

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第483号	氏名	岩田 敦子
審査委員会委員		主査氏名	宮崎 英士
		副査氏名	鈴木 正志
		副査氏名	奈須 家栄
<p> 研究題目：Inhibitory effect of statins on inflammatory cytokine production from human bronchial epithelial cells (ヒト気道上皮細胞からの炎症性サイトカイン生成におけるスタチンの抑制効果) </p> <p> 論文掲載雑誌名：Clinical and experimental immunology </p> <p> 論文要旨： </p> <p> 最近、3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA)還元阻害薬であるスタチンが細胞内シグナルや細胞機能に直接作用し、抗炎症作用を示すことが知られてきている。本研究は、ヒト気道上皮細胞 (BEAS-2B 細胞) を用いて、スタチンの気道に対する抗炎症効果を検討したものである。 </p> <p> 方法：BEAS-2B 細胞にスタチンを添加して1週間培養したのち、LPS で細胞を刺激し、細胞上清中のサイトカイン (IL-6, IL-8, GM-CSF) の産生を ELISA 法で、また、細胞内の mRNA の発現を real-time PCR 法で検討した。次に、これらの効果がメバロン酸回路を介するものかどうかを、メバロン酸を培地に添加して検討した。さらに、細胞内シグナルへの作用について、GTP 結合蛋白の一つである RhoA のリン酸化について検討した。 </p> <p> 結果：ピタバスタチンは mRNA レベル、蛋白レベルにおいて有意に IL-6, IL-8, GM-CSF の産生を抑制した。これらの抑制効果はメバロン酸の添加により消失した。プラバスタチンも同様に IL-6 と IL-8 の産生を抑制したが、ピタバスタチンより高い濃度で効果を認めた。細胞内シグナルに関与する RhoA の活性化レベルは、ピタバスタチンにより有意に低下した。 </p> <p> 考察と結論：以上の結果より、スタチンは気道上皮細胞からの炎症性サイトカインの産生を抑制することで、過剰な組織障害を軽減し、肺炎、特に重症肺炎における死亡率低下をもたらすと考えられた。この作用は、メバロン酸カスケードを介し、細胞内シグナルの経路である RhoA 活性の変化が関与していると考えられた。 </p> <p> 本研究は、これまでに肝臓や血管内皮細胞などで示されてきたスタチンの抗炎症作用が、気管支上皮細胞に対しても認められることを初めて報告したもので、スタチン使用患者における市中肺炎の生存率上昇のメカニズムの一端を明らかにした研究である。呼吸器疾患におけるスタチンの臨床応用の基礎となる知見を示した意義ある研究と考えられるため、審査委員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。 </p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 岩田 敦子

論 文 題 目

Inhibitory effect of statins on inflammatory cytokine production from human bronchial epithelial cells

(ヒト気道上皮細胞からの炎症性サイトカイン生成におけるスタチンの抑制効果)

要 旨

【緒言】脂質異常症の治療薬である 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 還元阻害薬はスタチンと呼ばれ、コレステロール低下作用により脂質異常を改善する。一方、動脈硬化の血管炎症に関係する細胞内シグナルや細胞機能にも直接作用し、抗炎症作用も有することが分かってきた。これらのコレステロール低下作用以外のスタチンの作用をプレイオトロピック効果と称している。近年、スタチン使用患者での市中肺炎の生存率の上昇や肺炎発症リスクの軽減などが報告されている。しかし、その詳細なメカニズムは明らかではない。今回われわれは、スタチンの気道に対する効果を明らかにするために、ヒト気道上皮細胞 (BEAS-2B 細胞)を用いてスタチンの効果を検討した。

【方法】BEAS-2B 細胞の培養液にスタチン (脂溶性:ピタバスタチン、水溶性:プラバスタチン) を添加して1週間培養した。LPS で細胞を刺激した後、細胞上清中のサイトカイン (interleukin [IL]-6、IL-8、granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [GM-CSF]) の産生と細胞内の mRNA (IL-6、IL-8、GM-CSF) の発現を検討した。これらの効果はメバロン酸回路を介するものかどうかを、メバロン酸を添加し検討した。さらに細胞内シグナルへの作用について GTP 結合タンパク質の一つである

RhoA のリン酸化にて検討した。

【結果】ピタバスタチンは mRNA レベル、蛋白レベルにおいて有意に IL-6、IL-8、GM-CSF の産生を抑制した。これらの抑制効果はメバロン酸の添加により消失した。プラバスタチンも同様に IL-6 と IL-8 の産生を抑制したが、ピタバスタチンより高い濃度で効果を認めた。細胞内シグナルに關与する RhoA の活性化レベルは、ピタバスタチンにより有意に低下した。

【考察】スタチンは肝臓や小腸、血管内皮細胞に作用することは知られているが、今回の研究で気道上皮細胞にも作用することが初めて発見した。IL-6 は細菌性肺炎のような炎症性肺疾患において重要な炎症性メディエーターであり、IL-8 は好中球活性化因子である。また GM-CSF は炎症性サイトカインの放出を促進する因子である。スタチンは LPS 刺激による気道上皮細胞からこれらのサイトカイン産生を抑制する作用があることが分かった。肺炎での強い炎症は、病原微生物を排除する一方で、生体側にも組織障害を与える。スタチン使用患者での市中肺炎の生存率の上昇は、重症肺炎の患者ほど顕著であり、このことは組織障害の程度が生存率に關与している可能性が考えられる。スタチンは、肺での強い炎症を抑制し組織障害を軽減することで、肺炎とくに重症肺炎での死亡率の軽減につながるのではないかと考えられた。このようにスタチンはヒト気道細胞に対しても抗炎症効果を有する薬剤と考えられた。

【結語】スタチンは、気道上皮細胞から IL-6 や IL-8 の炎症性サイトカイン産生を、メバロン酸カスケードを介して抑制することにより、抗炎症作用を有すると考えられた。またその作用は、細胞内シグナルの経路の一つである RhoA 活性の変化が關与していると考えられた。