

The 51st Scientific Meeting of the Japanese Medical Society for
Lung Surfactant and Biological Interface

日本肺サーファクタント・ 界面医学会 (旧 日本界面医学会)

第51回学術研究会

肺サーファクタントおよび
界面現象に関する学術集会

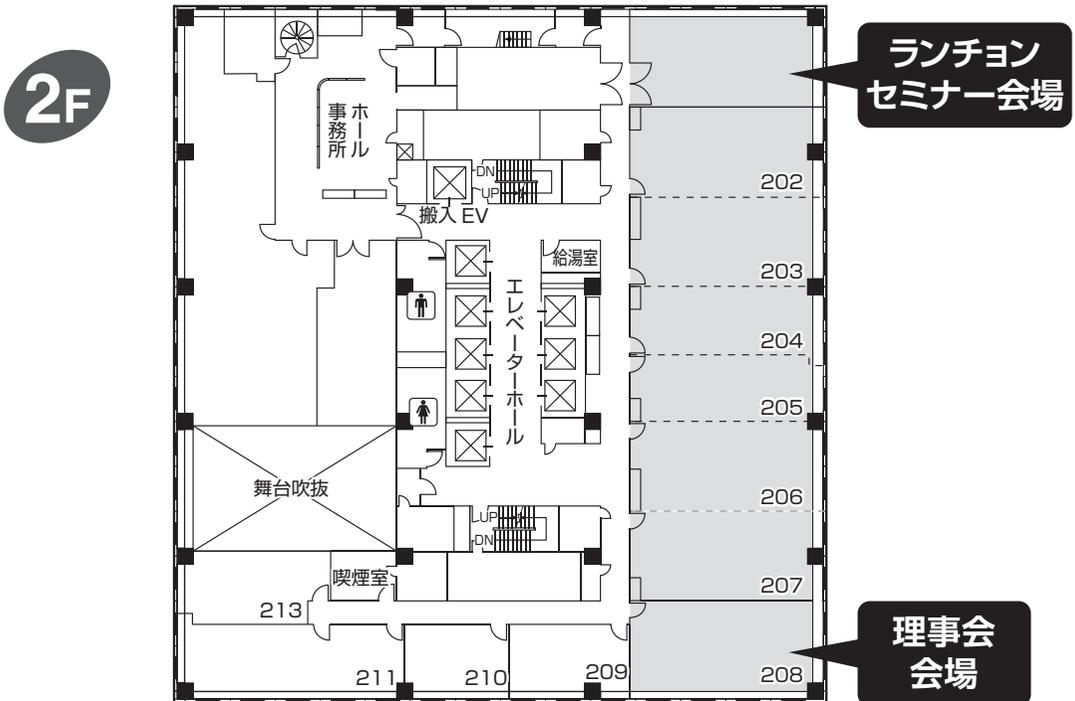
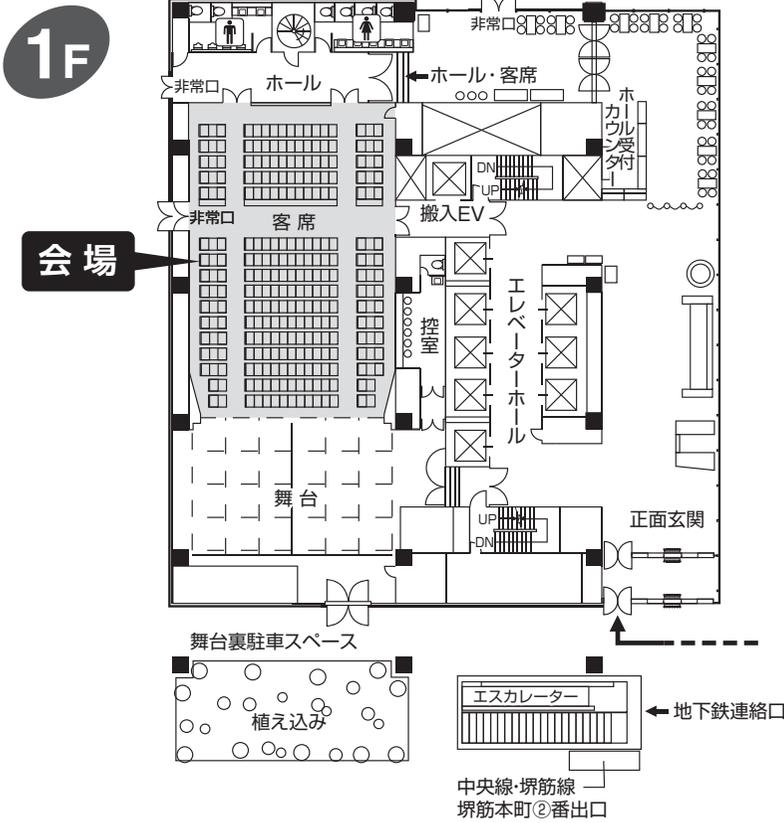
会 期 2015年 10月 31日(土)

