

Title	CCL22 and CCL17 in rat radiation pneumonitis and in human idiopathic pulmonary fibrosis.
Sub Title	ラット放射線肺臓炎/肺線維症モデルおよび特発性肺線維症におけるCCL22とCCL17発現の検討
Author	井上, 卓(Inoue, Takashi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.24-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0024

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.

CCL22 and CCL17 in rat radiation pneumonitis and in human idiopathic pulmonary fibrosis.

(ラット放射線肺臓炎／肺線維症モデルおよび特発性肺線維症におけるCCL22とCCL17発現の検討)

井 上 卓

内容の要旨

論文審査の要旨

【緒言】肺の線維化機序は未だ不明な点が多いが、最近では肺局所の2型ヘルパーT細胞(Th2)優位性と病因との関わりが注目されている。本研究ではラット放射線肺臓炎／肺線維症モデルを作成し、肺組織における8種類のケモカインに関する遺伝子発現を検討した。さらに、動物モデルで遺伝子発現の増強を認めたケモカインの中でCCL17、CCL22が特発性肺線維症(IPF)患者において如何なる動態を示すかについても解析した。

【材料・方法】8週令雄性SPF-ウィスターラットの胸部に18Gyの放射線照射を行い、照射28日後、56日後に屠殺した。左肺からの気管支肺泡洗浄液(BALF)を用いて総細胞数、細胞分画を算定した。右肺前葉よりハイドロキシプロリン量を測定し、右肺中・後葉において病理・免疫組織学的検討を行った。さらに、右肺副葉を用いてCXCL2、CCL2、CCL3、CCL4、CX3CL1、XCL1、CCL17、CCL22に関するReal time PCR解析を行い、各ケモカインのmRNA発現量を測定した。さらにIPF患者(18人)のBALF中のCCL17、CCL22蛋白量をELISA法で定量し、サルコイドーシス(19人)、正常ボランティア(6人)から得られた値と比較した。

【結果】動物モデルでは照射28日後に間質性肺炎の所見を認めた。56日後には線維化を認め、ハイドロキシプロリン量も増加した。BALF細胞解析でも照射28日後、56日後に総細胞数、マクロファージ数、リンパ球数、好中球数の増加を認めた。また、照射28日後の肺組織においてCCL2、CCL17、CCL22のmRNA発現が有意に増加し、CX3CL1のそれは低下した。照射56日後にはこれらのケモカインに関するmRNA発現量は照射前値に戻った。照射28日後の免疫組織学的検討においてCCL22は肺泡マクロファージに、CCL17は肺泡マクロファージ、リンパ球、肺泡上皮細胞に有意な発現を認めた。両ケモカインの受容体であるCCR4は肺泡マクロファージとリンパ球に発現が認められた。患者BALFにおける検討では、IPF患者のCCL22量が正常ボランティア、サルコイドーシス患者から得られた値に比べ有意に高値であったが、CCL17についてはすべての群で検出感度以下であった。

【考察と結語】CCL17及びCCL22はCCケモカインに属し、ともにTh2リンパ球に特異的に発現するCCR4受容体のリガンドである。本研究の結果より、ラット放射線肺臓炎／肺線維症モデルでは、CCL22、CCL17が過剰産生され、CCR4を介した肺泡マクロファージ、リンパ球の肺局所への集積に関与していることが判明した。IPF患者のBALF中CCL22濃度が高値であったことから、実際の臨床的肺線維化過程にもCCL22が重要な病態修飾因子として関与するものと考えられた。

肺の線維化において肺局所の2型ヘルパーT細胞(Th2)優位性と病因との関わりが注目されている。本研究ではまずラット放射線肺臓炎／肺線維症モデルを作成し、照射28日後に間質性肺炎を、照射56日後に線維化を認めた。肺組織の8種類のケモカイン遺伝子発現を検討し、照射28日後にTh2を特異的に遊走するCCL17、CCL22のmRNA発現が有意に増加し、免疫組織学的検討においてCCL22は肺泡マクロファージに、CCL17は肺泡マクロファージ、リンパ球、肺泡上皮細胞に発現を認めた。両ケモカインの受容体CCR4は肺泡マクロファージとリンパ球に発現が認められた。臨床研究として気管支肺泡洗浄液における検討を行い、特発性肺線維症患者のCCL22量が健康人、サルコイドーシス患者に比べ有意に高値であった。以上より、ラット放射線肺臓炎／肺線維症モデルでは、CCL22、CCL17が過剰産生され、CCR4を介した炎症細胞の肺局所への集積に関与していること、また、実際の臨床的肺線維化過程にもCCL22が関与することが判明した。

審査では、まず放射線肺傷害の病理学的変化について質問がなされた。これに対し、照射14日後までは肉眼的には明らかな変化を認めず、その後発症してくる比較的急性な炎症所見であると考えられ、さらに、線維化の時期と捉えた照射56日後の組織でフィブリンが析出しているのは急性炎症が一部遷延している可能性があるが肺全体では多くは認められなかったと回答された。次に、免疫組織染色で、前処置などの工夫が必要であるとの指摘がされた。抗体や条件を変更の上、複数回検討し非特異的反応ではないと判断したが、さらなる工夫が必要で今後の検討課題であると回答された。また、ケモカインの免疫染色と受容体の免疫染色の染色法や写真のスケールを統一すべきであり、またNegative controlの吸収試験もするべきであるとの助言がなされた。次に、臨床検体でCCL17が検出できなかった理由について質問され、ELISAキットの感度の問題があり、後に実用化された高感度キットで測定したところ特発性肺線維症患者で有意に高値であったと回答された。さらに、炎症から線維化の過程について質問され、集積されたTh2から放出されるIL-4などが肺局所におけるTGF- β などの線維化に関与するサイトカイン産生を促したり、線維芽細胞を活性化したりすることで線維化が進むと考えられていると回答された。臨床的応用についても質問され、ケモカインの中和抗体や受容体拮抗剤が放射線肺臓炎や肺線維症の治療の一つとなりうる可能性があるが、今後の検討課題であると回答された。

以上のように、本研究ではさらに検討されるべき課題を残しているものの、肺の線維化過程においてCCL22、CCL17が関与することを初めて明らかにした点で、価値ある研究と評価された。

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

試問日：平成17年 2月14日