

分担研究報告書

成人型ランゲルハンス細胞組織球症（肺病変を中心に）に関する研究
喫煙と BRAF-V600E の関連について

研究分担者 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

研究要旨

ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）は全年齢に発症する全身性の稀少疾患であり、かつ年齢によって病変の臓器分布が異なる。成人では肺病変が主体であるが、喫煙と BRAF-V600E の関連が示唆されている。我々は今回米国シンシナティ大学との共同研究で BRAF-V600E 変異マウスを用いて喫煙暴露実験を行い、肺 LCH 病変と喫煙および BRAF-V600E との関連を報告した。

A．研究目的

ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）は全年齢に発症する全身性の稀少疾患であり、かつ年齢によって病変の臓器分布が異なる。成人では喫煙の影響が示唆されるとともに 50% の患者で BRAF-V600E 変異がみとめられている。肺 LCH 病変と喫煙および BRAF-V600E との関連を明らかにする。米国シンシナティ大学との共同研究である。

B．研究方法

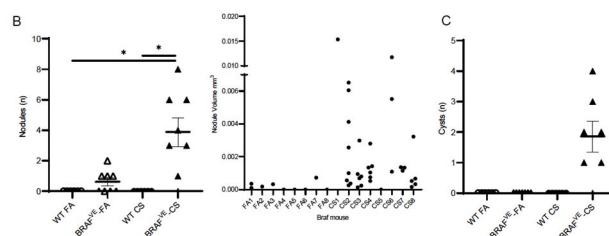
肺 LCH 病変と喫煙および BRAF-V600E との関連をあきらかにするために BRAF-V600E 変異マウスを用いて喫煙暴露実験を行った。

C57BL/6J, CD45.1, CD45.2 のマウスを用いて、CD11c-BRAFV600E マウスを作成した。マウスは、フィルターを通した空気（FA）と、4ヶ月間、一日4時間、週5日間、TE-10z 喫煙マシンを用いて、全身性の喫煙暴露（CS）を行った。FA と CS の病理像を検討した。

C. 結果

BRAF^{ve}-CS マウスで喫煙暴露させたマウスで LCH 様の肺の結節が認められた。フィルター空気を吸わせたマウス BRAF^{ve}-FA でもわずかに認められた。一方ワイルドマウス WT のフィルター空気 WT FA や、喫煙 WT CS では肺病変を認めなかった。また結節の容量も BRAF^{ve}-CS マウスで多く認められた。また肺の嚢胞の数も BRAF^{ve}-CS マウスで多く認められた（図1）。

図1 BRAF^{ve}-マウスを用いて非喫煙群（FA）喫煙群（CS）とそれ以外のモデルを作成。喫煙群 BRAF^{ve}-CS で嚢胞、結節を認めた。



（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平

成 29 年 2 月 28 日一部改正) は非該当。動物の指針に従った。

D. 考察と今後の展望

BRAFve-マウスへの喫煙負荷で LCH 様病変(結節と嚢胞)を認めた。肺病変に集積する細胞の解析、各種バイオマーカーの解析を行い、LCH 患者での発現を確認する。

E. 研究発表

- (1) Liu H, Osterburg AR, Flury J, Swank Z, McGraw DW, Gupta N, Wikenheiser-Brokamp KA, Kumar A, Tazi A, Inoue Y, Hirose M, McCormack FX, Borchers MT. MAPK mutations and cigarette smoke promote the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. JCI Insight. 2020 Feb 27;5(4). pii: 132048.
- (2) Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Akira M, Kitaichi M, Young LR, McCormack FX, Inoue Y. Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangioliomyomatosis. PLoS One. 2019 Feb 28;14(2):e0212776.
- (3) 巽浩一郎、井上義一. ランゲルハンス細胞組織球症(LCH). 呼吸器内科 . 35 (2) : 142-149, 2019

G. 知的財産権の出願・登録状況：該当なし

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし
3. その他：特記事項なし