会 場 テイジンホール 大阪市中央区南本町1丁目6番7号

会 長 井上 義一 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター



フロア図



プログラム

9:00～9:03

開会挨拶

第51回学術研究会会長 井上 義一（近畿中央胸部疾患センター）

9:03～9:30

一般演題1

座長：小林 勉（介護老人保健施設ゆうゆうハウス）

01 肺サーファクタント・ラメラ構造体の発生機序に関する 電子顕微鏡的研究（Ⅱ）

○松村 豪一¹⁾、海老原 謙¹⁾、武井 恒智²⁾、千田 勝一²⁾、鈴木 英紀³⁾、
高木 孝士⁴⁾、小林 素秋⁵⁾

1) エピハラ病院、2) 岩手医科大学、3) 日本医科大学、4) 日本電子(株)、
5) セプトサピエ(株)

02 肺胞内微粒子の排出に対する呼吸気流と肺サーファクタントの共同作業

○多羅尾 範郎

元聖隷クリストファー大学

03 気道内の液体の動きに対する肺サーファクタントの作用： 毛細管上昇法で測定した表面張力に基づく考察

○小林 勉¹⁾²⁾、吳 海玲²⁾、李 文志²⁾

1) 介護老人保健施設 ゆうゆうハウス、2) ハルビン医科大学 麻酔科

9:30～10:00

一般演題2

座長：長 和俊（北海道大学）

04 自己免疫性肺胞蛋白症における血清抗 GM-CSF IgG 濃度の臨床的意義： 発症閾値と改善閾値に関する検討

○高橋 歩¹⁾、山口 悦郎¹⁾、浅井 信博¹⁾、勝田 英介²⁾、太田 豊裕²⁾、
大塚 義紀³⁾、小坂 顕司¹⁾、松原 彩子¹⁾、西村 眞樹¹⁾、田中 博之¹⁾、
横江 徳仁¹⁾、久保 昭仁¹⁾

1) 愛知医科大学 呼吸器・アレルギー内科、2) 愛知医科大学 放射線科、
3) 北海道中央労災病院

14:35～14:50

休 憩

14:50～16:45

シンポジウム [肺胞マクロファージとサーファクタント異常]

座長：高橋 弘毅(札幌医科大学)
瀬戸口 靖弘(東京医科大学)

14:50～15:35

基調講演

マクロファージの分化と機能異常

赤川 清子 先生 北里大学北里生命科学研究所 客員教授

15:35～16:15

S-1 抗 GM-CSF 自己抗体と肺胞マクロファージの機能異常

○中田 光

新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター 教授

16:15～16:30

S-2 肺胞蛋白症の GM-CSF 吸入治療と肺胞マクロファージ

○田澤 立之

新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター 准教授

16:30～16:45

S-3 骨髄異形成症候群と肺胞マクロファージ：続発性肺胞蛋白症を中心に

○石井 晴之

杏林大学医学部 第一内科学 准教授

16:45～16:50

次期会長の挨拶

第52回学術研究会会長 長内 和弘(金沢医科大学)

