

MTX 肺炎の発症に関連する因子は、男性、Health Assessment Questionnaire (HAQ) 高値、pain visual analog scale 低値、赤沈高値、が抽出された。一方で、リウマチ肺は、男性のみが有意に関連する因子として抽出された。罹病期間や投与中の薬剤とは、明らかな関連を認めなかった。

〔考察〕

過去の報告では、既存の肺病変が間質性肺炎の危険因子と言われているが、男性リウマチ患者では、既存の肺病変がない場合でも、MTX 肺炎、リウマチ肺の合併に注意が必要であること、さらに、MTX 肺炎の発症には、RA の疾患活動性が高いことも関連すると考えられた。

〔結論〕

MTX 肺炎の罹患率の方が、リウマチ肺のそれよりも高いこと、かつ、危険因子にも違いが認められた。

論文審査の要旨

関節リウマチ患者における間質性肺炎の罹患率を推計し、さらに、発症に関連する危険因子を分析した研究である。対象は、前向きコホートとして、追跡調査を行っている患者で6ヵ月毎に収集されたデータベースの統計解析を行っている。その結果、患者 5,699 例中、新規に間質性肺炎を発症した症例は 37 例で、その内、メトトレキサート (MTX) 肺炎は 18 例、リウマチ肺は 15 例であったことを明らかにした。さらに、MTX 肺炎の発症に関連する因子として、男性、Health Assessment Questionnaire 高値、pain visual analog scale 低値、赤沈高値、が抽出され、リウマチ肺では、性のみが有意に関連する因子として抽出された。

本研究において申請者は、コホート研究の特徴をよく理解した上で適切な統計分析を実施し、医学的にも意義のある結果を明らかにした。したがって、医学博士としての研究能力を十二分に示したと判断する。

— 18 —

氏名	シユウ 周 ホウ 方
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 519 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	Epithelial cell senescence impairs repair process and exacerbates inflammation after airway injury (気道上皮細胞の老化による気道の再生障害と炎症の悪化)
主論文公表誌	Respiratory Research 第 12 巻 78 頁 2011 年
論文審査委員	(主査) 教授 永井 厚志 (副査) 教授 丸 義朗, 大貫 恭正

論文内容の要旨

〔目的〕

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者では気道や肺の細胞が老化していることが報告されている。そこで本研究では COPD の気道病変の形成機序に気道上皮細胞の老化が関与しているかについて検討した。

〔対象および方法〕

雄 C57/BL6J マウスにナフタレンを 3 回 (第 1, 8, 15 日目) 腹腔内注射し、気道上皮の再生母細胞であるクララ細胞を選択的に傷害した。クララ細胞の再生時に老化を誘導するために 5-ブロモデオキシウリジン (BrdU) をナフタレン注射後 3 日間腹腔内に注射し、第 28 日目に肺を摘出した。次に培養した気道上皮細胞 (NCI-H441 細胞) に BrdU またはテロメララーゼ阻害剤 (MST-312) を添加して老化を誘導した。最後に COPD 患者および非

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