

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	棚橋 弘貴
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Lipocalin-2 as a prognostic marker in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (特発性肺線維症の急性増悪患者における予後予測マーカーとしての Lipocalin-2)			
論文審査担当者			
主 査	教授	岡田 守人	印
審査委員	教授	志馬 伸朗	
審査委員	准教授	谷本 圭司	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) は生存中央値が約 3 年の予後不良な疾患であり、その死因の 4 割が急性増悪 (Acute exacerbation, AE) である。一部の IPF の進行および AE-IPF には活性酸素種 (Reactive oxygen species, ROS) による酸化ストレスの関与が報告されている。しかしながら、IPF や AE-IPF における酸化ストレスの制御機構は不明なままである。Lipocalin-2 (LCN2) は、上皮細胞や好中球、マクロファージなどの炎症細胞に発現する分泌型タンパクである。放射線、オゾン、過酸化水素といった ROS による酸化ストレスで LCN2 の発現は亢進する。COPD や ARDS といった酸化ストレスの亢進を伴う肺疾患において LCN2 が上昇することが報告されているが、LCN2 が IPF および AE-IPF の血清マーカーとなるか、その病態に関与しているかどうかは明らかではない。今回著者らは LCN2 が IPF および AE-IPF の予後予測マーカーとなるか、さらには、ブレオマイシン (Bleomycin, BLM) 誘発マウス肺線維症モデルにおける LCN2 の動態および役割を検証した。</p> <p>IPF 患者 99 名、AE-IPF 患者 27 名、慢性過敏性肺炎患者 51 名、健常者 67 名の血清 LCN2 値を測定し、血清 LCN2 の比較および生存率との関連を後方視的に検討した。続いて、BLM 誘発マウス肺線維症モデルにおける LCN2 の発現や動態、および LCN2 のノックアウトによる線維化への影響を検討した。</p> <p>年齢を調整した血清 LCN2 値は AE-IPF > IPF・慢性過敏性肺炎 > 健常者の順に有意に高値であった。安定期 IPF 患者で、LCN2 高値群は急性増悪を発症しやすい傾向があった。さらには、AE-IPF 患者で、LCN2 高値群は有意に予後不良であることを示した。BLM の投与により、マウスの気管支肺胞洗浄液および血清中の LCN2 値は上昇し、主に炎症細胞で発現していた。BLM の投与量が増えると、気管支肺胞洗浄液および血清 LCN2 値も上昇し、生存率が有意に低下した。BLM 誘発マウス肺線維症モデルで、LCN2-/-マウスは野生型マウスと比較して炎症および線維化が増悪した。LCN2-/-マウスは BLM 投与に対する抗酸化ストレス反応が低下し、脂質過酸化物が増加していた。</p> <p>本論文で筆者らは AE-IPF 患者で血清 LCN2 値が上昇し、LCN2 高値は予後不良因子であることを示した。安定期 IPF 患者では、LCN2 高値群は急性増悪を発症しやすい傾向があることを示した。また BLM 誘発マウス肺線維症モデルで、BLM の投与量は LCN2 値と正の相関、生存率と負の相関があることを示した。さらには、LCN2 のノックアウトにより抗酸化ストレス反応の上昇が抑制され、炎症および線維化が増悪することを示した。これらの結果は、LCN2 の発現亢進は AE-IPF における肺傷害の重症度を反映することで予後を予測するマーカーとなりうるが、病態生理において肺傷害や酸化ストレスに対して保護的な役割を果たしている可能性が</p>			

あることを示唆している。

本論文で LCN2 高値は AE-IPF の予後不良因子であり、BLM の投与量が多いほど LCN2 の発現が上昇し、生存率が低かった。過去の報告では AE-IPF や BLM 誘発マウス肺線維症モデルの病態に ROS が関与し、酸化ストレスで LCN2 の発現が亢進することが示されている。以上のことから LCN2 の高発現は、重篤な肺傷害を反映することで AE-IPF 患者における予後予測マーカーになった可能性がある。一方で、LCN2 は酸化ストレスに対して保護的な効果を示す可能性があることを示した。今までに LPS 投与による敗血症モデルで、LCN2^{-/-}マウスは野生型マウスより酸化物が増加していることや、肺上皮細胞の LCN2 をノックダウンすることで過酸化水素による傷害の程度を増悪させることが分かっている。一方でリコンビナント LCN2 蛋白が、Vivo の腎虚血再灌流傷害モデルや Vitro の LPS 細胞傷害に対して保護的な作用をきたす報告がある。本論文においても、詳細な機序は不明であるが、LCN2 が抗酸化ストレス応答である Nrf2 pathway を活性化することで BLM による肺傷害から保護する可能性が示唆された。

以上の結果から、本論文は LCN2 の発現は肺傷害を反映することで AE-IPF の予後を予測するマーカーとなる可能性がある一方で、LCN2 は BLM 肺傷害および酸化ストレスに対して保護的な作用を有することを示した。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。