

OSAS 患者の血圧に及ぼす nasal CPAP の影響に関する研究

研究分担者 赤 柴 恒 人

日本大学医学部睡眠学・呼吸器内科分野教授

研究要旨

OSAS が高血圧のリスクファクターであることは近年の研究で明らかとなっているが、喫煙も高血圧の発症に関与すると考えられる。また、喫煙は健常人を対象とした大規模研究で OSAS の発症に関与することが報告されているが、両者の関連は明らかではない。そこで、OSAS における、血圧と喫煙との関連、及び nasal CPAP 治療が血圧に及ぼす影響を検討することを目的とした。対象は日大板橋病院睡眠センター及び関連施設の要町病院を受診し、PSG 上 AHI > 20 を示して OSAS と診断され、nasal CPAP 治療を受けた男性 523 例である。喫煙歴により、非喫煙群、過去喫煙群、現喫煙群に分け、外来血圧を測定し比較検討した。さらに、3 か月間の nasal CPAP 治療後に血圧を再検査し CPAP の血圧に対する効果を検討した。

結果：対象は非喫煙者 190 例、過去喫煙者 153 例、現喫煙者 180 例で、年齢、BMI には差を認めなかったが、AHI は現喫煙群で 56.5 と非喫煙群の 50.5 に比し有意に高かった。現喫煙群の血圧は、非喫煙群、過去喫煙群に比し有意に高く、高血圧 (> 140/90 mmHg) の頻度も他群に比し有意に高かった。CPAP 治療後では、収縮期圧、拡張期圧とも有意な変化を認めなかったが、高血圧の有病率は治療後に有意に低下した。しかし、CPAP 治療後も現喫煙群では非喫煙群に比し血圧が有意に高かった。これらの結果から中等症以上の SAS 患者において、喫煙は SAS の増悪因子となりうるだけでなく、明らかな高血圧のリスクファクターであった。短期間の nasal CPAP 治療は高血圧の有病率を低下させたが、治療後も現喫煙群では、非喫煙群に比し有意に血圧が高く、さらなる改善には禁煙が必要と考えられた。

A. 研究目的

OSAS が高血圧のリスクファクターであることは近年の研究で明らかとなっているが、喫煙も高血圧の発症に関与すると考えられる。また、喫煙は健常人を対象とした大規模研究で OSAS の発症に関与することが報告されているが、両者の関連は明らかではない。そこで、OSAS における、血圧と喫煙との関連、及び nasal CPAP 治療が血圧に及ぼす影響を検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は日本大学板橋病院睡眠センターおよび要町病院で睡眠検査 (Polysomnography : PSG) を受け無呼吸低呼吸指数 (Apnea-hypopnea index : AHI) > 20 を示し nCPAP 治療を 3 か月間継続している 770 例である。うち 247 例はすでに高血圧治療が行なわれていたため除外し 523 例の治療歴がない例を研究対象とした。

PSG は、標準的な方法で行ない、脳波、眼電図、筋電図の他、口・鼻の流速、胸腹部の呼吸運

動、心電図、体位、パルスオキシメーターによる酸素飽和度 (SpO₂) を睡眠時に連続的に測定した。これらの結果から、AHI、覚醒指数 (arousal index)、平均酸素飽和度 (mean SpO₂)、最低酸素飽和度 (lowest SpO₂) を算出し、AHI > 20/時を nCPAP 治療の適応と診断した。詳細な喫煙歴の聴取を行い、喫煙歴なし群 (非喫煙群)、以前は喫煙していたが禁煙して3年以上継続している例は過去喫煙群、喫煙を継続している例を現喫煙群と3群に分類した。身長と体重を測定し body mass index (BMI) を算出し、安静座位で血圧を測定した。血圧は原則的に3回測定しその中間値を測定値とした。収縮期圧 140 mmHg、あるいは拡張期 90 mmHg 以上を高血圧と定義した。

nCPAP は再度の PSG 下に titration study を行なって AHI < 5、睡眠中の SpO₂ > 90% となるように最適圧を設定した。その最適圧で自宅では週に5日以上、毎晩4時間以上使用するように指導した。毎月の外来受診時に機器に内蔵されているカードでコンプライアンスをチェックした。同時に血圧を測定し、3か月間使用している時点で血圧に対する効果を判定した。

(倫理面への配慮)

被検者には本研究の意義について十分な説明を行ない同意を得た。

C. 研究結果

対象は 523 例 (男性 479 例、女性 44 例) で、平均年齢は 45.7 歳、BMI は 28.3 kg/m²、AHI は 53.0/h であった。初回時の血圧は収縮期圧 131.0 mmHg、拡張期圧 78.1 mmHg であった。

非喫煙群は 190 例、過去喫煙群は 153 例、現喫煙群は 180 例であった。年齢、BMI は 3 群間で有意な差はなかったが、AHI は現喫煙群が 56.6 と非喫煙群の 50.4 に比し有意に高値をしめした。

3 群間の血圧の比較では、収縮期圧に関しては、治療前の血圧は現喫煙者が 134.4 ± 15.4 mmHg と非喫煙者の 128.8 ± 15.8 mmHg、過去喫煙者の 129.9 ± 15.1 mmHg に比し有意に高値であった。

nCPAP 治療 3 か月後では、3 群とも血圧の有意な変化は認めなかった。しかし、3 か月の nCPAP 治療後においても現喫煙群の血圧は過去喫煙群、非喫煙群より有意に高値を示した。

