する心筋細胞移植療法は、その確立に向けて世界中で研究されている。近年、パラクリン作用は、細胞移植における心保護効果の主要な機序と考えられているが、心不全状態が及ぼす影響に関しては十分に検討されていない。本研究の目的は、拡張型心筋症 (DCM) マウスにおける骨髄単核球細胞移植による心機能改善効果、さらに心不全状態における細胞機能低下の分子機序を明らかにすることである。

〔対象および方法〕

DCM マウスに対する経静脈的骨髄単核球細胞移植後の心機能改善効果を心臓超音波、心臓カテーテルにより検討した。次に、骨髄単核球細胞の分画別に培養上清を回収し、添加に伴う培養心筋細胞短縮率を比較検討した。健常マウスで最も収縮力改善に寄与した細胞分画において DCM マウスと遺伝子発現の差異を DNA マイクロアレイ解析にて比較・同定した。また同定した因子の心不全における発現調節機序に関し、マウスおよびヒト臨床サンプルを用いて検討を行った。

〔結果〕

健常マウス由来骨髄単核球細胞移植により、DCM マウスの左室短縮率は一過性に改善した。しかし、移植細胞の大部分は末梢血中に存在し、心臓への遊走は認めなかった。よって、心機能改善効果は移植細胞の分泌する液性因子によるものと考えられた。また、健常マウスの骨髄顆粒球 (Gr-1) 由来培養上清は、ラット心筋細胞の収縮力を骨髄単核球細胞培養上清と同等に改善させた。一方 DCM マウスの Gr-1 由来培養上清では心筋収縮力改善効果は認められなかった。そこで、健常・DCM マウスの Gr-1 を対象として DNA マイクロアレイ解析を行ったところ成長ホルモン (GH) に最も大きな発現の差異を認めた。in vivo において健常マウスの Gr-1 由来培養上清を DCM マウスに経静脈的投与したところ、心筋収縮力の有意な改善を認め、GH 受容体阻害剤投与によりその効果は消失した。DCM マウスの血清ではアクチビン A 濃度の上昇が認められ、アクチビン A の添加により Gr-1 の GH の産生が抑制された。さらに DCM マウスにアクチビン A の中和抗体を投与すると、血清 GH 濃度が上昇し、左室収縮能の改善を認めた。また DCM 患者においても健常人に比して、末梢血単核球の GH 産生の低下および血清アクチビン A 濃度の有意な上昇を認めた。

〔考察〕

今回の検討により、DCM などの心不全状態においてはアクチビン A 上昇を介して Gr-1 由来 GH 分泌能が低下していることが明らかとなった。アクチビン A を抑制することにより、内在性 GH 産生を介して心機能が改善する可能性が示唆された。

〔結論〕

骨髄単核球細胞移植は DCM マウスの心機能を一時的に改善し、その効果は主に Gr-1 由来の GH によるものと考えられた。また、心不全においてアクチビン A が GH 分泌調節に関与していることが示唆された。

論文審査の要旨

難治性心不全患者に対する心筋細胞移植療法は、パラクリン作用が重要と考えられているが、機序に関しては十分に検討されていない。本研究の目的は、拡張型心筋症 (DCM) マウスに対する骨髄単核球細胞 (BMMNC) 移植による心機能改善効果の分子機序を明らかにすることである。DCM マウスに対して経静脈的 BMMNC 移植後の心機能改善効果を検討すると共に、BMMNC 由来の液性因子添加に伴う心機能を比較検討した。健常マウス由来 BMMNC 移植により DCM マウスの左室機能は改善したが、心筋への細胞遊走は認めなかった。したがって、移植細胞の分泌する液性因子が重要と考えられた。DNA マイクロアレイの結果、骨髄顆粒球 (Gr-1) 由来の成長ホルモン (GH) が心筋収縮力の改善に寄与すると考えられた。DCM マウスの血清ではアクチビン A 濃度の上昇が認められ、アクチビン A の添加により Gr-1 の GH の産生が抑制された。さらに DCM マウスにアクチビン A の中和抗体を投与すると、血清 GH 濃度が上昇し、左室収縮能は改善した。また DCM 患者においても健常人と比して、末梢血単核球の GH 産生の低下および血清アクチビン A 濃度の有意な上昇を認めた。BMMNC 移植による DCM マウスの心機能の改善効果は、主に Gr-1 由来の GH によるものと考えられた。また、心不全においてアクチビン A が GH 分泌調節に関与していることが示唆された。