

## 論文審査の結果の要旨

### **Cyclic mechanical stretch-induced oxidative stress occurs via a NOX-dependent mechanism in type II alveolar epithelial cells**

II型肺胞上皮細胞における周期的伸展刺激による  
酸化ストレスは NOX 依存性に発生する

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野  
大学院生 田中 徹  
*Respiratory Physiology and Neurobiology* 2017 年掲載

人工呼吸器関連肺障害 (VILI: Ventilator-induced lung injury) や特発性肺線維症 (IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis) などのびまん性肺疾患の病因の1つとして、肺胞上皮の周期的過伸展による肺胞上皮障害が考えられている。発生機序として酸化ストレスの関与が報告されているが、肺胞上皮の周期的過伸展による酸化ストレス発生のメカニズムの詳細は明らかにされていない。

本研究では、II型肺胞上皮細胞における周期的伸展による酸化ストレス発生機序を解明することを目的とした。ヒトII型肺胞上皮細胞 (A549 細胞) を Stretch chamber を用いて周期的伸展刺激を与えると、酸化ストレスマーカーである 8-isoprostane および 3-nitrotyrosine 濃度は伸展時間依存性に上昇した。酸化ストレスの誘因となる活性酸素種であるスーパーオキシドは、周期的伸展により NOX 酵素活性が有意に亢進し、NOX isoform では、NOX 2/4/5、DUOX 2 の発現が亢進した。NOX 阻害薬である DPI (diphenyleneiodonium) や NOX4 選択的阻害薬 GKT137831 により周期的伸展による酸化ストレス発生は抑制されたことから、周期的伸展による酸化ストレス発生は NOX 依存性であり、特に NOX 4 の関与が示された。Annexin V assay を用いた細胞障害の検討では、周期的伸展により annexin V 陽性/PI 陽性細胞が増加し、後期アポトーシス/ネクローシスが誘導されることが示された。DPI および GKT137831 は周期的伸展による annexin V 陽性/PI 陽性細胞の増加を抑制した。

以上より II型肺胞上皮細胞は周期的伸展により NOX および NOX 4 由来の酸化ストレスが誘導され、細胞障害を来すと結論づけた。

第二次審査においては、他のシグナル伝達経路の関与、発癌との関係、IPF に対する NOX 阻害薬の臨床応用の可能性など多岐にわたる質問がなされ、的確な回答が得られた。

本研究は周期的伸展による肺胞上皮障害が関与すると考えられる IPF や VILI に対して、NOX が新規の治療標的になる可能性を示唆した有意義な研究であり、学位論文として十分な価値あるものと認定した。