

| | |
|---------|--|
| 氏名 | さいとう たくや 齋藤 拓矢 |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位授与年月日 | 2022年3月25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新規肺胞マクロファージサブセットの役割解明を目指した研究 |
| 論文審査委員 | 主査 教授 杉浦 久敏 教授 黒澤 一 教授 児玉 栄一 |

論文内容要旨

学籍番号: B8MD5042

氏名: 齋藤 拓矢

本文:

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) は、タバコ煙等を長期吸入することで生じる肺の炎症性疾患であり、呼吸機能検査で気流閉塞を示す。喫煙者の約 20% に発症し、本邦における推定罹患者数は 500 万人とされ、世界の死因の第 3 位を占める。病理学的には、肺胞壁の破壊とそれに伴う肺胞腔の拡大を特徴とする気腫性病変及び気道壁のリモデリングや粘液腺の過形成を特徴とする末梢気道の慢性気管支炎がみられ、これらの変化が複合的に作用して気流閉塞をきたす。

タバコ煙に含まれる化学物質等により活性化した COPD の肺胞マクロファージは、種々のサイトカイン、ケモカインを産生し好中球や細胞障害性 T 細胞を誘導することで、気腫性病変や末梢気道の線維性狭窄、粘液過分泌等の病態形成に関与する。肺胞マクロファージを細胞表面抗原で分類する試みがなされているが、これまで COPD の病態と明確な関連を示す肺胞マクロファージサブセットは明らかにされていない。肺胞マクロファージの主要な機能は、経気道的に侵入した細菌を貪食することであるが、これには種々の細胞膜表面受容体が利用される。近年、シアル酸を有する細菌の取り込みに関与する sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 1 (Siglec-1) の発現が COPD の肺胞マクロファージで低下していることが報告されているが、Siglec-1 陰性肺胞マクロファージ (Siglec-1⁻ alveolar macrophage, AM) が COPD の慢性炎症、気腫性病変や臨床病態にどのように関与しているか明らかにされていなかった。そこで、本研究では、Siglec-1⁻ AM サブセットの表現型および機能を明らかにし、COPD の炎症病態における役割を解明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 既喫煙者の手術肺組織検体から分離した肺胞マクロファージの Siglec-1 発現をフローサイトメトリー法で解析したところ、コントロール非喫煙者やコントロール既喫煙者と比較して COPD 既喫煙者では、Siglec-1⁻/FSClow AM (Siglec-1⁻ small AM) が有意に増加していた。網羅的遺伝子発現解析により、他の肺胞マクロファージサブセットと比較し、Siglec-1⁻ small AM はマトリックスメタロプロテアーゼ、パターン認識受容体群、nuclear factor- κ B 関連分子群、CD1 分子群、ケモカイン受容体をコードする遺伝子の mRNA 発現が亢進していた。Gene Set Enrichment analysis により、Siglec-1⁻ small AM は末梢血単球から肺胞マクロファージに分化する途中の細胞群であることが示唆された。機能的に、Siglec-1⁻ small AM は Siglec-1⁺ AM と比較し、interleukin (IL) -6 や tumor necrosis factor- α (TNF- α) 等の炎症性サイトカインの産生が亢進していた。さらに 4 年間の前向き観察研究により、二重免疫蛍光染色法

(書式 1 2)

で定量した COPD 患者の喀痰中マクロファージの Siglec-1 の発現は前向き増悪頻度と負の相関を示すことを明らかにした。以上の結果から、COPD 患者に存在する Siglec-1- small AM は、気腫性病変、慢性炎症および増悪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新規肺胞マクロファージサブセットの役割解明を目指した研究

所属専攻・分野名 医科学 専攻・呼吸器内科学分野

学籍番号 B8MD5042 氏名 齋藤 拓矢

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）は、タバコ煙等を長期吸入することで生じる肺の炎症性疾患であり、呼吸機能検査で気流閉塞を示す。喫煙者の約 20%に発症し、本邦における推定罹患者数は 500 万人とされ、世界の死因の第 3 位を占める。病理学的には、肺胞壁の破壊とそれに伴う肺胞腔の拡大を特徴とする気腫性病変及び気道壁のリモデリングや粘液腺の過形成を特徴とする末梢気道の慢性気管支炎がみられ、これらの変化が複合的に作用して気流閉塞をきたす。

タバコ煙に含まれる化学物質等により活性化した COPD の肺胞マクロファージは、種々のサイトカイン、ケモカインを産生し好中球や細胞障害性 T 細胞を誘導することで、気腫性病変や末梢気道の線維性狭窄、粘液過分泌等の病態形成に関与する。肺胞マクロファージを細胞表面抗原で分類する試みがなされているが、これまで COPD の病態と明確な関連を示す肺胞マクロファージサブセットは明らかにされていない。肺胞マクロファージの主要な機能は、経気道的に侵入した細菌を貪食することであるが、これには種々の細胞膜表面受容体を利用される。近年、シアル酸を有する細菌の取り込みに関与する sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 1 (Siglec-1) の発現が COPD の肺胞マクロファージで低下していることが報告されているが、Siglec-1 陰性肺胞マクロファージ (Siglec-1⁻ alveolar macrophage, AM) が COPD の慢性炎症、気腫性病変や臨床病態にどのように関与しているか明らかにされていなかった。そこで、本研究では、Siglec-1⁻ AM サブセットの表現型および機能を明らかにし、COPD の炎症病態における役割を解明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 既喫煙者の手術肺組織検体から分離した肺胞マクロファージの Siglec-1 発現をフローサイトメトリー法で解析したところ、コントロール非喫煙者やコントロール既喫煙者と比較して COPD 既喫煙者では、Siglec-1⁻/FSC_{low} AM (Siglec-1⁻ small AM) が有意に増加していた。網羅的遺伝子発現解析により、他の肺胞マクロファージサブセットと比較し、Siglec-1⁻ small AM はマトリックスメタロプロテアーゼ、パターン認識受容体群、nuclear factor- κ B 関連分子群、CD1 分子群、ケモカイン受容体をコードする遺伝子の mRNA 発現が亢進していた。Gene Set Enrichment analysis により、Siglec-1⁻ small AM は末梢血単球から肺胞マクロファージに分化する途中の細胞群であることが示唆された。機能的に、Siglec-1⁻ small AM はコントロール非喫煙者や COPD 患者由来の Siglec-1⁺ AM と比較し、interleukin (IL) -6 や tumor necrosis factor- α (TNF- α) 等の炎症性サイトカインの産生が亢進していた。

さらに4年間の前向き観察研究により、二重免疫蛍光染色法で定量したCOPD患者の喀痰中マクロファージのSiglec-1の発現は前向き増悪頻度と負の相関を示すことを明らかにした。以上の結果から、COPD患者に存在するSiglec-1- small AMは、気腫性病変、慢性炎症および増悪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。