拡張期圧に関しては、治療前の現喫煙群の血圧は 80.6 ± 110.7 mmHg と、過去喫煙群の 77.5 ± 11.8 mmHg、非喫煙群の 76.2 ± 11.7 mmHg に比し有意に高かった。nCPAP 治療後の血圧は有意な変化を認めなかった。収縮期圧と同様に拡張期圧でも、治療後においても現喫煙群の血圧は過去喫煙群、非喫煙群に比し有意に高かった。

nCPAP 治療前後の高血圧の有病率の変化を検討すると、治療前においては、現喫煙群の有病率は過去喫煙群、非喫煙群より有意に高かった。nCPAP 治療により高血圧の有病率は 3 群とも有意に低下した。しかし、治療後においても、現喫煙群の有病率は過去喫煙群、非喫煙群より有意に高かった。

D. 考察

本研究の結果でも喫煙の血圧に対する影響は明らかで現喫煙群では収縮期圧、拡張期圧とも現喫煙群が過去喫煙群、非喫煙群で有意に高いだけでなく、高血圧の有病率も有意に高かった。しかし、喫煙は一過性に血管を収縮させて血圧を上昇させることは明らかにされているが、慢性的な血圧上昇には議論があり、エビデンスとして喫煙が高血圧のリスクファクターとしてガイドラインには記載されていない。我々の成績は少なくとも OSAS 患者においては喫煙が高血圧発症のリスクファクターになりうると考えられた。

OSAS と喫煙との関係については、図 1 に示すように、現喫煙群が非喫煙群より AHI が有意に高く、重症例が喫煙者に多いことが示された。これまで、OSAS と喫煙との関係を検討した報告は少なく、PSG を測定しているのは 2 論文だけである。結論的には全く異なる成績が報告されており両者の関連は未だ結論は出ていないが、今回の成績はわずかではあるが、喫煙群で AHI が高く、

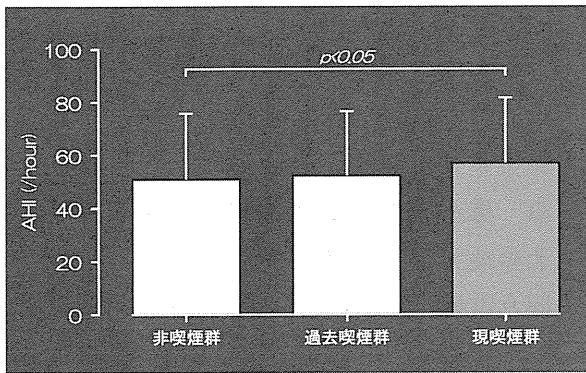


図 1. 3 群間の AHI の比較

年齢, BMI は同様のことから, SAS と喫煙との関連が示唆された。

血圧に対する nCPAP 治療の有効性はこれまでのいくつかの研究で示されているが, 特に, 効果のない低圧の CPAP (sham CPAP) を用いた Randomized controlled trial (RCT) により明らかとなった。本研究では, nCPAP 治療は収縮期, 拡張期とも血圧の値には影響を及ぼさなかったが, 高血圧の有病率を有意に低下させている。これは, nCPAP は正常血圧には大きな影響を及ぼさないが, 高血圧患者に対しては血圧を是正する方向に働くためかもしれない。喫煙群, 過去喫煙群, 現喫煙群ともに治療後に高血圧の頻度が有意に低下しており, nCPAP 治療の高血圧に対する効果が確認された。しかし, 治療後においても, 現喫煙群は過去喫煙群, 非喫煙群に比し高血圧の有病率が有意に高く, OSAS の治療だけでは高血圧を完全に是正できないと考えられた。高血圧を伴う OSAS 患者では OSAS の治療だけではなく, 禁煙など生活習慣の指導も重要であると考えられた。

E. 結 論

- 1) 喫煙群は過去喫煙群, 非喫煙群より OSAS が重症であり, 喫煙が OSAS のリスクとなりうることが示唆された。
- 2) 現喫煙群の血圧は過去喫煙群, 非喫煙群に比し有意に高く, 喫煙は明らかな高血圧のリスクファクターであった。

- 3) nCPAP 治療は血圧には影響を及ぼさなかったが, 高血圧の有病率を低下させた。しかし, 治療後も現喫煙群は高血圧の有病率が高く, さらなる治療として禁煙が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 赤柴恒人：ここに注目！知っているようで知らない疾患のトリセツ (file011) 睡眠時無呼吸症候群. Credentials, 29:14-15, 2011
2. 赤柴恒人：【「眠れない」を解決する 睡眠障害にまつわる身近な疑問から各症候まで徹底解説！】 治療 睡眠時無呼吸症候群 (SAS). 治療, 93(2):249-254, 2011
3. 赤柴恒人：COPD 肺の生活習慣病. 練馬区医師会だより, 515:5-11, 2011
4. 赤柴恒人：呼吸器診療におけるリスクマネジメント・ピットフォール 簡易型無呼吸モニター. 呼吸, 30(4):383-388, 2011
5. 赤柴恒人：医学と医療の最前線 睡眠時無呼吸 最近のアプローチ. 日本内科学会雑誌, 100(5):1394-1400, 2011
6. 赤柴恒人：【睡眠呼吸障害の克服 内科医が知っておきたい病態・症状・関連疾患】 睡眠呼吸障害の臨床症状, 検査および診断 睡眠呼吸障害を疑う臨床症状, 所見と検査順序. Medicina, 48(6):966-969, 2011
7. 赤柴恒人：【生活習慣と呼吸器疾患】睡眠時無呼吸と生活習慣. 呼吸と循環, 59(8):789-794, 2011
8. 赤柴恒人：【睡眠呼吸障害と全身性疾患】睡眠呼吸障害の定義と疫学. 総合臨床, 60(8):1642-1646, 2011
9. 赤柴恒人：呼吸器疾患の 70 年を振り返る 日本胸部臨床とともに (第 9 回) 睡眠時無呼吸症候群. 日本胸部臨床, 70(9):941-949,

