慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Importance of Tumor Necrosis Factor-α Cleavage Process in Post-Transplantation Lung Injury in Rats.
Sub Title	ラットの肺移植後急性肺損傷におけるTNF-α分解過程の重要性
Author	後藤, 太一郎
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.3 (2005. 9) ,p.13-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050902-0013

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Importance of Tumor Necrosis Factor-α Cleavage Process in Post-Transplantation Lung Injury in Rats.

（ラットの肺移植後急性肺損傷におけるTNF-α分解過程の重要性）

後　藤　　太　一　郎

内容の要旨

肺移植後急性肺損傷におけるTNF-αの関与に関しては、現在まで一定の見解を見ない。TNF-α変換酵素（TACE）は、TNF-αの主たる産生細胞であるマクロファージの表面に存在し、炎症性刺激等に応じて膜表面に発現してきた膜型TNF-αを分解する。分解に伴い組織中・血漿中に遊離する遊離型TNF-αは、組織障害の原因となる。一方、TACE阻害剤の存在下では、膜型TNF-αの分解が特異的に阻害され、遊離型TNF-αが産生されず、マクロファージ表面に、膜型TNF-αが残存する。膜型TNF-αには、感染防御や抗腫瘍効果等の個体保護的役割があることが示されている。すなわち、TACE阻害剤は、遊離型TNF-αに起因する組織障害を防止する一方、TNF-αの生理的作用を維持すると考えられる。今回、ラット肺移植モデルにおいて、TACE阻害剤を用いて、移植後急性肺損傷における遊離型TNF-αの関与を検討した。

動物モデルとして、近交系Lewis ratをドナー・レシピエント双方に用いて、同所性左肺移植を行った。虚血時間は６時間、再灌流開始から機性死までを４時間とした。肺保存液としてEuro-Collins液を使用する群と、TACE阻害剤添加Euro-Collins液を使用する群を作成し、再灌流後の急性肺損傷を比較検討した。^{125}I標識したアルブミンをトレーサーとして肺血管透過性を算出し、グラフト肺の肺損傷を評価した。

TACE阻害剤添加Euro-Collins液使用群では、Euro-Collins液使用群に比し、肺胞洗浄液（BALF）中のTNF-αが有意に低下し、同時に、グラフト肺急性肺損傷の有意な抑制を認めた。また、同群では、グラフト肺BALF中の好中球数・マクロファージ数も減少し、CINC-1・MCP-1・好中球エラスターゼ・HMGB-1といった炎症性メディエーターも有意に低下していた。TACE阻害剤の投与により、グラフト肺の血管内皮のICAM-1発現も減弱していた。また、肺透過性亢進の程度に応じ、BALF中へのEカドヘリンの分解遊離を認めた。

以上より、移植後急性肺損傷では、遊離型TNF-αが、ケモカイン（CINC-1/MCP-1）やICAM-1の誘導を介して好中球やマクロファージの集積を調節し、病態に関与すると考えられた。

論文審査の要旨

近年、肺移植はある種の肺疾患の治療手段として確立されつつあるが、肺移植後急性期の虚血再灌流肺障害は依然未解決の重大な問題である。本研究では、TNF-α converting enzyme（TACE）阻害剤をラット肺移植モデルに投与し、移植後急性肺損傷における遊離型TNF-αの関与を検討した。近交系Lewisラットを用いて同所性左肺移植を行い、TACE阻害剤投与群と非投与群とで、再灌流後の急性肺損傷を比較検討した。TACE阻害剤投与群では、非投与群に比して、肺胞洗浄液中のTNF-αが有意に低下し、同時に、グラフト肺急性肺損傷の有意な抑制を認めた。

審査ではまず、TACEの生理機能につき質問がなされた。これに対して、TACEはADAM17に属し、主として膜型TNFαの分解機能をもつ膜型ADAMであるとの回答がなされた。さらに、TACE阻害剤の特異性につき質問がなされた。これに対して、実験で使用したTACE阻害剤の阻害作用は他のMMPにも及び、TACEのみに特異的ではないとの回答がなされた。これに伴い、他のprotease阻害剤とTACE阻害剤とで、肺損傷抑制のメカニズムに差異があるかを今後検討するよう助言がなされた。次いで、TNF-αの免疫染色像につきその局在に関して質問がなされ、現時点では、細胞膜上のTNF-αの局在は推測を含み、その局在を証明するには、confocal microscopyや培養細胞を用いたFACS scanが必要であるとの回答がなされた。審査委員からは、この点は興味深い研究課題であると指摘された。TACE阻害剤によるTNF-αの抑制効果に比してグラフト肺の肺損傷改善が軽微であること、また、対側肺での肺損傷改善を認めないことに関して、説明が求められ、TNF-α以外の種々のmediatorの関与が考えられると回答された。TACE阻害剤を持続静注せず、肺保存液にのみ混じた場合の肺損傷について、今後の検討課題として指摘された。最後に、E-cadherinの分解に直接関与するproteaseにつき質問がなされた。これに対して、各種MMPや好中球エラスターゼなど種々のproteaseがその分解に関与している可能性があり、また、TACEは遊離型TNF-α産生や肺胞上皮細胞内情報伝達系を介して、E-cadherinを不活化し、間接的にE-cadherinの分解に関与している可能性があるとの回答がなされた。

以上のように、本研究はさらに検討されるべき課題を残しているものの、移植後急性肺損傷におけるTACEの重要性を明らかにした点で、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　外科学　小林　紘一
　　内科学　小川　　聡　　医化学　末松　　誠
　　病理学　坂元　亨宇
学力確認担当者：北島　政樹、小川　聡
　　審査委員長：小川　聡

試問日：平成17年 4月25日