

【課程—2】

審査の結果の要旨

氏名 三谷 明久

本研究は、転写コアクチベーターTAZ (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif) の肺の発生および肺疾患への関与について明らかにするために、TAZ 欠損マウスの肺の表現型の解析を行った研究であり、以下の結果を得ている。

1. 成体の TAZ 欠損マウスの肺は、過膨張所見を認め、病理標本において著明な気腔の拡大を認めた。また、気管支肺胞洗浄液中のマクロファージやリンパ球の数は、有意に増加していた。生理学的な検査においても、肺エラスタンスは、TAZ 欠損マウスでは有意に低下しており、圧-容量曲線では明らかに肺容量が増大していた。これらの所見より、成体の TAZ 欠損マウスの肺は、ヒトの慢性閉塞性肺疾患 (COPD) において認められる肺気腫に非常によく類似していることが示された。
2. TAZ 欠損マウスの肺の病理所見の時系列的な解析により、肺発生の過程における囊状期から肺胞期における末梢肺の形成不全が認められた。この発生の異常が、TAZ 欠損マウスの肺気腫様の病態をもたらしていると考えられた。
3. TAZ 欠損胎生肺の抗 TAZ 抗体による免疫染色では、中枢側の気管支上皮は野生型と同様の染色性を示し、末梢肺の上皮でのみ染色性の低下が認められた。TAZ と相同性の高い YAP が気道上皮にて発現することが示されていることと併せて考えると、TAZ が従来報告されているよりも末梢に限局して発現している可能性が考えられた。

4. Real time RT-PCR を用いた解析により、TAZ が肺上皮において転写活性を亢進すると報告されている転写因子 TTF-1 (thyroid transcription factor-1) の下流遺伝子 (サーファクタント蛋白 C など) の発現の有意な低下はなかった。また、 $\alpha 1$ アンチトリプシンなどの肺気腫に関連する遺伝子の発現にも大きな変化は認められなかった。一方で、Flk1 や PDGF-A (platelet-derived growth factor-A) などの発現は軽度低下しており、病態への関与が考えられた。
5. マイクロアレイ解析にて TAZ 欠損肺にて低下していた 5 つの遺伝子に関して解析を進めたが、特に connective tissue growth factor (CTGF) は、肺腺癌の cell line である LA4 細胞を用いた実験系において、TAZ siRNA による TAZ ノックダウンにより発現が低下、発現ベクターを用いた TAZ 過剰発現により発現が増加したことから、TAZ との密接な関連性が示唆された。抗 CTGF 抗体を用いた TAZ 欠損肺の免疫染色においても、末梢肺における CTGF の発現低下が示された。
6. TAZ ヘテロマウスは、TAZ mRNA の発現は野生型に比し低下しているものの、病理学的には野生型との明らかな差異は認められなかった。TAZ ヘテロマウスに対し、LPS 刺激および短期喫煙暴露試験を施行したところ、サンプル数やマウスのバックグラウンドの問題はあるものの、これらの刺激により TAZ ヘテロマウスの気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞数は野生型のものに比し増加する傾向にあった。

以上、本論文では、TAZ 欠損マウスのホモ個体は末梢肺形成不全をきたし、これにより成体では肺気腫様の所見を認めること、ヘテロ個体では LPS/喫煙刺激により炎症が惹起されやすい傾向があることを示した。本研究は、これまで未知に等しかった TAZ の肺発生における役割に関して重要な貢献をなすと考えられる。また、TAZ 欠損マウスが COPD 病態解明のための新たなモデル動物となる可能性を示唆しており、今後の COPD 研究に貢献できると思われる。これらのことから、本研究は学位の授与に値するものと考えられる。