2011

10. 赤柴恒人：【COPD - 生命予後の改善を目指して -】 COPD の診断・検査法 運動負荷検査, 呼吸筋機能検査. 日本臨床, 69(10): 1806-1813, 2011
11. 赤柴恒人：睡眠時無呼吸が AHI で定義される理由 (Q&A). 日本医事新報, 4565:52-53, 2011
12. 赤柴恒人：呼吸器疾患の 70 年を振り返る 日本胸部臨床とともに (第 9 回) 睡眠時無呼吸症候群. 日本胸部臨床, 70(9):941-949, 2011

2. 学会発表

国際学会

1. Furihata R, Uchiyama M, Takahashi S, Konno C, Suzuki M, Osaki K, Konno M, Kaneita Y, Ohida T, Akahoshi T, Hashimoto 2 problems and perceived health status: A Japanese nationwide general population survey. World sleep 2011. Kyoto, 2011.10
2. Uematsu A, Akashiba T, Akahoshi T, Nagaoka K, Okamoto N, Ige K, Kohzu Y, Kiyofuji K, Katsura K, Yoshizawa T, Hashimoto S: Associations between OSA and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). World sleep 2011. Kyoto, 2011.10

国内学会

1. 永岡賢一, 吉澤孝之, 植松昭仁, 赤星俊樹, 神津 悠, 吉澤明孝, 権寧 博, 赤柴恒人, 橋本 修: 禁煙 OSAS 患者における高血圧と喫煙の関連について. (ミニシンポジウム: 喫煙). 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2011.4
2. 赤柴恒人: 睡眠時無呼吸症候群. 第 21 回気管食道科学会専門医大会, 大阪, 2011.2
3. 赤柴恒人: 慢性閉塞性肺疾患の病態と治療. 豊島区内科医会講演会, 東京, 2011.3
4. 赤柴恒人: 睡眠時無呼吸症候群? 眠っている時に呼吸が止まる (市民公開講座). 城北

睡眠障害研究会, 東京, 2011.5

5. 赤柴恒人: 睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病. 第 7 回関西 SDB 研究会. 大阪, 2011.6
6. 赤柴恒人: 睡眠呼吸障害の診断と治療の進歩. 第 53 回生涯教育講演会 (日本内科学会北陸地方会). 福井, 2011.6
7. 岡本直樹, 植松昭仁, 永岡賢一, 伊藝孔明, 赤星俊樹, 赤柴恒人, 高橋典明, 橋本 修: 長期 CPAP 症例におけるコンプライアンスと問題点の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2011.4
8. 桑原 徹, 廣安一彦, 赤柴恒人, 山口 晃: 経口抗癌剤にて重度の Hand-Foot Syndrome を生じた 2 例. 第 35 回日本頭頸部癌学会, 愛知, 2011.6
9. 瀬在 明, 赤星俊樹, 秦 光賢, 吉武 勇, 宇野澤聡, 和久井真司, 木村 玄, 畑 博明, 塩野元美, 赤柴恒人, 高山忠輝, 平山篤志, 内山 真, 関野久邦: 睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク 心臓手術患者と睡眠呼吸障害. 第 59 回日本心臓病学会学術集会 6(S): 146, 2011.8
10. 永岡賢一, 植松昭仁, 吉澤孝之, 赤星俊樹, 柴崎佳奈, 清藤晃司, 岡本直樹, 伊藝孔明, 神津 悠, 吉澤明孝, 権寧 博, 赤柴恒人, 橋本修: 閉塞型市民時無呼吸症候群 (OSAS) 患者の血圧に及ぼす喫煙と nasal-CPAP の影響. 第 36 回睡眠学会定期学術集会, 京都, 2011.10
11. 降籬隆二, 今野千聖, 鈴木正泰, 大寄公一, 高橋 栄, 内山 真, 兼板佳孝, 大井田隆, 赤星俊樹, 赤柴恒人: 健康管に対する不眠の影響の検討. 第 107 回日本精神神経学会学術集会, 東京, 2011.10
12. 岡本直樹, 植松昭仁, 永岡賢一, 伊藝孔明, 清藤晃司, 赤星俊樹, 桂 一仁, 赤柴恒人, 橋本 修: CPAP 庄栄におけるアドヒアランスとその要因の検討. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 松本, 2011.11

13. 橋田洋史, 柴崎佳奈, 伊藤勇輝, 本間美香, 伊藤明芳, 堀口利矢子, 石黒俊彦, 吉澤孝之, 赤柴恒人, 橋本 修: n-CPAP 療法のコンプライアンスに関する検討. 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 松本, 2011.11
14. 吉澤明孝, 吉澤孝之, 古市祥子, 岩城 基, 行田泰明, 平井菜穂子, 細川芳文, 赤星俊樹, 赤柴恒人, 橋本 修: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の周術期管理 - 頸椎後縦靭帯骨化症

の 3 手術例 - . 第 20 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 松本, 2011.11

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. その他
なし

COPD 合併肺癌

研究分担者 別 役 智 子

慶應義塾大学医学部呼吸器内科教授

研究協力者 田中希宇人¹，浅野浩一郎²

慶應義塾大学医学部呼吸器内科助教¹，慶應義塾大学医学部呼吸器内科准教授²

研究要旨

COPD の悪性腫瘍の合併率は過去の報告では約 6-18%と推定されているが，その中でも COPD の死因は 5-38%が肺癌とされており，合併症の中でも重要と考える。また，1 秒量の減少が大きいほど肺癌のリスクが高いこと，喫煙期間が長いほど肺癌のリスクが高いことが分かっており，COPD と肺癌の関連性が指摘されている。

