

久富恵子 論文内容の要旨

主 論 文

Elevated levels of tenascin-C in patients with cryptogenic organizing pneumonia
(特発性器質化肺炎患者におけるテネイシンC高値について)

Keiko Hisatomi, Noriho Sakamoto, Hiroshi Mukae, Tomayoshi Hayashi,
Misato Amenomori, Hiroshi Ishimoto, Hanako Fujita, Hiroshi Ishii,
Seiko Nakayama, Yuji Ishimatsu, Shigeru Kohno

Internal Medicine, 2009 Vol. 48, pp1501-1507.

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：河野 茂 教授)

緒 言

特発性間質性肺炎（IIPs）は、異なった程度の炎症と線維化を伴う原因不明のびまん性間質性肺疾患のグループである。特発性肺線維症（IPF）、非特異性間質性肺炎（NSIP）、特発性器質化肺炎（COP）は IIPs の 3 大疾患であるが、その病因は未だ不明であり、分子的なメカニズムは十分には解明されていない。細胞外マトリックス（ECM）は、肺の構成と恒常性において重要な役割を果たす機能的な構造物であり、無秩序な ECM の再構築は肺線維化において重要な役割を果たすと考えられている。種々の細胞の活動はテネイシン C という、胎児の成長期や、癌の浸潤する部や外傷に対する反応において高いレベルで産生される ECM 分子による影響を受ける。テネイシンの産生は、IPF を含むいくつかのタイプの肺の線維化疾患において増加する。しかしながら、IIPs におけるテネイシン C の役割は明らかにされていない。今回我々は、IIPs におけるテネイシン C の役割を明らかにすることを目的として、IPF、NSIP、COP 患者の肺胞洗浄液（BALF）と血清中のテネイシン C 濃度を測定し、テネイシン C レベルと臨床的な指標の関係を評価した。

方 法

対象は外科的肺生検により病理学的に診断された 17 人の IPF 患者と 12 人の NSIP 患者、外科的肺生検または経気管支肺生検により診断された 15 人の COP 患者と、23 人の健常者である。全例がステロイド薬や免疫抑制剤の投与は受けておらず、癌や膠原病症例は除外した。

BALF は 400 x g、10 分間、4°C で遠心分離して得た上清を測定まで -80°C で保存した。血清および BALF 中のテネイシン C 濃度は、sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) キットを用いて測定した。

テネイシン C の肺での局在を調べるために、Vectastain Elite ABC キットを用いた免疫組織化学染色を行った。対照の肺組織は、肺癌のため外科的に切除された肺の健常部分を使用した。

結 果

血清テネイシン C 濃度は、COP 群においてその他の群と比べて有意に高値を示したが、IPF 群と NSIP 群では健常群と比べ有意差は認められなかった。BALF テネイシン C 濃度は、COP 群と NSIP 群において健常群に比べて高値であった。血清テネイシン C 濃度と BALF テネイシン C 濃度には正の相関を認めた。また臨床パラメーターとの関係では、血清テネイシン C 濃度および BALF テネイシン C 濃度は、急性炎症反応物質である CRP 値と正の相関を示した。BALF テネイシン C 濃度は、BALF 中リンパ球比率と有意な正の相関を認めた。テネイシン C 濃度は、呼吸機能や生存率とは関連を示さなかった。

肺標本のテネイシン C 免疫組織化学染色では、IPF 群では主に fibroblast foci に、NSIP 群では、線維化領域の肺胞上皮で免疫活性があった。COP 群では、気腔内のポーリープ様線維化構造、肺胞上皮細胞の基底膜および内皮において強い活性が認められた。

考 察

テネイシン C の発現は高度に制御され、分化した臓器では減少しているが、感染、炎症、腫瘍発生といった状況で発現する。健常肺でテネイシン C は時折細気管支や血管の壁と同様に葉間や胸膜に認められるが、肺胞壁の大部分では見られない。テネイシン C の発現はブレオマイシン誘発肺線維症モデルや、気管支喘息患者や喫煙者において肺の炎症と関連があり、他の臓器においても炎

症と関連して増強することが報告されている。またテネイシン C は、リンパ球の運動性と移動を促進し、培養されたリンパ球から炎症性サイトカインの分泌を引き起こすことが報告されている。本研究では、COP 患者の血清テネイシン C 濃度と、NSIP と COP の患者の BALF テネイシン C 濃度が健常者と比べ高いことが明らかになった。また IPF の肺のテネイシン C 免疫活性は fibroblast foci の領域で局所的に増強していたのに対し、COP のテネイシン C 免疫活性は、気腔内のポリープ様構造、肺胞上皮細胞の基底膜および内皮において増強していた。COP 患者の血清および BALF テネイシン C 濃度は、肺におけるテネイシン C 発現の増強を反映していると考えられた。更に、COP 患者の血清テネイシン C は、血清 CRP と有意に相関していた。IIPs の中で COP は、IPF と NSIP に比べ炎症成分の存在により特徴づけられ、また NSIP は IPF に比べ炎症の成分を持つ。IIPs における血清と BALF のテネイシン C 濃度の上昇は、肺の炎症の状態を反映している可能性が示唆された。また、本研究では BALF テネイシン C 濃度が BALF リンパ球比率と相関があることが分かった。IIPs におけるテネイシン C の役割を明らかにするためには更なる研究が必要であるが、今回の結果からはテネイシン C が、特に炎症を介して IIPs の病因に関わり、COP の血清マーカーとして役立つ可能性があることが示唆された。