16:50～16:55

閉会挨拶

第51回学術研究会会長 井上 義一(近畿中央胸部疾患センター)

抄 録

会 長 講 演

特 別 講 演

ランチョンセミナー

シンポジウム

一 般 演 題

〔 肺胞蛋白症克服の歩み 〕

井上 義一

国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター長

肺胞蛋白症 (PAP) はサーファクタントの生成または分解過程に障害により肺胞腔内を主として末梢気腔内に好酸性の顆粒状のサーファクタント由来物質が異常貯留する疾患の総称である。1958年 Rosen、1960年岡によって紹介された稀少肺疾患である。1994年、Dranoff が、GM-CSF 遺伝子欠損マウスで PAP 類似の病態を報告して以来、GM-CSF シグナル伝達異常が病因と考えられていた。1999年に Nakata らは、特発性 PAP (自己免疫性 PAP) の肺と血液で抗 GM-CSF 中和自己抗体の存在を発見し、2009年 Sakagam, Trapnel らは、サルに抗 GM-CSF 抗体を投与し PAP モデルを作成した。2004年、Arai ら、2005年 Tazawa らは自己免疫性 PAP に大腸菌由来 rhGM-CSF (Molgramostim) 吸入療法を試み、2010年 Tazawa らは39人の自己免疫性 PAP に対して酵母由来 rhGM-CSF (Sargramostim) 吸入の効果と安全性を報告した。

厚生労働省では、平成21年度から難治性疾患克服研究事業研究奨励分野で PAP を取り上げてきた。我々は、国内国際的なネットワークを形成し基礎臨床疫学の研究を行ってきた。更に PAP 患者と家族教育、QOL 向上のため PAP 勉強会を毎年開催、2010年日本 PAP 患者会が発足した。2015年7月から自己免疫性 PAP と先天性 PAP は指定難病に指定されたるに至った。現在我が国では rhGM-CSF (Salgramostim、Molgramostim) を用いた治験の準備が進められている。

肺サーファクタントを巡る最近の話題と 今後の展望

黒木 由夫

札幌医科大学大学院医学研究科 医化学講座 教授

Kurt von Neergard は、1929年に論文を発表し、肺サーファクタントという生理活性物質の存在を示唆したが、25年間全く注目されることはなかった。1950年代に Pattle、Clements、Avery & Mead らが呼吸生理学的、物理化学的な表面活性機能を中心に肺サーファクタントの研究を進展させた。肺サーファクタントの主成分は DPPC などリン脂質であるが、アポ蛋白の存在が指摘され、King らによってアポ蛋白質が初めて精製されたのが1973年である。現在、我々が SP-A (surfactant protein A) と呼んでいる蛋白質である。SP-A に関する初期の研究は、リン脂質との相互作用と肺胞 II 型細胞を舞台にした研究が中心で、SP-A はサーファクタントリン脂質の代謝動態制御に関わっていることが示唆された。1985年 White らが cDNA クローニングに成功すると、そのユニークな構造、すなわち、コラーゲン様ドメインとレクチンドメインを持つ C 型レクチンの構造を有することが分かった。マンノース結合レクチン (MBL) と同じファミリーに属しているので、SP-A も生体防御機能を有することが示唆され、研究が進展した。Crouch らによって2番目の親水性サーファクタント蛋白質 (SP-D) が見いだされ、3つの蛋白質共通の構造であるコラーゲン (collagen) 様領域とレクチン (lectin) ドメインを有することから、これらの蛋白質はコレクチン (collectin) と呼ばれるようになった。

本講演では、肺サーファクタントの成分であるコレクチンについて、生体防御レクチンとしての研究の進展を概説する。さらに、コレクチンは肺に豊富に発現しているが、微量ながら、他臓器粘膜上皮でも発現が確認され、異所性コレクチンの新たな機能も示唆されている。