しかしいくつかの研究で肺気腫が喫煙歴や閉塞性換気障害とは独立した肺癌のリスクと報告されているが，肺気腫と特定の肺癌の組織型の関係は明らかにされていない。また，閉塞性換気障害の進行とともに肺癌のリスクが上がるという報告があるかわら，閉塞性換気障害の軽度な患者群の方が肺癌のリスクが高かったとの報告もある。

そこで今回，我々は COPD に合併した肺癌の臨床像を検討するために，当院に通院する COPD 患者から肺癌の既往や発生を抽出し，その関連性を患者背景，臨床症状，肺機能，気腫化の面からレトロスペクティブに評価した。

A. 研究目的

COPD 患者に合併した肺癌の臨床像を検討する。

B. 研究方法

COPD 症例として，2006 年から 2009 年に当院で肺機能検査を実施した 20, 220 例から，

- ①呼吸器内科に通院
- ②40 歳以上
- ③喫煙歴がある
- ④1 秒率 70% 未満
- ⑤1 秒量が予測値の 80% 未満

と①から⑤の基準を満たす 550 例を抽出した。そ

の中から肺癌の既往，あるいは観察期間中に肺癌発症した症例 71 例を COPD 合併肺癌症例として検討した。

調査項目としては肺癌発症年齢，性別，初診時の症状(喀痰，咳嗽の有無，MRC 息切れスケール)，喫煙歴と肺機能検査を検討した。初診時の症状はカルテの記載から抽出した。また肺癌の発症部位，組織型，肺癌病期についてもカルテ記載，CT 画像，CT レポート，手術記事からできる限り抽出した。

また CT 画像を解析するために，2006 年から 2011 年までの COPD 合併肺癌症例で CT 画像の残存している 91 例に対して，肺癌発症時の CT 画像を検討した。

気腫化については COPD ガイドラインの Goddard

分類に基づいて各肺野についてスコアリングを行った。

(倫理面への配慮)

データベースにおける各患者はナンバリングされ、解析しているデータから個人は識別不可能となっている。同施設の常時施錠されている部屋内にデータは保存する。カルテは中央閲覧室でのみ閲覧が可能であり、データの収集も同室で行う。データ管理は慶應義塾大学医学部呼吸器内科研究室内の常時施錠された部屋で管理し、個人情報漏洩防止に必要な安全対策を講じる。本研究は研究対象者に対する侵襲的な検査や処置はなく、レトロスペクティブな研究デザインとなっている。

C. 研究結果

COPD 患者 550 症例のうち男性が 86%，平均年齢は 68.7 ± 9.9 歳 (40-92 歳) であり，うち 71 例で肺癌の合併がみられた。組織型の内訳は非小細胞肺癌 55 例 (腺癌 37 例，扁平上皮癌 11 例，大細胞癌 3 例，NSCLC-NOS 4 例)，小細胞癌 11 例であり，診断時の肺癌病期は I A 期 16 例，I B 期 9 例，II 期 3 例，III A 期 6 例，III B 期 13 例，IV 期 16 例であった。この組織型と肺癌病期の内訳は当院呼吸器内科に通院する肺癌患者の割合とほぼ同等であることが分かった。

年齢，性別，慢性気管支炎症状 (咳嗽，喀痰) や息切れの程度 (MRC 息切れスケール) と肺癌の発症頻度に差は認められなかった。また，COPD 病期 (閉塞性換気障害の程度) と肺癌発症は関係を認めなかった (chi square test, $P=0.60$) が，肺癌の発症した人は有意に気腫化のスコアが高い (Mann Whitney's U test, $p<0.05$) ことが分かった。

2006 年から 2011 年における 91 例の COPD 合併肺癌症例の画像の解析では発生母地から以下の 5 つの画像パターンに分けて検討した。

- ① Central bronchus (central) : 第 3 分岐気管支周囲までに発生
- ② Pericyclic lesion (pericyclic) : 既存の cyst 周囲に発生

③ Severe emphysema (emphysema) : 周囲が grade 2 以上の気腫化病変

④ Fibrosis (fibrosis) : 周囲が線維化病変

⑤ Unclassified : その他

の 5 種類の画像パターンに分類した。

その結果，「pericyclic」と「emphysema」では気腫化は同程度であったが，「pericyclic」が平均年齢 62.1 歳，「emphysema」が 75.1 歳と有意に若くに肺癌を発症することが分かった。(One way ANOVA, $p<0.01$)

また，「emphysema」や「fibrosis」では末梢発生の癌と考えられるのにも関わらず扁平上皮癌や小細胞癌などの非腺癌が過半数を占めているのに対し，同程度の気腫化である「pericyclic」では腺癌が多いことが分かった。

「central」では中枢型を反映して扁平上皮癌と小細胞癌が 7 割近くを占め，逆に「unclassified」では一般的な末梢型を反映して腺癌が 7 割以上を占める結果となった。

D. 考察

肺癌は現在，本邦での死亡原因の第 1 位となっている。肺癌に対する治療は手術，放射線療法，化学療法が一般的であるが，手術を行える可能性がある I，II 期の症例は当院での検討でも約 3 割程度にとどまっている。肺癌と COPD との関連は過去の報告では気腫化や閉塞性換気障害の程度が強くなるにつれ肺癌のリスクが高いとされていたが，本研究では気腫化との関連は認められなかったが，COPD 病期との関連性は認められなかった。現在，1 秒量が予測値の 80% 未満の COPD 病期の中等度から高度の症例での検討にとどまっているが，COPD 病期の軽度の症例での検討も行う必要がある。

肺癌発生母地による画像パターン分類は過去に大きな報告がない。今後前向きに COPD 症例を検討することで，画像パターンから組織型を類推したり経過観察の方法の個別化が可能になったりする可能性がある。また，線維化や気腫化の中か

