

学 位 論 文 要 約

博士論文題目慢性閉塞性肺疾患の末梢気道閉塞における Krüppel-like factor 5 の役割

.....東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

.....内科病態学講座呼吸器内科学分野

氏名阿部 恭子

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) はタバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じた肺の炎症性疾患であり、呼吸機能検査で正常に復することのない進行性の気流閉塞を示す。COPD の末梢気道のリモデリングは、COPD の気流閉塞の原因となる重要な病態であるが、その機序は未だに解明されていない。Krüppel-like factor 5 (KLF5) は転写因子である Krüppel-like factor の一員である。発生に関わる重要な因子であり、細胞増殖や細胞分化の調節に関わることが広く知られている。最近では、KLF5 が心血管のリモデリングに促進的に作用することも報告されている。本研究では KLF5 が COPD の末梢気道のリモデリングに関与するかを検討した。

最初に健常非喫煙者 12 名、健常既喫煙者 14 名、COPD 既喫煙者 16 名の手術肺検体を用いて末梢気道における KLF5 の発現量を免疫組織化学的に検討し、呼吸機能との関連を評価した。次にヒト胎児肺線維芽細胞を用い、COPD の病因の一つである酸化／ニトロ化ストレスの刺激により KLF5 の産生が増加するかを検討した。最後に siRNA にて KLF5 の発現を抑制し、リモデリングに関与すると報告されているマトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinases : MMPs) 産生における効果を検討した。

KLF5 は末梢気道の粘膜下に発現し、COPD 患者におけるその発現は健常者と比較して有意に増加していた。KLF5 の発現細胞は末梢気道の線維芽細胞であることがわかった。さらに COPD 患者の血管壁でも KLF5 の発現増加が見られた。呼吸機能との関連についての検討では、末梢気道の KLF5 の発現量は COPD 患者の気流閉塞の程度と正の相関があった。肺線維芽細胞を用いた実験では、酸化／ニトロ化ストレスの刺激により KLF5 の産生増加と核内移行の促進が見られた。siRNA による KLF5 の発現抑制は酸化／ニトロ化ストレスにより増強される MMP-9 と MMP-2 の産生を抑制した。

本研究では、KLF5 が COPD 患者の末梢気道に過剰発現することを初めて明らかにした。またその発現量は気流閉塞の程度と正の相関があることを明らかにした。さらに、KLF5 は酸化ストレスで増強する MMPs 産生に関与し、COPD の末梢気道のリモデリングの一因となる可能性が示唆された。KLF5 が関与する経路は COPD 患者の末梢気道閉塞の治療、さらには進行する気流閉塞の予防または改善につながる可能性があり、今後のさらなる研究が必要である。