肺胞内微粒子の排出に対する呼吸気流と肺サーファクタントの共同作業

○多羅尾 範郎

元聖隷クリストファー大学

【はじめに】 福島第一原子力発電所事故から4年半余り経つ現在でも、放射性微粒子（セシウムボール、バッキーボール等）が広く関東近辺の大気にまで漂い続け、特に $2\mu\sim 10\mu$ の放射性微粒子が気道の最奥部の肺胞内に留まり、長時間体内被曝される事が懸念される。周知の様に、繊毛運動が十分機能しない終末気管支（呼吸気管支）や肺胞における異物除去は『気流』と『肺サーファクタントの表面張力抑制作用』が行っているが、本研究は、計算により、『淀み点であり気流作用の十分機能しない肺胞内においても、十分な肺サーファクタントの分泌があれば、呼吸の方法によっては、肺胞内の異物を除去できる事』を示したものである。

【方法】 肺胞モデルによる呼吸の計算により、種々の呼吸パターンにおける胸腔内圧力変化に対する肺胞の内径変化を計算し、肺胞内の気流変化を計算し、肺胞内のサーファクタント濃度分布変化を計算する事によって、各瞬間の異物の駆動方向とその大きさを計算する。実際の計算には Maple と Excel を使用した。

【結果】 吸気の場合は、かなり速く吸気しても肺胞最奥部のサーファクタント濃度が高く保たれ、異物の排出を駆動するが、あまりに速い排気は、肺胞入口への気流によるサーファクタント拡散が異物移動を継続的にしないので、異物除去には良くない事がわかった。

【結語】 十分な肺サーファクタント分泌が有る場合、太極拳の呼吸のように、やや速い吸気とゆっくり目の排気が肺胞内の微粒子排除に望ましい事がわかった。

気道内の液体の動きに対する肺サーファクタントの作用：毛細管上昇法で測定した表面張力に基づく考察

○小林 勉¹⁾²⁾、呉 海玲²⁾、李 文志²⁾

¹⁾介護老人保健施設 ゆうゆうハウス、²⁾ハルビン医科大学 麻酔科

末梢気道は毛細管と見做し得る。Fetal lung liquid や肺水腫液の気道内での動きを解明する目的で、毛細管上昇法により2種類の被検液の表面張力を測定した。また、各被検液を動物の気道に注入し、肺圧量曲線を測定した。

【方法】 被検液には、modified natural surfactant (MNS, ブタ肺サーファクタント抽出リン脂質でSP-BとSP-Cを計1.1%含有)の生理食塩水分散液(30mg/ml)と中性洗剤(DD 0811;ライオン)の食塩水溶液(3%)を用いた。先ず、ガラス管(内径 = 0.72mm)を用いた毛細管上昇法で各被検液の表面張力を測定した。この際、1回目の測定の後、ガラス管の上端に圧を加えて管内の液面を被検液槽の液面にまで下降させたうえ、圧を解除して2回目の値を測定した。次いで、肺サーファクタントが欠如したウサギ未熟胎仔(在胎27日)を帝王切開で娩出し、気道に0.1mlの被検液を注入して肺圧量曲線を測定した。

【結果】 MNSの表面張力は、1回目が 24.8 ± 1.5 mN/m (mean \pm SD, n=11)であったが、2回目には 5.5 ± 2.2 mN/mと1回目の約1/4に低下した($P < 0.01$)。洗剤の表面張力は1回目が 24.4 ± 0.5 mN/m (n=11)で、2回目も同様の値であった。肺圧量曲線で気道の開通を示唆するlow inflection pointの圧は、MNS注入胎仔(n=7)の ~ 20 cmH₂Oに比べ、洗剤注入胎仔(n=7)では ~ 30 cmH₂Oと高い値であった($P < 0.01$)。

【考察と結論】 毛細管内を移動する液体の速度は、管の中心部で速く、管壁に近い部分で遅い。したがって、MNS分散液では、毛細管内の液面が一旦低下すると、活性分子が液面に集まって圧縮膜を形成し、表面張力が強く低下する。一方、中性洗剤は圧縮膜を作らないので、毛細管内を移動しても表面張力が変わらない。以上の考察と肺圧量曲線の所見から、肺サーファクタントは、気道内の液体の毛細管現象を弱め、気道開通を促進すると結論された。

