

(書式12)

氏名	おのでら かつひろ 小野寺 克洋
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成29年3月24日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	慢性閉塞性肺疾患における growth differentiation factor 11 の役割
論文審査委員	主査 教授 一ノ瀬 正和 教授 香取 幸夫 教授 黒澤 一

論文内容要旨

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) の病態に関わる因子の一つとして肺構築細胞の細胞老化が報告されている。Growth differentiation factor 11 (GDF11) は transforming growth factor- β (TGF- β) スーパーファミリーに属する成長因子であり、マウスでは心臓や骨格筋、脳において抗老化作用を有する液性因子として報告されている。しかしこれまで細胞老化が病態に関わる COPD と GDF11 の関連について検討した報告はない。そこで本研究では、COPD 患者において全身、肺局所における GDF11 発現の程度、発現細胞並びに肺構築細胞の細胞老化に対する GDF11 の抗老化作用を明らかにすることを目的とした。

コントロール非喫煙者、コントロール既喫煙者、COPD 既喫煙者における血漿中の GDF11 の発現量を独立した2つのコホートを用いて検討した。また手術肺検体を用いて GDF11 や老化関連蛋白である p16、p53 の発現量を検討し、呼吸機能との関連を評価した。さらに GDF11 の抗老化作用を検討するためにヒト胎児由来肺線維芽細胞 (Human fetal lung fibroblast; HFL-1) および、患者由来の肺線維芽細胞、気道上皮細胞をタバコ抽出液 (cigarette smoke extract; CSE) の長期曝露下に継代し、老化モデルを作成した。GDF11 の抗老化作用について同モデルを用いて老化関連因子、活性酸素種、炎症性メディエーターの産生や組織修復能の観点から検討した。

血漿中の GDF11 発現量は COPD 群において減少し、その程度は呼吸機能、喫煙歴と相関を認めた。また、COPD 群において全身性併存症の合併数が多い群ほど、GDF11 量は低値であった。肺組織においては COPD 群で GDF11 の発現量が低下し、単細胞を用いた検討では、間葉系細胞において COPD 群で GDF11 mRNA の発現量が有意に低下していた。肺線維芽細胞に対する CSE の慢性曝露の結果、GDF11 の発現量は減少し、老化関連蛋白の増加、老化関連酵素の細胞内蓄積増加、細胞増殖の遅延が認められた。GDF11 を前処置することで細胞老化の促進抑制、活性酸素種、炎症性メディエーターの産生抑制、組織修復能の障害抑制が認められた。COPD 患者から得られた肺線維芽細胞、気道上皮細胞においても、CSE による老化促進を抑制した。

本研究では、COPD 患者で全身および肺組織中の GDF11 の発現量が低下していることを明らかにした。GDF11 はタバコ煙による酸化ストレスを抑制することで、ストレス誘導性細胞老化を抑制し、肺の炎症および創傷治癒機転の障害抑制を介して、COPD の病態に関与している可能性が示唆された。

審査結果の要旨

博士論文題目 慢性閉塞性肺疾患における growth differentiation factor 11 の役割

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 呼吸器内科学分野

学籍番号 B3MD5033 氏名 小野寺 克洋

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る。COPD の病態として、従来酸化ストレスやプロテアーゼ/アンチプロテアーゼ不均衡、慢性炎症などが知られている。近年 COPD 患者の様々な肺構築細胞が細胞老化を来しており、細胞老化に伴う組織修復の低下や慢性炎症が COPD の病態に関わっていることが報告されている。Growth differentiation factor 11 (GDF11) は transforming growth factor- β (TGF- β) スーパーファミリーに属する成長因子である。老年マウスにおいて血中 GDF11 は若年マウスより低下し、老年マウスに GDF11 を外的投与することで加齢による心肥大を改善させ、新たな抗老化液性因子の可能性が示唆されている。本研究では、COPD 患者における血漿、肺組織中の GDF11 の産生の程度、また肺構築細胞の細胞老化に伴う GDF11 の発現の変化およびその抗老化作用について明らかにすることを目的とした。

健常非喫煙者、健常既喫煙者、COPD 既喫煙者における血漿中の GDF11 の産生量を独立した 2 つのコホートを用いて検討した。また手術肺検体を用いて GDF11 や老化関連蛋白である p16、p53 の産生量を検討し、呼吸機能との関連を評価した。さらに GDF11 の抗老化作用を検討するためにヒト胎児由来肺線維芽細胞 (Human fetal lung fibroblast; HFL-1) および、患者由来の肺線維芽細胞、気道上皮細胞をタバコ抽出液 (cigarette smoke extract; CSE) の長期曝露下に継代し、老化モデルを作成した。GDF11 の抗老化作用について同モデルを用いて老化関連因子、活性酸素種、炎症性サイトカインの産生や組織修復能の観点から検討した。

血漿中の GDF11 産生量は COPD 群において減少し、その程度は呼吸機能、喫煙歴と相関を認めた。COPD 群では全身性併存症の合併数が多い群ほど、GDF11 量は低値であった。肺組織においては健常者では気道周囲の間葉系細胞と気道上皮細胞に発現を認め、COPD 群ではその発現が低下していた。肺構築細胞の単細胞を用いた検討では、間葉系細胞において COPD 群で GDF11 mRNA の発現量が有意に低下していた。肺線維芽細胞に対するタバコ抽出液 (cigarette smoke extract; CSE) の慢性曝露の結果、GDF11 産生量は減少し、老化関連蛋白の増加、老化関連酵素の細胞内蓄積増加、細胞増殖の遅延が認められた。GDF11 を前処置することで CSE 曝露による細胞老化の促進抑制、活性酸素種、炎症性メディエーターの産生抑制、組織修復能の障害抑制が認められた。GDF11 は長期培養による複製老化に対する抗老化作用は認めなかった。COPD 患者から得られた肺線維芽細胞、気道上皮細胞においても、GDF11 は CSE による老化促進を抑制した。

本研究の結果、COPD 群で全身及び肺局所の GDF11 の産生量が低下しており、GDF11 はタバコ煙による酸化ストレスを抑制することで、ストレス誘導性細胞老化を抑制し、肺の炎症および組織修復能の障害抑制を介して、COPD の病態に関与している可能性が示唆された。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。