

## 演題1 全身疾患としての COPD と動物モデル

大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科学 立花 功

COPD は、肺だけでなく体重減少、筋委縮や骨粗鬆症などの肺外病変を高率に合併することから、全身性の炎症性疾患ととらえられるようになってきた。しかし、これら全身性変化のメカニズムは不明である。

COPD の動物モデルは、その病態解明や治療法開発に有用である。タバコ煙やエラストアーゼ負荷による肺気腫動物モデルがこれまで多く使われてきたが、最近では種々の遺伝子改変マウスがヒト肺気腫様の病態を示すことが分かってきた。例えば、炎症性サイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼのトランスジェニックマウスは肺に気腫性変化を生じる。またノックアウト (KO) マウスの研究も進んできた。インテグリン $\beta$ 6 や surfactant protein-D (SP-D) の KO マウスは肺気腫発症マウスとして知られているが、他にも肺気腫を示す KO マウスがいくつか報告されている。

最近私たちは、テトラスパニン CD9 と CD81 のダブルノックアウト (DKO) マウスが、肺に気腫性変化を起こすことを見出した。テトラスパニンは細胞膜を4回貫通する構造を持つ膜タンパクファミリーで、ほ乳類では32のメンバーが存在する。インテグリンなどの機能分子と結合し、それらを細胞膜上のマイクロドメインに整然と配置し細胞内に正しくシグナルが送られるようにしていると考えられ、molecular facilitator とも呼ばれる。興味あることに、CD9/CD81-DKO マウスは肺気腫以外に体重減少と骨量の低下を認め、全身性のフェノタイプを示した。

本プログラムでは、全身性疾患としてのヒト COPD に類似した病態を呈する CD9/CD81-DKO マウスとその発症メカニズムについて、これまでに得られた知見を紹介します。

## 演題2 タバコ煙を用いた慢性閉塞性肺疾患(COPD)の薬効評価モデル

富士バイオメディックス 小淵沢研究所 瀧上淳一

これまでに多くの慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease、以下 COPD)の動物モデルが開発されているなかで、喫煙曝露モデルはヒトの COPD に類似した病変が作製可能なことから、COPD のモデルとして有用性が高い。

当社では喫煙曝露あるいはタバコ煙溶液の投与により、以下の3種のモデルを開発し、薬効評価試験を実施している。

### 1. モルモットを用いた喫煙曝露モデル

モルモットにタバコの煙を4週間曝露した。処置群では呼吸機能および肺機能の悪化、好中球およびマクロファージの浸潤が認められた。気管では上皮細胞の過形成により肥厚がみられ、気道病変をもつ病態であった。

### 2. ラットを用いた喫煙曝露モデル

ラットにタバコの煙を3ヶ月間曝露した。処置群では呼吸機能および肺機能の悪化、動脈血ガスの酸素分圧の低下および二酸化炭素分圧の上昇が認められた。気管粘膜上皮の過形成による肥厚、肺胞壁の破壊による肺気腫状態を示し、気腫性病変および気道病変を併せ持つ病態であった。

### 3. タバコ煙溶液およびリポポリサッカライド誘発モデル

モルモットにタバコ煙溶液ならびにリポポリサッカライド溶液を気管内に直接投与して20日間で作製した。処置群では呼吸機能および肺機能の悪化、炎症性細胞の浸潤が認められた。肺の過膨張および肺胞壁の破壊による肺気腫症状を示した。

これら3種のモデルは、COPDの病態メカニズムの解明および新規治療薬の開発に貢献するものと期待される。

本発表では、これらのモデルについてご紹介いたします。