

# 要 約

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |   |     |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---|-----|---------|
| 報告番号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ① 乙 第 | 号 | 氏 名 | 鈴 木 翔 二 |
| <p>主 論 文 題 名</p> <p>ADAM17 protects against elastase-induced emphysema by suppressing CD62L<sup>+</sup> leukocyte infiltration in mice<br/>(ADAM17はCD62L陽性白血球の浸潤抑制によりマウスエラスターゼ誘導性肺気腫の形成を抑制する)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |   |     |         |
| <p>( 内 容 の 要 旨 )</p> <p>慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) は全世界で3ないし4位の死因であり、肺胞構造の破壊による肺気腫形成と気道炎症がその本態である。COPDの発症には、(1) 好中球やマクロファージ、リンパ球といった白血球による慢性炎症、(2) 酸化ストレス反応、(3) Matrix metalloproteinases-12 (MMP-12) を始めとしたプロテアーゼとアンチプロテアーゼの不均衡などが重要である。MMP以外の metalloproteinase、a disintegrin and metalloproteinase (ADAM) などが肺気腫発症に及ぼす影響は分かっておらず、ADAMの中でも中心的な存在であるADAM17と肺気腫の関連について検討した。</p> <p>ADAM17は生体の発生に必須であり、ADAM17をノックアウトしたマウスは胎生期に死亡するため、血球において特異的にADAM17がノックアウトされるコンディショナルノックアウトマウス (<i>Adam17<sup>fllox/fllox</sup>/Mx-1-Cre</i>) を使用し、エラスターゼを経気道投与することで肺気腫モデルマウスを作成し、各種評価を行った。</p> <p>エラスターゼ投与35日の平均肺胞間距離を評価したところ、ADAM17 コンディショナルノックアウト (ADAM17 cKO) マウスでは対照群よりもエラスターゼ誘導性肺気腫が増悪していた。フローサイトメトリーで解析すると、ADAM17 cKOマウスでは肺内のマクロファージ、Bリンパ球、CD4<sup>+</sup>リンパ球、CD8<sup>+</sup>リンパ球が増加していた。血球遊走に関わるケモカインであるCXCL1やCXCL2, CCL2の濃度には差がなかったが、炎症局所への白血球浸潤に重要な役割を果たし、ADAM17により切断され不活化するCD62L (L-selectin) がADAM17 cKOマウスの白血球表面で増加していることを見出した。</p> <p>CD62Lの増加が気腫化に及ぼす影響を検討するために、ADAM17 cKOマウスにCD62L中和抗体を投与し、平均肺胞間距離を評価した。CD62L中和抗体の投与により平均肺胞間距離は縮小し、肺気腫が軽減することを見出した。肺内の白血球数も減少しており、CD62Lの阻害により白血球浸潤が阻害されることが示唆された。</p> <p>以上より、本研究ではADAM17による白血球上のCD62Lの切断が肺気腫形成において重要な役割を果たしていることを証明した。ADAM17とCD62Lは肺気腫やひいては他の炎症性疾患における治療対象になりうると考えられる。</p> |       |   |     |         |