

審査の結果の要旨

氏名 神谷 寿美子

気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患の病態において、気道リモデリングは重要であるが、その機序については不明な点が多い。本研究では、ヒト気道上皮細胞の細胞株の BEAS-2B を用いて、ヒト気道上皮細胞が上皮間葉転換(epithelial mesenchymal transition ; EMT) を介し、気道リモデリングに関与しうるかを検討し、下記の結果を得た。

1. 強力な EMT 誘導因子とされる、transforming growth factor β 1 (TGF β 1) の刺激により BEAS-2B は上皮細胞の接着因子であり、EMT において上皮系細胞のマーカースとされる、E-cadherin の発現の低下を認めた。しかし、間葉系マーカースである vimentin の発現は有意には増加しなかった。Tumor necrosis factor α の刺激によっては BEAS-2B において E-cadherin, vimentin の発現は変化しなかった。TGF β 1 および TNF α の共刺激により、E-cadherin の発現は有意に低下し、vimentin の発現は有意に増加した。
2. BEAS-2B は無刺激では上皮細胞の特徴とされる、細胞同士が密着した敷石状の形態を呈している。TGF β 1 の刺激により細胞同士の密着した状態が減少し、さらに TGF β 1 と TNF α の共刺激により、その変化はより強くなり、形態も紡錘状に変化した。TNF α の刺激によっては形態の明らかな変化は認めなかった。
3. 免疫染色によって、上記の形態変化とともに TGF β 1 および TNF α の共刺激により E-cadherin の発現低下および vimentin の発現上昇が蛋白質レベルで確認された。
4. 間葉系細胞の機能の 1 つである遊走能を検討した。TGF β 1 で刺激した細胞では遊走能は増強を認めるものの、有意ではなかった。TGF β 1 および TNF α で共刺激刺激した細胞では有意に遊走能の増強を認めた。
5. 細胞外基質(I 型 collagen, versican)の mRNA の発現を検討した。TGF β 1、TGF β 1 と TNF α の刺激により I 型 collagen, versican の発現は有意に上昇した。
6. 増殖能について検討した。TGF β 1 と TNF α で刺激した細胞は、有意に増殖能が低下した。

7. BEAS-2Bにおいて TGF β 1、TNF α が Smad 系および MAPK 系の活性化に影響するか検討した。TGF β 1は Smad 3および ERK1/2を活性化し、TNF α は p38MAPKを活性化した。
8. MAPK kinase 1/2の阻害剤の U0126, p38 MAPKの阻害剤である SB203580を用いて、TGF β 1と TNF α の共刺激による EMTに対する影響を検討したが、これらの薬剤は影響を与えなかった。

以上、本論文ではヒト気道上皮細胞の細胞株である BEAS-2Bが TGF β 1および TNF α の共刺激により上皮細胞から間葉系細胞様に変化する上皮間葉転換を起こしたことを明らかとした。気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患において重要な病態である気道リモデリングに気道上皮細胞の上皮間葉転換が関与する可能性を示唆するものであり、学位授与に値するものと考えられる。