ら発生する肺癌の発症パターンを分子組織学的に分類することができる可能性がある。

E. 結 論

肺癌発症では年齢, 性別, 慢性気管支炎症状 (喀痰, 咳嗽) や息切れの程度とは無関係であった。また, 肺癌発症は COPD の重症度 (閉塞性換気障害の程度) とは無関係であったが, 気腫化の程度との関連がみられた。

発症母地による画像パターン分類では気腫化病変や線維化病変では非腺癌が多いのに対し, cyst 周囲に発生する癌では若年の腺癌が多いことが判明した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

国際学会

なし

国内学会

1. 田中希宇人, 浅野浩一郎, 加畑宏樹, 上石修史, 宮田 純, 鈴木雄介, 福永興壺, 猶木克彦, 副島研造, 佐山宏一, 別役智子: COPD 合併肺癌の検討. 第 52 回日本肺癌学会総会, 大阪, 2011.11

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

呼吸不全に関する基礎研究：COPD を中心に

研究分担者 長 瀬 隆 英

東京大学大学院医学系研究科教授

研究協力者 石井 聡¹, 幸山 正², 三谷 明久³

秋田大学大学院医学系研究科教授¹, 東京大学大学院医学系研究科講師²

東京大学医学部附属病院³

研究要旨

COPD, 特発性間質性肺炎, 気管支喘息などは, 呼吸不全を呈する呼吸器疾患であり, 治療の困難さや発症頻度から, 社会的にも極めて重大な疾患群である。これらの疾患の病態機序・治療標的は未だに不明であるため, 画期的な新治療法の開発が急務とされている。本研究では, COPD を中心として発生工学を駆使した基礎研究を遂行することにより, 呼吸不全を呈する難治性肺疾患の病態解明, 治療標的の同定, および新治療法の開発を目指す。その結果, 以下の新知見が得られた。

1) 脂質性メディエーターに着目し, 炎症性肺疾患発症との関連を探索した。

2) 肺の発生・機能への関与が示唆されている新規転写コアクチベーター TAZ に着目し, 炎症性肺疾患発症との関連を探索した。

3) 炎症性肺疾患研究の新たなアプローチとして, 人工的肺・気管支モデルの開発を試み, モデルを確立した。

その結果, 各々のメディエーターが, 肺疾患病態に重要な役割を呈している可能性が示された。本知見は, 呼吸不全を呈する難治性の呼吸器系疾患に対する新しい治療薬・治療法開発の実現化に寄与することが期待される。

A. 研究目的

COPD, 特発性間質性肺炎, 気管支喘息などは, 呼吸不全を呈する呼吸器疾患であり, 治療の困難さや発症頻度から, 社会的にも極めて重大な疾患群である。これらの疾患の病態機序・治療標的は未だに不明であるため, 画期的な新治療法の開発が急務とされている。本研究では, COPD を中心として, 発生工学を駆使した基礎研究を遂行することにより, 呼吸不全を呈する難治性肺疾患の病態解明, 治療標的の同定, および新治療法の開発

を目指す。

発生工学を駆使した基礎研究：

COPD, 特発性間質性肺炎, 気管支喘息などは, 呼吸不全を呈する呼吸器疾患である。これらの肺疾患発症に関しては, 種々の化学物質が複雑に関与していると考えられ, $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-8$ 等のサイトカインなどが関与している可能性が報告されている。しかし, サイトカイン以外のメディエーターとの関連については, 十分な検討がなされていない。また, 治療の標的が不明確であるため, 有効な治療法, 治療薬も存在せず, 画期的な

新治療法の開発が急務とされている。本研究では、近年、その生理学的意義が注目されている脂質性メディエーター、さらに発生への関与が示唆されている転写コアクチベーター TAZ に着目し、炎症性肺疾患発症との関連を発生工学的手法を駆使して探索する。

脂質性メディエーター：

本研究では、発生工学的手法を応用し、脂質性メディエーターの炎症性肺疾患発症機序における重要性について検討する。特に、COPD、特発性間質性肺炎、気管支喘息などにおける、PAF およびエイコサノイド関連遺伝子の意義を明らかにする。

脂質性メディエーターであるプロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンなどはエイコサノイドと総称され、アラキドン酸を起点とする代謝経路の代謝産物である。アラキドン酸は、炭素数 20 よりなる構造をもち、生体ではリン脂質から細胞質型ホスホリパーゼ A₂ (cytosolic phospholipase A₂, cPLA₂) によって切り出される。この際に、同時にリゾ PAF (lyso-PAF) が生成され、リゾ PAF から血小板活性化因子 (platelet-activating factor, PAF) が作られる。アラキドン酸は、図 1 に示すように、アラキドン酸カスケードと呼ばれる代謝経路を経て様々なエイコサノイドを生成する。その 2 つの大きな経路が、シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase, COX) 系および、5-リポキシゲナーゼ (5-lipoxygenase, 5-LO) 系である。プ

ロスタグランジン、トロンボキサンはシクロオキシゲナーゼ系の代謝物であり、ロイコトリエンは 5-リポキシゲナーゼ系の代謝物である。

アラキドン酸カスケードの代謝産物であるエイコサノイドは、ごく微量で多彩な生理活性作用を呈するのが特徴である。呼吸器系においても、エイコサノイドは極めて重要な生理的意義を有することが示唆されている。例えば気管支喘息は、気道平滑筋収縮、血管透過性亢進、血管拡張等による気管支収縮を主体とする病態であり、種々の化学物質が複雑に関与していると考えられるが、近年、特にトロンボキサン、ロイコトリエンなどのエイコサノイドが重要な発症因子とされ、有効な治療標的となりつつある。

