

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 29 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590668

研究課題名（和文）ディーゼル排気粒子による酸化ストレスのマウス肺線維症病態への寄与に関する研究

研究課題名（英文）Research on the contribution to mouse pulmonary fibrosis of the oxidative stress induced by diesel exhaust particles

研究代表者

李 英姫（LI YINGJI）

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：60350039

研究成果の概要（和文）：

本研究では、マウスのブレオマイシン（BLM）肺線維症モデルを作製し、ディーゼル排気粒子（DEP）吸入曝露の肺線維症病態への寄与に関して検討した。その結果、DEP は酸化ストレス作用により BLM 肺線維症病態を増悪するリスクファクターである可能性が示唆され、抗酸化による肺線維症増悪作用への予防効果が期待される。

研究成果の概要（英文）：

Our results suggest that oxidative stress caused by diesel exhaust particles (DEPs) might be an important risk factor on the bleomycin (BLM) induced lung fibrosis, and the preventive effect by antioxidant is expected.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：肺線維症

1. 研究開始当初の背景

ディーゼル排気粒子 (diesel exhaust particles, DEP) はディーゼル車から排出された微小粒子状物質であり、最近の研究では、

DEP による生体影響の機序としてオキシダントの重要性が示されている。

一方、特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) は原因不明な肺疾患であり、

最近の臨床研究では、抗酸化剤である N-Acetylcysteine (NAC) が IPF の治療効果を有することが報告されている。したがって、酸化ストレスが肺線維症の発症メカニズムにおいての役割が注目されている。

以上の接点を考慮し、環境汚染物質として注目されている DEP が肺線維症発症・増悪病態へ寄与する可能性が考えられるが、DEP の肺線維症病態への作用についてはいまだ報告はない。

2. 研究の目的

本研究では、肺線維症モデルとして確立されている BLM 肺線維症モデル (マウス) を用い、発症前後に DEP を吸入させ、環境因子による酸化ストレスの肺線維症病態への影響について検討する。さらに、抗酸化酵素の転写因子である nuclear erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) ノックアウトマウスを用いて検討することにより、DEP の肺線維症病態への寄与の程度、および分子メカニズムを明らかにし、環境被害予防対策に役に立てる実験的裏づけを探ることが期待される。

3. 研究の方法

(1) 実験 I : WT マウスを用い、BLM 投与前、投与時、投与後 DEP 吸入曝露を行い、BLM 肺線維症の線維化病態への影響について検討した。

(2) 実験 II : ①WT、Nrf2KO マウスを用い、BLM 濃度依存による肺病理組織学的変化について検討する。②BALF 中の炎症性細胞とサイトカインの経時的変化について検討する。

(3) 実験 III : 実験 I、II の結果に基づき、WT、Nrf2KO マウスを用い、BLM 肺線維症モデルにおいて DEP 吸入曝露を行い、DEP の BLM 肺線維症の炎症病態と線維化病態への寄与の程度について検討し、DEP の BLM 肺線維症

への発症・増悪作用、およびその分子メカニズムについて明らかにする。

4. 研究成果

(1) WT マウス BLM 肺線維症病態において、DEP は好中球を中心とした肺の炎症病態を増悪させる可能性が示唆された。

(2) WT、Nrf2KO マウスを用いた BLM 濃度依存による肺病理組織学的変化に関する検討では、WT マウスでは BLM 90mg/kg、Nrf2KO マウスでは 70mg/kg 投与により、肺組織の明らかな線維化病巣が見られた。WT、Nrf2KO マウスとも BLM 投与後 7 日目から BAL 液中の総細胞数、マクロファージ数が上昇し、WT は Nrf2KO マウスに比較し、総細胞数、マクロファージ数は有意に高値を示し、好中球数はやや上昇した。また、BALF 中の TGF- β は Nrf2KO マウスでは WT マウスに比較し有意に増多した。Nrf2 は BLM 肺線維症病態を制御する主要因子と考えられた。

(3) DEP の WT、Nrf2KO マウスの BLM 肺線維症病態への影響に関する検討では、Nrf2KO マウスは WT マウスに比較し、好中球を中心とした肺の炎症病態を増悪し、マクロファージの食食機能が低下した可能性が示唆された。Nrf2 は DEP による BLM 肺線維症病態への作用を制御する主要因子と考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 7 件)

① Li YJ.
Nrf2 is closely related to enhance bleomycin induced airway inflammatory responses caused by diesel exhaust particles in mice.

22nd European Respiratory Society. Sep 4, 2012. Vienna Austria (accepted)

② 李英姫.

DEPの気道上皮細胞の遊走、および上皮 (EMT) に及ぼす影響.

第82回日本衛生学会学術総会. 2012年3月25日. 京都大学吉田キャンパス

③ Li YJ.

Disruption of Nrf2 enhances susceptibility to pulmonary fibrosis induced by bleomycin in mice.

21st European Respiratory Society. Sep 25, 2011 Amsterdam RAI.

④ 李英姫.

Nrf2欠損マウスにおけるブレオマイシン肺線維症病態

第 51 回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2011; 4月 22-23 日 (震災のため、紙面発表, 呼吸器学会雑誌 2011;49:243)

⑤ 李英姫.

ディーゼル排気粒子のマウスブレオマイシン肺線維症病態への影響.

第 81 回日本衛生学会学術総会 2011年 3月 26 日-28 日 (震災の為、紙面発表, 日本衛生学雑誌 2011 ; 66 (2) : 459)

⑥ 李英姫.

Nrf2欠損マウスにおけるブレオマイシン肺線維症病態.

第 14 回 アレルギー気道上皮研究会 2010年 12月 4 日 東京シェーンバッハ・サボー

⑦ Li YJ.

Diesel exhaust particle exposure influences bleomycin-induced lung fibrosis in mice.

58th ASC (American Society of Cytopathology) November 13, 2010 Boston, Sheraton Boston Hotel.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

李英姫 (LI YINGJI)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号 : 60350039

(2) 研究分担者

川田 智之 (KAWADA TOMOYUKI)

日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号 : 00224791

吾妻 安良太 (AZUMA ARATA)

日本医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 10184194

稲垣 弘文 (INAGAKI HIROFUMI)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号:50213111

平田 幸代 (HIRATA YUKIYO)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 40322515

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :

(4) 研究協力者

五月女 孝子 (SAOTOME TAKAKO)

日本医科大学・上級研究技術員