

## 論文内容の要旨

氏名	紺田 真規子
A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4 regulates pulmonary vascular hyperpermeability through destruction of glycocalyx in acute respiratory distress syndrome  (和訳)  ADAMTS4 は急性呼吸窮迫症候群においてグリコカリックスを介した肺血管透過性亢進を制御する	

### 論文内容の要旨

背景・目的:急性呼吸窮迫症候群(ARDS)は肺炎や敗血症などに起因して生じる肺水腫と血管透過性の亢進を特徴とする重篤な肺疾患であり、進行性の呼吸不全に至る。現在、特異的で効果的な治療法がなく、病態機序に基づく治療法を開発することが急務である。ARDSにおける重要な病態生理学的異常は、内皮および上皮の透過性亢進による肺微小血管バリアの崩壊である。血管内皮細胞の表面を覆うグリコカリックスや細胞外マトリックス(ECM)の障害が血管透過性亢進に関連するが、グリコカリックスが障害を受けるメカニズムは未だ不明である。本研究では、傷害を受けた肺血管内皮で発現上昇する分子が血管透過性の亢進に関与しているという仮説を立て、血管透過性亢進の分子メカニズムを解明し、治療標的を同定することを目的とした。

方法・結果:初代ヒト肺微小血管内皮細胞(HMVEC-Ls)を病原体アナログであるリポ多糖(LPS)または poly (I:C) で刺激し、遺伝子発現変動を DNA マイクロアレイ技術で網羅的に解析した。LPS と poly (I:C) のいずれの刺激でも発現が増加した遺伝子のうち、軟骨や脳でプロテオグリカンや ECM を分解することが報告されている ADAMTS4 に注目し、ADAMTS4 が肺血管透過性の亢進やグリコカリックスの分解に関与する可能性を考えた。ADAMTS4 は、ARDS 患者や LPS 気管内投与による ARDS モデルマウスにおいて、肺血管内皮細胞に選択的に発現上昇することが免疫染色および in situ ハイブリダイゼーションにより確認された。そこで、ADAMTS4 が肺血管透過性の制御に寄与するかを、ポイデンチャンパーを用いた蛍光タンパク質の透過性実験により解析した。HMVEC-Ls は LPS 刺激により蛍光タンパク質の透過性が有意に上昇したが、ADAMTS4 siRNA を導入し ADAMTS4 の発現を抑制することで、LPS 刺激による透過性亢進は改善された。さらに、グリコカリックスの代表的な構成成分であるシンデカン-1 の細胞表面の発現を蛍光免疫染色することで、グリコカリックスの障害の程度を評価した。コントロール群では LPS 刺激によりシンデカン-1 の細胞表面発現が有意に低下したが、ADAMTS4 の発現を抑制することでシンデカン-1 の発現が回復し、グリコカリックスの障害を抑制できることが示唆された。

結論:ARDS において、ADAMTS4 は肺血管内皮細胞に発現誘導され、その発現を抑制することで、グリコカリックスの障害と血管透過性の亢進を抑制できることが明らかとなった。これらの結果から、ADAMTS4 が ARDS の予測マーカーおよび治療標的となる可能性が示唆された。