自己免疫性肺胞蛋白症における血清抗 GM-CSF IgG 濃度の臨床的意義：発症閾値と改善閾値に関する検討

○高橋 歩¹⁾、山口 悦郎¹⁾、浅井 信博¹⁾、勝田 英介²⁾、太田 豊裕²⁾、大塚 義紀³⁾、小坂 顕司¹⁾、松原 彩子¹⁾、西村 眞樹¹⁾、田中 博之¹⁾、横江 徳仁¹⁾、久保 昭仁¹⁾

¹⁾愛知医科大学 呼吸器・アレルギー内科、²⁾愛知医科大学 放射線科、

³⁾北海道中央労災病院

【背景】 血清抗 GM-CSF 抗体濃度は自己免疫性肺胞蛋白症 (APAP) において高値であるが、他のびまん性肺疾患においてはこれまで十分に検討されていない。また、血清抗 GM-CSF 抗体濃度は APAP の重症度とは関連しないことが報告されているが、予後との関連や経過についてこれまで十分に検討されていない。

【方法】 健常者 53 名、塵肺患者 125 名、サルコイドーシス患者 60 名、APAP 患者 25 名の血清抗 GM-CSF IgG 濃度を ELISA 法にて測定し、比較を行った。また、18 か月以上無治療で経過を追えた APAP 患者 13 名において抗 GM-CSF IgG 濃度の経過、予後との関連について検討を行った。予後は APAP 病変の範囲を CT でスコア化し、CT スコアの変化で改善群と非改善群に分けて検討した。

【結果】 血清抗 GM-CSF IgG 濃度は APAP 患者で著明に上昇しており、健常者との識別に関してカットオフ値 194 AU (人為的単位) にて感度、特異度 100% であった。塵肺、サルコイドーシスでは健常者と比較してやや高値であり、APAP との識別に関してカットオフ値 326 AU にて感度 100%、特異度 90% であった。APAP 改善群は非改善群と比較して血清抗 GM-CSF IgG の初期濃度は低値であり ($p=0.008$)、カットオフ値 4163 AU で感度 80%、特異度 100% であった。その後有意な低下傾向をみとめた ($p=0.048$)。

【考察】 血清抗 GM-CSF 抗体は、塵肺やサルコイドーシス患者でも軽度上昇しているが、肺胞蛋白症の併発がないことから、上記カットオフ値が発症閾値と考えられる。それはカニクイザル実験で算出された発症閾値と近似している (標準抗体濃度への換算値 $4.6 \mu\text{g}/\text{ml}$)。一方、初期濃度の経過識別カットオフ値は改善閾値と考えられ、換算値 $26.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

以上から APAP において抗 GM-CSF IgG 抗体には、濃度効果が存在することが示唆される。

Exogenous Expression Of Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 1 Protect Alveolar Type II Cells From Oxidant-induced Cell Injury

○Osanai Kazuhiro, Nishiki Kazuaki, Nakase Keisuke, Nojiri Masashi, Katoh Ryo, Shinomiya Shohei, Higashino Mari, Takahara Yutaka, Saitoh Masatoshi, Kojima Koji, Fujimoto Yuki, Nakagawa Ken, Oikawa Taku, Muzuno Shiro, Toga Hirohisa
Kanazawa Medical University, Respiratory Medicine