特にロイコトリエン (LT) 系は、好中球遊走因子としての LTB₄ 受容体 (BLT1, BLT2 の 2 種類) や、炎症・免疫関連疾患に関わることが想定されている CysLT 受容体 (CysLT1-R, CysLT2-R, の 2 種類) が発見され (*Nature*, 1997, 1999), 現在、本グループが遺伝子改変マウスを作成中である。

本研究では、発生工学的手法を応用し、脂質性メディエーターの高齢者肺疾患発症機序における意義を明らかにし、治療薬の開発および実用化を目指す。

転写コアクチベーター TAZ：

転写コアクチベーター TAZ (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif) は、14-3-3 protein をはじめとする、PDZ domain を持つ転写因子と結合しその活性を制御する分子として同定・報告されたものである (*EMBO J* 19: 6778-91, 2000)。TAZ は、WW domain を有しており、PPXY モチーフと結合することにより、転写コアクチベーターとしての機能を発現する。

また最新の研究により、転写コアクチベーター TAZ が、TTF-1 (thyroid transcription factor-1) や Pax3 と協調的に働くことにより、発生に大きく関わるということが明らかにされつつある (*J Biol Chem* 279: 17384-90, 2004) (*Biochem Biophys Res Commun* 339: 53-9, 2006)。

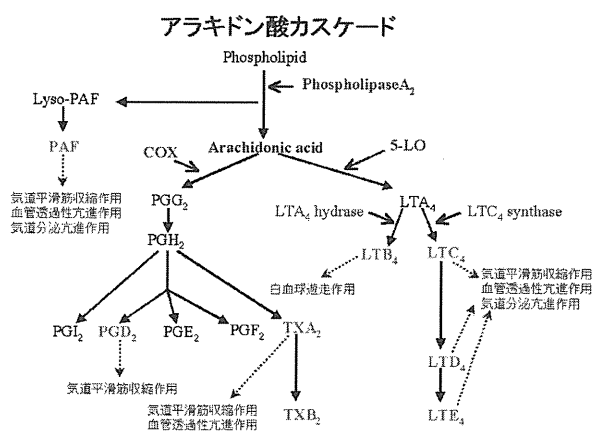


図 1. アラキドン酸カスケードの模式図

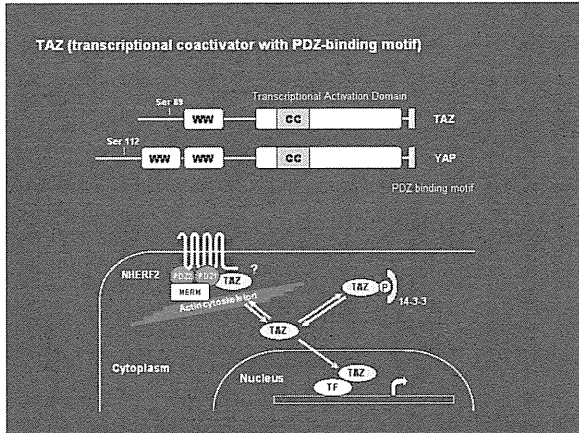


図 2. 転写コアクチベーター TAZ は、WW domain を有し、PPXY モチーフと結合して機能を発現する。

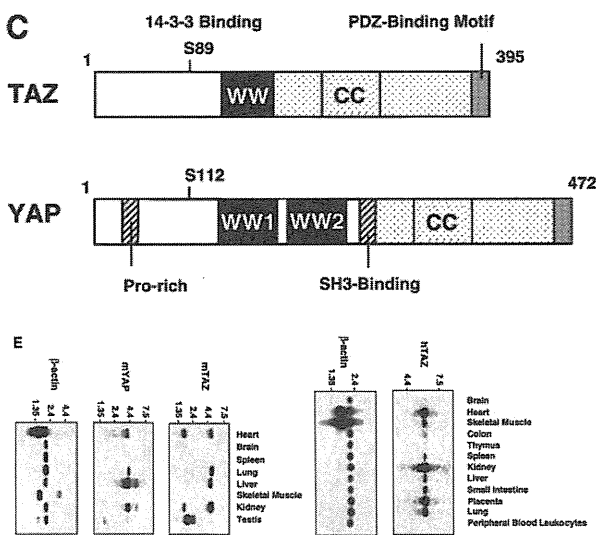


図 3. 転写コアクチベーター TAZ は、Yes-associated protein (YAP) とホモロジーを有する。また、肺にも強く発現している (EMBO J 19 : 6778 -91, 2000)。

また、神経管、神経堤、骨格筋などの発生に重要な役割を持つ Pax3 と協調的に働く因子を探す目的で、酵母 Two hybrid 法により Pax3 に結合する分子をスクリーニングした結果、TAZ タンパクが同定されている。さらに in vitro アッセイの結果、Pax3-TAZ の結合には、Pax3 C 末端側の PPXY モチーフ及び TAZ N 末端側の WW domain が深く関わっていることが示された。TAZ の発現を in situ hybridization で調べると、胎生 10.5 日マウス胚において神経管内側、鰓丘の外胚葉性間葉、体節で発現が見られており、TAZ は Pax3 な

どの転写因子と相互作用して形態形成に関わっている可能性が考えられる。転写コアクチベーター TAZ は、発見当初より、腎臓および肺において強く発現していることが報告されている。本研究では、転写コアクチベーター TAZ の遺伝子改変マウスを作成し、呼吸器系における病態生理学的意義および呼吸器疾患発症への関与の可能性を検討する。

In vitro 気道リモデリング:

