

マウスモデルと患者検体を用いた呼吸機能の評価: bench-to-bedside



久留米大学 医学部 内科学講座
呼吸器・神経・膠原病内科部門(第一内科)久留米大学呼吸器病センター
Cancer and Inflammation Program, NCI-Frederick, NIH

星野 友昭

〔はじめに〕

当科では呼吸器疾患マウスモデルと患者検体を用いた呼吸機能の解析を行っている。加えて、多数の気管支喘息や進行期肺癌を含む呼吸器疾患の臨床治験が進行中である。この一連の“bench-to-bedside”が“うちのとくいわざ”かもしれない。多少の実験のこつを記載した。

〔気管支喘息マウスモデル〕

気管支喘息マウスモデルは、基本的にBalb/cマウスを用いる。鶏卵白アルブミン(OVA)10ugを水酸化アルミニウムと混和して腹腔内にday 0, 5に2回投与し感作する。Day18に生理食塩水に溶かした5%OVAを経気道的に暴露する。Day 19に気道過敏性や気道炎症を検討する。当科では、OVA(シグマ製grade V)は同一ロットを500g以上購入している。暴露はオムロン製のヒト用のネブライザーを用いて、自家製ボックス内で暴露している。

〔間質性肺炎マウスモデル〕

間質性肺炎は原因不明の肺の線維化を来す予後が悪い炎症性肺疾患である。抗がん剤プレオマイシンを経気管的に投与するのが、古典的な間質性肺炎マウスモデルである。しかし、臨床では抗がん剤を経気管的に投与することはないので、当科ではプレオマイシン数mgをDay0から週一回、腹腔内投与し、Day28で病理学的解析を含め検討する。当科の岡元らが以前にリコンビナントIL-2とIL-18を連日投与すると致死性の間質性肺炎が起きることを報告している(Blood, 2002;99:1289-1298)(図1)。私見だが、プレオマイシンによる間質性肺炎マウスモデルは、肺線維症(lung fibrosis)マウスモデルもしくは薬剤性肺障害(drug-induced lung injury)マウスモデルと呼ぶのが適当と思う。また、プレオマイシンはロットの違いで肺の線維化誘導の程度が違うようである。

〔Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)マウスモデル〕

日本のほとんどのCOPD患者は喫煙が原因である。長期の喫煙により末梢気道の炎症と肺気腫が起きた結果、正常に復することがない気流閉塞が起きる。COPDマウスモデル作製の王道は、タバコの連日かつ6ヶ月以上の長期暴露である。ほとんどの研究施設では、タバコの長期暴露によるCOPDマウスモデル作製は無理と思われる。COPDの肺病変部の好中球は大量のエラスターゼを産生し、この結果肺胞の破壊が起きる。そこで、エラスターゼを経鼻もしくは経気道的にマウスに投与すると、肺気腫が誘導される。この方法は、マウスの個体差が少ない。当科では、マイクロプレイヤーを用いて、豚膵臓エラスターゼを経気道的に投与している。ところが、マイ

クロスプレイヤーを唯一作製販売しているPENN CENTURY社は近々事業を終了する予定である。いずれ、幻のCOPDマウスモデル作製法になる可能性が高い。また当科では、ヒトサーファクタント(SPC)プロモーターを用いて、恒常的にマウスの分泌型のIL-18を肺特異的に発現させることで、CD8陽性T細胞を中心とした肺の炎症を伴った肺気腫が誘導されるマウスを作製している。この肺特異的発現IL-18トランスジェニックマウスはヒトCOPD患者と同様に、加齢に伴い、体重減少、肺高血圧、筋肉の萎縮、骨粗鬆症、耐糖能異常を併存することを報告している(BBRC 445(3):597-601)(図2)。

〔マウスモデルにおける気道過敏性の評価法〕

気道過敏性は気道内腔の狭窄がより小さな刺激によって生ずることを意味する。喘息マウスモデルの気道過敏性の評価には非侵襲的と侵襲的の評価法がある。侵襲的評価法は全身麻酔下で気管挿管を行い、人工呼吸下でプレシチモグラフにマウスをセットし気道抵抗および動肺コンプライアンスをリアルタイムで測定する。初期値から200%になったアセチルコリンやメサコリンの刺激濃度(provocative concentration, PC200)を指標として気道過敏性を評価する。当院ではBuxco-FinePoint™RCシステム使用して、侵襲的評価法を採用している。

〔気管支喘息における呼吸機能の評価法〕

ヒトでは、1秒量(FEV1)の初期値が20%低下するアセチルコリンやメサコリンの刺激濃度(PC20)を指標にする。その他の疾患においても倫理委員会(IRB)の承認を得て、呼吸機能検査とIL-18を用いた評価を行っている。当科で樹立したモノクローナル抗体(抗ヒトIL-18受容体抗体、IL-18抗体等)を用いた、患者検体の免疫・病理学的解析が、一番の“うちのとくいわざ”かもしれない。

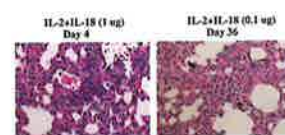
〔最後に〕

2011年より久留米大学第一内科を主宰しています。執筆の機会を与えて下さった植松先生、熊ノ郷先生に心から感謝しています!

【図2】

IL-18TGマウスにおける肺気腫と全身の影響

【図1】



(参考文献) 呼吸器疾患研究の展望:基礎から臨床まで 編集 杉澤久遠 一ノ瀬正和(医学書院, 2006年)