

京都大学	博士（医学）	氏 名	大塚 浩二郎
論文題目	Sputum YKL-40 Levels and Pathophysiology of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (喘息・慢性閉塞性肺疾患における喀痰上清中 YKL-40 濃度と病態との関連)		
(論文内容の要旨)			
背景：キチンは自然界でセルロースに次いで多量に分布する多糖類で甲殻類や昆虫の外骨格、菌類やカビの細胞壁の構成要素である。哺乳類にはキチンは存在しないためキチンを分解するキチナーゼもヒトには存在しないと考えられていたが、近年キトトリオシダーゼやアシディックマンマリアンキチナーゼなどヒトキチナーゼファミリーの存在が明らかとなった。YKL-40 はキチンと結合するが分解能のないキチナーゼ様タンパク質の一つであり、炎症とリモデリングを特徴とする様々な疾患への関与が示唆されており注目を集めている。喘息、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）の病態への関与も示唆されており、喘息においては血清中の YKL-40 濃度が、COPD においては気管支肺胞洗浄液中の YKL-40 濃度が健常人と比較して高値を示し低肺機能と関連することが報告されている。しかしながら、いずれの疾患においても中枢側の気道炎症を反映する喀痰中の YKL-40 濃度と肺機能、喀痰細胞分画、臨床所見との関連は明らかにされていない。 方法：当科通院中の安定期喘息患者 39 名と年齢のマッチした非喫煙健常人 14 名を対象にスパイロメトリー、誘発喀痰検査を行った。喀痰上清中の YKL-40 濃度を ELISA 法で測定し、喘息患者と健常人との比較検討、さらに呼吸機能、喀痰細胞分画、臨床所見との相関を検討した。悪性腫瘍や膠原病、感染症の合併例は除外した。45 名の安定期 COPD 患者と年齢のマッチした喫煙健常人 7 名に対しても同様の検討を行った。更に、抗 YKL-40 抗体と抗好中球エラスターゼ抗体、抗 CD68 抗体、抗 MBP (major basic protein) 抗体との 2 重染色を蛍光抗体法を用いて行い、喀痰炎症細胞における YKL-40 の発現を検討した。 結果:喀痰上清中 YKL-40 濃度は喘息患者 (117±170 ng/ml) と健常非喫煙者 (94 ±44 ng/ml) との間に有意差は認めなかった (p = 0.15)。一方 COPD 患者 (346 ±325 ng/ml) では、健常喫煙者 (125±122 ng/ml) と比較し有意に高値であった (p < 0.05)。喀痰上清中 YKL-40 濃度と疾患重症度や呼吸機能との相関は喘息患者においてのみ見られ、重症度とは正の相関を示し (r = 0.34, p = 0.03)、気管支拡張薬吸入前・後の%一秒量（それぞれ、r = -0.47, -0.42, いずれも p < 0.01）、%中間呼気流量（それぞれ、r = -0.48, -0.46, いずれも p < 0.01）とは負の相関を示した。喀痰炎症細胞数との相関では、喘息患者において YKL-40 濃度は好中球数 (r = 0.55, p < 0.001) と、COPD 患者においてはマクロファージ数 (r = 0.65, p < 0.01)と好中球数 (r = 0.45, p < 0.01) と相関した。好酸球数との相関はいずれの群においても認められなかった。喀痰細胞の免疫染色では YKL-40 はいずれの群においても好中球とマクロファージの細胞質で陽性を示した。疾患罹患年数やアトピー素因の有無、血清 IgE 値などその他の臨床所見との関連はいずれの群にもみられなかった。 結論：喘息は好酸球性の気道炎症を特徴とするが、重症喘息や不可逆性気流閉塞など病態の一部に好中球性気道炎症の関与が示唆されている。本研究より喘息に			

おける好中球性気道炎症に YKL-40 が関与する可能性が示唆される。また、本研究より YKL-40 は喘息と COPD の異なる病態に関与することが示唆されるが、COPD の病態への関与については更なる検討を要する。			
（論文審査の結果の要旨）			
喘息や慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）の病態へのキチナーゼ関連タンパク質、YKL-40の関与が注目されている。血清YKL-40濃度は両疾患において気流制限と関連するが、比較的中枢気道の炎症を反映する喀痰中のYKL-40濃度と臨床所見との関連は不明である。安定期喘息患者39名と年齢のマッチした健常非喫煙者14名、COPD患者45名と年齢のマッチした健常喫煙者7名を対象に喀痰中YKL-40濃度測定、スパイロメトリー、誘発喀痰検査を行い各々比較検討した。喀痰細胞におけるYKL-40の発現は免疫染色にて検討した。			
結果、喀痰中YKL-40濃度は喘息においては健常非喫煙者と比較し有意差は認めなかったが、重症度、気管支拡張薬吸入前・後の気流制限、喀痰好中球数と相関を認めた。一方、COPDにおいては呼吸機能との相関は認めなかったが、健常喫煙者と比較し有意に高値を示し、喀痰マクロファージ数、好中球数と相関を認めた。YKL-40の発現は喀痰中のマクロファージと好中球に認めた。これらの結果から、YKL-40の喘息とCOPDの異なる病態への関与、特に喘息において、重症化との関連で着目されている好中球性気道炎症への関与が明らかにされた。			
以上の研究は喘息とCOPDにおけるYKL-40の関与の解明に貢献し、各々の病態の理解に寄与するところが多い。			
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成23年12月26日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			