COPD の病変は、末梢気道および間質における炎症が主因と想定されている。

その炎症進展の機序は、喫煙など外的刺激物質の関与により炎症細胞と生理活性物質が相互反応を繰り返す炎症カスケードであると考えられる。しかしながら COPD 発症の分子機構については未だ解明されていない。今回我々は、COPD の病変を、「異常な線維化による臓器障害」という視点からアプローチすることを試みる。COPD は、肺胞壁・間質における弾性組織の不可逆的な変性・減少を特徴とするが、これは末梢気道および間質における炎症・線維化異常が極まった状態である可能性がある。一方、逆方向の線維化異常の場合は、肺線維症へと向かうものである。

近年、COPD、間質性肺炎、気管支喘息などは、いずれも免疫・炎症を主体とする病態であると想定されている。これらの免疫・炎症性肺疾患発症に関しては、種々の化学物質が複雑に関与し

炎症・異常線維化と呼吸器疾患

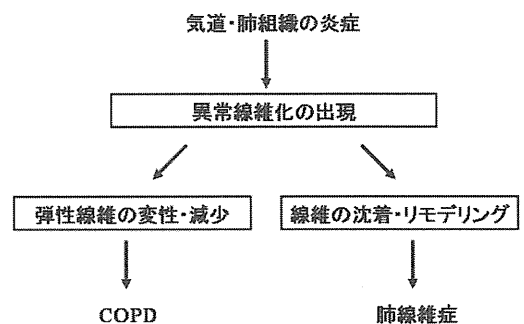


図 4. COPD 病変を、「異常な線維化による臓器障害」として捉える

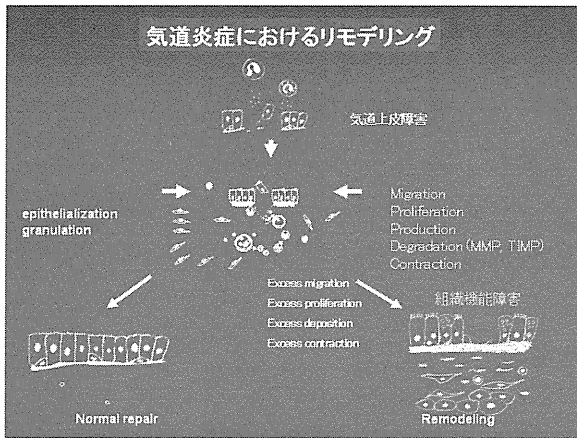


図 5. 想定される気道リモデリングの機序

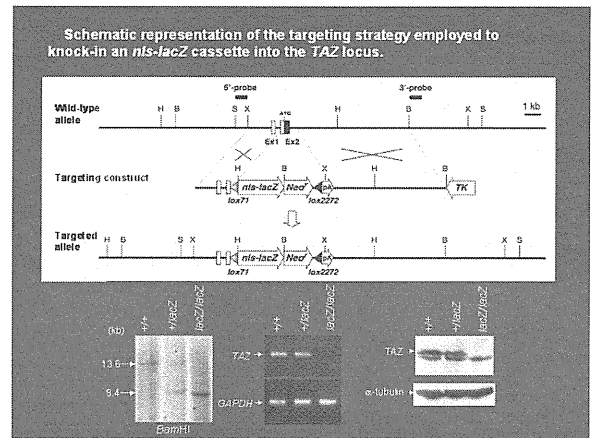


図 6. TAZ ノックアウトマウスを作成

ていると考えられる。今回、我々は、その機序を解明する手法の一端として、In vitro 気道リモデリング解析法を開発・応用した。これは、1種類の蛋白質と1種類の細胞系よりなる、究極に単純化された人工的肺・気管支モデルであり、Gel contraction 法と呼ばれる。

B. 研究方法

<CysLT2 受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成>

LTC₄/D₄/E₄などcysteinyllTの受容体(CysLT1-R, CysLT2-R)は肺・気管支に豊富に存在し、気管支喘息を含めた呼吸器疾患発症への関与が示唆される。特に、CysLT2-Rは大きく注目されているが、その機能は未だに解明されていない。本研究では、このCysLT2-Rを標的としたKO, Tgマウスの新規作成にも着手する。これらのマウスを用いて、脂質性メディエーターと炎症性肺疾患との関連について評価・検討を加える。

<転写コアクチベーター TAZ ノックアウトマウスの作成と解析>

転写コアクチベーター TAZ の遺伝子改変マウスを作成し、呼吸器系における病態生理学的意義および呼吸器疾患発症への関与の可能性を探索した。まず、TAZ ノックアウトマウスの作成を行い、次にその解析に着手した。

In vitro 気道リモデリング：

<Gel contraction 法>

Type I collagen 作成：Rat の Tail から腱を摘出し腱鞘、その他の結合組織を注意深く取り除いた後、0.9% NaCl 10 mM Tris pH 7.5, 50%Ethanol, 75% Ethanol, 95%Ethanol で洗浄する。6 mM HCl 300 ~ 400 ml 4℃で一昼夜StaringすることによりType I collagen を抽出する。Sodium dodecyl sulfate (SDS)-PAGE で type I collagen 以外の蛋白が混入していないことを確認する。collagen 濃度はそれぞれの lot から乾燥重量を測定して求めた。

<3 次元的培養：>

抽出した Type I collagen を 4 倍濃度の DMEM と蒸留水とで生理的浸透圧に調整する。最終 collagen 濃度を 0.75 mg/ml に調節後 3 X 10⁵ cells/ml 細胞濃度でゲル内に線維芽細胞を加える。24 well プレートで 0.5ml/well になるようゲルを入れ 20 分でゲル化させる。固まったゲルの周囲を plate 壁から切り離し、各種試薬が添加された 6 cm dish (5 ml DMEM) 内に浮遊させる。

