OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	C-type natriuretic peptide attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice
Author(s)	木村, 亨
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53907
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	木村　亨
論文題名 Title	C-type natriuretic peptide attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice (C型ナトリウム利尿ペプチドはマウスにおけるリポポリサッカライド誘発急性肺障害を軽減する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

急性肺障害 (acute lung injury; ALI) は、肺炎や急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; ARDS) 等の肺切除術後呼吸器合併症の発生要因の一つであるが、有効な予防治療は確立されていない。C型ナトリウム利尿ペプチド (C-type natriuretic peptide; CNP) は心不全治療薬カルペリチド (ハンプ) や心不全マーカーBNPに並ぶナトリウム利尿ペプチドファミリーの一つであり、動物実験モデルにおいて心筋梗塞後の心肥大・線維化の抑制効果や肺線維症に対する抗炎症・抗線維化抑制効果が報告されている。さらに、血管内皮細胞においてCNPは、Lipopolysaccharide (LPS) による炎症刺激で増加するE-selectin等の接着因子の発現を抑制することが報告されている。今回、LPS誘発ALIモデルマウスに対するCNPの抗炎症効果について検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

6週齢のC57BL/6雄マウスに皮下浸潤ポンプを用いてCNP (2.5μg/kg/min) またはvehicle (5%ブドウ糖液) を持続皮下投与し、LPS (1mg/kg) を尾静脈より注入した24時間後に気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage; BAL) および肺組織を採取した。BAL中の細胞数をDiff-Quick染色にて評価し、BAL上清中のtumor necrosis factor-α (TNF-α)、macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2)、interleukin-6 (IL-6)、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)、keratinocyte-derived chemokine (KC)をELISA法にて測定した。肺組織中の好中球数を抗myeloperoxidase (MPO) 抗体の免疫染色で評価した。肺組織におけるMCP-1およびE-selectinの遺伝子発現をqRT-PCR法で評価した。

CNP投与群で、LPS刺激により増加したBAL中の総細胞数 (1.54±0.15 (Vehicle群) vs. 1.15±0.11 (CNP群) $\times 10^5$ cells/mL, $p<0.05$) および好中球数 (386±39 (Vehicle群) vs. 145±16 (CNP群) cells/mL, $p<0.0005$) は有意に少なく、免疫組織学的検討による肺組織内MPO陽性細胞数 (22.3±0.87 (Vehicle群) vs. 16.5±0.50 (CNP群) /field, $p<0.005$) は有意に少なかった。BAL上清中のTNF-α (0.20倍　, $p<0.005$)、MIP-2 (0.29倍, $p<0.005$)、IL-6 (0.32倍, $p<0.005$)、MCP-1 (0.38倍, $p<0.005$)、KC (0.72倍, $p<0.005$) は、CNP投与群がvehicle群に比べ有意に定値を示した。CNP投与群はvehicle群に比べ、肺組織におけるMCP-1 (0.44倍, $p<0.0001$) およびE-selectin (0.38倍, $p<0.02$) の遺伝子発現が有意に低値であった。

〔総　括(Conclusion)〕

CNPは、LPS誘発ALIモデルマウスにおいて、肺組織中の接着因子、炎症細胞浸潤、炎症性サイトカイン産生の亢進を軽減し、抗炎症効果を示した。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　木村　亨

論文審査担当者	（職）	氏　名
主　査	大阪大学教授	奥村 明之進
副　査	大阪大学教授	土岐 祐一郎
副　査	大阪大学教授	熊ノ郷 淳

論文審査の結果の要旨

上記学生は、当教室において、心不全治療薬のカルペリチド(ハンプ)や心不全マーカーBNPに並ぶナトリウム利尿ペプチドファミリーの一つであるC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)の抗炎症・抗線維化作用に注目し、呼吸器外科領域における重篤な周術期合併症の一つである急性肺障害、間質性肺炎およびその急性増悪に対する治療効果に関する一連の研究に従事しました。本論文においては、リポポリサッカライドで肺に急性炎症反応を惹起させたマウスにCNPを投与することで、肺における炎症細胞浸潤や炎症性サイトカインの産生が抑制されることを明らかにしたものです。本研究の結果は、様々な呼吸器合併症を有する高リスク肺癌手術において、有用な合併症予防戦略となる可能性を示すものであり、大変興味深い研究結果であります。また、呼吸器外科以外の侵襲の大きな外科治療における呼吸器合併症の治療にも応用、発展が期待されるものであります。以上より、学位の授与に値する研究と考えます。