




## 学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第 433 号	氏 名	上野 拓也
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	極々あ典 	
	副査氏名	松本俊郎 	
	副査氏名	田村 彰 	
論文題目 Osteopontin levels are elevated in patients with eosinophilic pneumonia. (好酸球性肺炎ではオスエオポンチンの発現が亢進している)			
論文掲載誌名 Respirology (in press)			
論文要旨 オステオポンチン (OPN) は Th1 免疫反応に関わる重要なサイトカインとして考えられてきたが、Th2 免疫反応が優位である好酸球性肺炎の病態形成における OPN の関わりについて検討した。 【対象及び方法】対象は好酸球性肺炎 41 名 (急性好酸球性肺炎 (AEP) 12 名、慢性好酸球性肺炎 (CEP) 16 名、薬剤性好酸球性肺炎 (DEP) 13 名)、その疾患対照群として薬剤性間質性肺炎 10 名、サルコイドーシス 40 名、過敏性肺臓炎 11 名、特発性間質性肺炎 15 名、健常ボランティア 14 名。それぞれの患者の気管支肺胞洗浄液 (BALF) および血清中の OPN, CXCL10/IP-10, CCL17/TARC, eotaxin/CCL11, IL-5, IL-10 を測定した。また、BALF 貼り付け細胞に対して免疫蛍光二重染色を行い、好酸球性肺炎における OPN 発現細胞について検討した。【結果】(1) 好酸球性肺炎では BALF 中 OPN 濃度は、他のびまん性肺疾患、健常コントロールと比較して有意に高値であったが、好酸球性肺炎の各病型間に差は認めなかった。(2) Th1 ケモカインである CXCL10/IP-10 は好酸球性肺炎でも健常コントロールと比較して有意に高値であったが、Th2 ケモカインである CCL17/TARC と IL-10 も高値であった。(3) 活動期に高値を示した BALF 中 OPN 濃度は病勢が治まると全例で低下を示した。(4) AEP 患者の BALF 中 OPN は IL-5 及び eotaxin/CCL11 と強い相関を示し、また CRP, CXCL10/IP-10, CCL17/TARC と相関が認められた。(5) 免疫蛍光二重染色では好酸球性肺炎患者の BALF 中好酸球に OPN の強い発現が認められた。【考察】 BALF 中 OPN は病勢活動期に上昇していたが、病勢の軽快とともに低下したこと、AEP において BALF 中 OPN が血清 CRP と相関が認められたことから、BALF 中 OPN は疾患活動性の指標と考えられる。BALF 中 OPN の産生細胞については、BALF 貼り付け細胞の免疫蛍光二重染色でほぼ全ての好酸球に OPN が発現しており、好酸球性肺炎における OPN 産生源は好酸球であると考えられた。血清 OPN は好酸球性肺炎で高値であったが、サルコイドーシスでも高値であり、疾患の診断への有効性は認められなかった。本研究で AEP の BALF 中 OPN は IL-5, eotaxin/CCL11 と高い相関を示した。過去の報告で、IL-5 は本症の好酸球性炎症を惹起する働きが認められているが、最近の報告では IL-5 は OPN の発現を亢進させ、さらに産生された OPN は好酸球の遊走と活性化を誘導することが示されている。以上のように、OPN を介した好酸球性炎症の増強メカニズムが存在する可能性が考えられる。【結語】OPN は好酸球性炎症による好酸球性肺炎の成立に関与している可能性が考えられた。  本論文は Th2 優位の疾患と理解されている好酸球性肺炎において OPN の関与を示した初めての報告であり、更に Th1 ケモカインの関与も指摘した重要な研究と考えられる。この研究の価値を考慮し、審査員の合議により学位論文に値するものと判定した。			

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 上野 拓也

## 論 文 題 目

OSTEOPONTIN LEVELS ARE ELEVATED IN PATIENTS WITH EOSINOPHILIC  
PNEUMONIA

(好酸球性肺炎ではオステオポンチンの発現が亢進している)

## 要 旨

【緒言】オステオポンチン (OPN) は Th1 免疫反応に関わる重要なサイトカインとして考えられてきたが、最近アレルギー疾患への関与が報告されている。今回 Th2 免疫反応が優位であると考えられる好酸球性肺炎の病態形成における OPN の関わりについて検討した。

【対象及び方法】対象は好酸球性肺炎 41 名 (急性好酸球性肺炎(AEP)12 名、慢性好酸球性肺炎(CEP)16 名、薬剤性好酸球性肺炎(DEP)13 名)、その疾患対照群として薬剤性間質性肺炎 10 名、サルコイドーシス 40 名、過敏性肺臓炎 11 名、特発性間質性肺炎 15 名、健常ボランティア 14 名。それぞれの患者の気管支肺胞洗浄液(BALF)および血清中の OPN, CXCL10/IP-10, CCL17/TARC, eotaxin/CCL11, IL-5, IL-10 を測定した。また、BALF 貼り付け細胞に対して免疫蛍光二重染色を行い、好酸球性肺炎における OPN 発現細胞について検討した。

【結果】(1) 好酸球性肺炎では BALF 中 OPN 濃度は、他のびまん性肺疾患、健常コントロールと比較して有意に高値であった。BALF 中 OPN 濃度は好酸球性肺炎の各病型間に差は認めなかった。(2) Th1 ケモカインである CXCL10/IP-10 はサルコイドーシスと同様に好酸球性肺炎でも健常コントロールと比較して有意に高値であった。一方、Th2 関連分子としては、Th2 ケモカインである CCL17/TARC と抑制型サイトカインでもある IL-10 はサルコイドーシス、健常コントロールよりも好酸球性肺炎で高値であった。(3) 活動期に高値を示した BALF 中 OPN 濃度は病勢が治まると全例で低下を示した。(4) AEP 患者の BALF 中 OPN は IL-5 及び eotaxin/CCL11 と強い相関を示し、また CRP、CXCL10/IP-10,

CCL17/TARC とも相関が認められた。(5) 免疫蛍光二重染色では好酸球性肺炎患者の BALF 中好酸球に OPN の強い発現が認められた。

【考察】本研究は Th2 有意の疾患と理解されている好酸球性肺炎において OPN の関与を示した初めての報告である。

BALF 中 OPN と疾患活動性については、活動期に上昇していた OPN が病勢の軽快とともに低下したこと、AEP において BALF 中 OPN が病勢の指標である血清 CRP と相関が認められたことから、BALF 中 OPN は疾患活動性の指標と考えられる。

BALF 中 OPN の産生細胞については、BALF 貼り付け細胞を用いた免疫蛍光二重染色で検討したところほぼ全ての好酸球に OPN が発現しており、好酸球性肺炎における OPN 産生源は好酸球であると考えられた。

血清 OPN は好酸球性肺炎で高値であったが、同様にサルコイドーシスでも高値であり、疾患の診断への有効性は認められなかった。

本研究で AEP の BALF 中 OPN は IL-5, eotaxin/CCL11 と高い相関を示した。過去の報告で、IL-5 は本症の好酸球性炎症を惹起する働きが認められているが、最近の報告では IL-5 は OPN の発現を亢進させ、さらに産生された OPN は好酸球の遊走と活性化を誘導することが示されている。以上のように、OPN を介した好酸球性炎症の増強メカニズムが存在する可能性が考えられる。

【結語】 OPN は好酸球性炎症による好酸球性肺炎の成立に関与している可能性が考えられた。