Lysophosphatidylcholine (LPC) is a potent cytotoxic mediator in many kinds of cell injuries. There are several reports that LPC increase in the lung tissue in several kinds of acute lung injury. However, the role of LPCAT1 in lung injuries is poorly clarified. Recombinant adenovirus bearing cDNA of lacZ (Ad-lacZ) or LPCAT1 (Ad-LPCAT1) were constructed in HEK293 cells. Alveolar type II (ATII) cells were isolated from Sprague-Dawley rats, infected with Ad-lacZ or Ad-LPCAT1, and cultured on EHS gel containing KGF with [³H]-choline. Cells were treated with H₂O₂ (0 to 1 mM) for 1 hr. One-dimensional thin layer chromatography was performed to separate [³H]-phosphatidylcholine and [³H]-LPC. Real time PCR was performed with Taq-man method. Western blot clearly showed presence of rLPCAT1 protein in HEK239 cells infected with Ad-LPCAT1. Microsomal fractions showed remarkably enhanced transfer activity of [¹⁴C]-palmitoyl CoA to palmitoyl LPC resulting in synthesis of [¹⁴C]dipalmitoyl phosphatidylcholine. Under treatment of H₂O₂, Ad-LPCAT1-infected ATII cells showed lower [³H]-LPC amount and lower dead cell percent compared with non-infected or Ad-lacZ-infected ATII cells. The H₂O₂-treated ATII cells had lower amount of mRNA of LPCAT1 and Ad-LPCAT1-infected ATII cells had significantly higher amount of mRNA of LPCAT1. These results suggest that oxidant burden increase cellular LPC and cell death in ATII cells and that exogenous LPCAT1 gene delivery exert protective effect in the oxidant stress.

ナトリウムリン酸共輸送体 (Npt2b) 欠損マウスを用いた肺胞微石症の病態解析

○齋藤 充史¹⁾²⁾³⁾、高橋 弘毅²⁾、黒木 由夫¹⁾、
McCormack Francis X.³⁾

¹⁾札幌医科大学 医化学講座、

²⁾札幌医科大学 呼吸器・アレルギー内科学講座、

³⁾University of Cincinnati, Division of Pulmonary, Critical Care & Sleep Medicine

肺胞微石症 (PAM) は肺胞腔内にリン酸カルシウム結石を生ずる常染色体劣性遺伝の希少肺疾患であり、原因は肺胞Ⅱ型上皮細胞 (AECⅡ) におけるナトリウムリン酸共輸送体 (Npt2b) の遺伝子異常であることが明らかにされている。これまでに約 700 例の PAM 症例 (うち本邦約 100 例) が報告されており、病初期は無症状であるが、進行すると拘束性肺障害を呈し、在宅酸素療法や一部の肺移植を除き現在のところ有効な治療法はない。我々は上皮特異的 Npt2b 欠損マウスを作製し、肺内の Npt2b について観察すると共に、同モデルマウスを用いた PAM 治療法について検討した。

正常肺において Npt2b は AECⅡ 特異的に発現しており、同マウスでは完全に欠損していた。小動物用胸部 CT では骨に近い高吸収域と微細粒状影を肺野全体に認められた。また多数の微細な結石が病理組織内に確認され、PAM 症例と同様の所見であった。Npt2b 欠損肺の気管支肺胞洗浄液 (BALF) ではリン酸、カルシウムの上昇に加えて、Surfactant protein D (SP-D) やいくつかのサイトカインの上昇を認めた。一方で血清でも SP-D の上昇を年齢・病勢依存性に認め、臨床検体でも同様の結果が得られたことから MCP-1 と共に臨床マーカーとしての利用が可能と考えられる。またこれまでに PAM 関連での報告はないが、Npt2b 欠損肺の BALF および肺破碎液中の Saturated Phosphatidylcholine の濃度上昇を認めた。泡沫状マクロファージが BALF 中に多数みられることから、微石に関連した肺胞蛋白症様のマクロファージ機能異常が原因とも考えられるが今後の検討課題である。また低リン食投与にて著明な病勢の進行抑制および病変の改善を認められ、今後副作用などを考慮した上で、低リン食を用いた PAM 治療が期待される。

日本肺サーファクタント・界面医学会
第51回学術研究会 プログラム・抄録集

会 期：平成27年10月31日(土)

会 場：テイジンホール

会 長：井上 義一(近畿中央胸部疾患センター)

発行所：〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町1180
国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター
TEL：072-252-3021(代) FAX：072-252-3688
E-mail：mhirose@kch.hosp.go.jp

出 版：  株式会社セカンド
学会サポート <http://www.secand.jp/>

〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F
TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025

