

論文内容の要旨

Mitigation of tight junctional protein dysfunction in lung microvascular endothelial cells with pitavastatin
(肺微小血管内皮細胞タイトジャンクションの機能障害に対するピタバスタチンの改善効果)

(鈴木利央登, 中村 豊, 千葉真士, 水野友貴, 阿部和幸, 長島広相, 谷田達夫, 山内広平)

(Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 38 巻, 平成 28 年 6 月掲載)

I. 研究目的

スタチンによる COPD 患者の増悪抑制効果について、多くの報告がなされている。最近、心血管病変をもつ重症 COPD 患者については増悪抑制効果が見られることがメタアナリシス研究で明らかになったが、その作用機序については不明な点が残されている。我々は既に肺微小血管内皮細胞の tight junction に発現している angiotensin-like protein 1 (AmotL1) が、タバコ煙の暴露によりその発現が抑制されることを明らかにしている。タバコ煙による血管内皮細胞障害に加え、感染により産生が促進する IFN- γ が肺微小血管内皮細胞の tight junction を障害し、COPD の増悪を惹起するのではないかと考えた。今回ピタバスタチンが AmotL1 の産生を促進し、血管内皮細胞の tight junction の機能が維持されることにより増悪が抑制されるのではないかと仮説を立て解析を行った。

II. 研究対象ならび方法

8 週齢雌 *Nrf2*^{KO} マウスに対し 4 週間タバコ煙暴露を行ない肺気腫モデルマウスが作成されることは既に確立されている。タバコ煙暴露群と非暴露群のマウスを 2 群に分けピタバスタチン 20 ng を経鼻的に直接肺へ投与し、肺に発現する AmotL1 について免疫染色を行い比較した。さらに培養肺微小血管内皮細胞に対し、IFN- γ で刺激し AmotL1 産生を誘導する LKB1/AMPK signaling の役割を明らかにした。さらにピタバスタチンによるこれらの分子の活性化と血管内皮細胞の tight junction に発現する他の分子 ZO-1 と claudin-5 についても検討した。

III. 研究結果

4週間タバコ煙暴露を行なった *Mrf2k0* マウス肺は気腫化が完成し, AmotL1 の発現が低下していた. 一方, ピタバスタチン投与後のタバコ煙暴露群では肺の気腫化は認めず, AmotL1 発現も低下を認めなかった. タバコ煙暴露の無いマウス肺は気腫化されず AmotL1 の発現も変化がなかった. 培養肺微小血管内皮細胞に対し, ピタバスタチンで刺激したとき, LKB1/AMPK は活性化し AmotL1 が誘導された. LKB1 をロックダウンすると AMPK は活性化しなかったことから LKB1 は AMPK の上位にあると考えられた. また内皮細胞を IFN- γ で刺激すると AmotL1 のみならず, ZO-1 と claudin-5 の発現も抑制され, 分子量 10,000 のデキストランと 140,000 の免疫グロブリンに対する血管内皮細胞の透過性が亢進した. 一方ピタバスタチンで前処置をした後 IFN- γ で刺激すると, 内皮細胞の AmotL1, ZO-1, claudin-5 の発現は抑制されず, 刺激前のレベルを維持しており, 血管内皮細胞の透過性亢進も抑制されていた.

IV. 結語

COPD 増悪の機序には血管内皮細胞機能障害が関与しているが, ピタバスタチンは肺微小血管内皮細胞の tight junction の機能を維持することにより, COPD の増悪を抑制していることが明らかとなった.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 佐藤 孝 (病理学講座機能病態学分野)

副査 講師 森川直人 (内科学講座呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野)

副査 教授 伊藤薫樹 (腫瘍内科学科)

スタチン製剤による、慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者の増悪抑制効果が近年報告されてきているが、その作用機序については明らかにされていない。本研究論文は、タバコ煙および感染により産生される $\text{INF-}\gamma$ による肺微小血管内皮細胞の tight junction の機能障害が COPD の増悪の原因となることに着目して、血管内皮細胞の tight junction 機能に関わるスタチン製剤の作用機序について免疫組織学的および細胞生物学的に検証した論文である。肺気腫モデルマウスおよび培養肺微小血管内皮細胞の tight junction 機能は、タバコ煙や $\text{INF-}\gamma$ により障害されるが、ピタバスタチン前処置により、その機能は維持され、血管内皮細胞障害は抑制されることを明らかにし、スタチン製剤による COPD の増悪抑制の作用機序を実験的に証明した

本論文は、スタチン製剤による COPD 増悪抑制の作用機序を明らかにすると共に、COPD 治療に役立つ有益な知見を示した研究である。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

COPD の病態、スタチン製剤の薬理作用、および免疫組織学的ならびに細胞生物学的実験手法について質問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識と研究指導能力を有していると考えられる。

参考論文

- 1) γ グロブリン療法 (松本あみ, 他 2 名と共著)
呼吸 34 巻, 7 号 (2015)
- 2) ACOS の臨床的特徴 (内海裕, 他 3 名と共著)
呼吸器内科 28 巻, 4 号