<収縮能測定：>

上記方法により線維芽細胞は Type I collagen 内で 3 次元的に培養される。そして線維芽細胞はこのゲルのなかでその収縮能によりゲルを引っ張る。その収縮能はゲルのサイズを計測することにより求めることができる。変化するゲルのサイズは CD カメラでコンピューターに取り込み計測する。

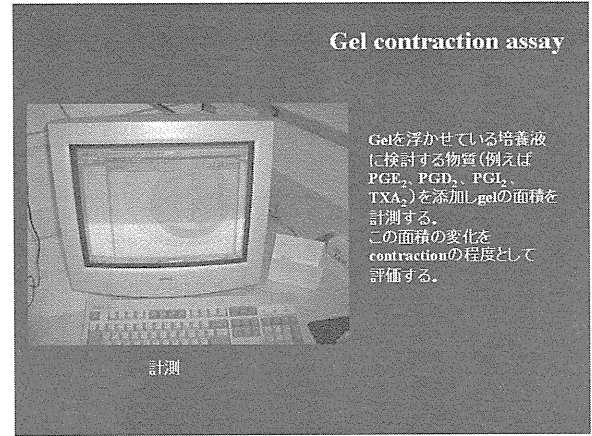
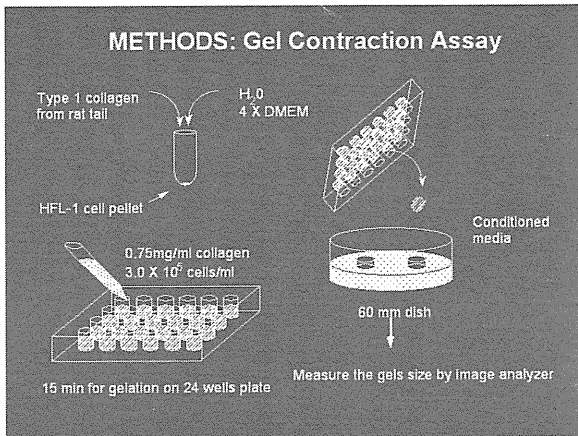


図 8. Gel contraction 法を用いた計測。変化するゲルのサイズを CD カメラでコンピュータに取り込み計測。

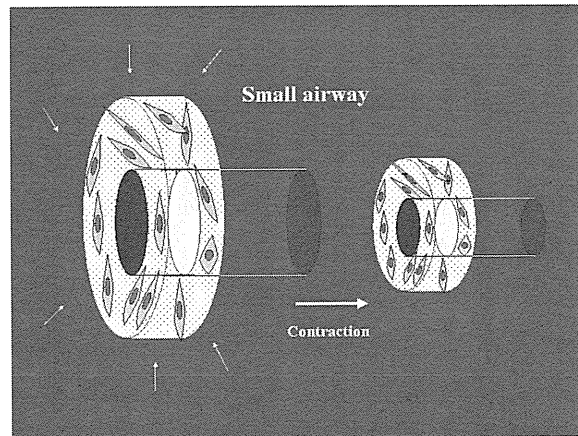
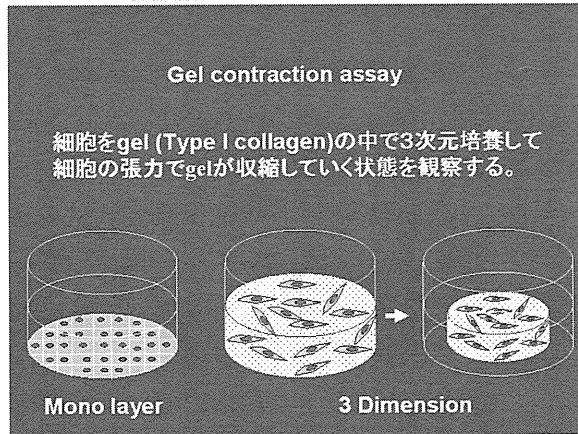
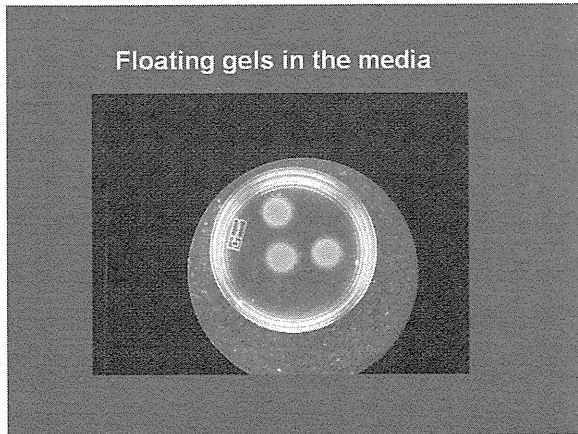


図 7. Gel contraction 法。線維芽細胞は Type I collagen 内で 3 次元的に培養される。

(倫理面への配慮)

本研究では、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究における危険の排除、説明と理解 (インフォームドコンセント) について、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) に基づき、研究を進める。

本研究で行う予定の遺伝子組換え実験は、平成 16 年 9 月 10 日の東京大学医学部組換え DNA 実験安全委員会において承認を受けた生化学分子生物学・細胞情報学講座「脂質メディエーター受容体、合成酵素遺伝子欠損マウスならびにタンパク質過剰発現細胞を用いた脂質メディエーター機能の解明、セマフォリン遺伝子欠損マウスを用いた嗅覚神経回路形成機構の解明」に含まれており、適切な拡散防止措置がとられる。

C. 研究結果

<CysLT2 受容体遺伝子ノックアウトマウスの作成>

キメラマウスの中で、germ line にノックアウト DNA コンストラクトが移行したのを選び、ヘテロ接合体を得た (図 4)。このヘテロ接合体からさらにホモ接合体ノックアウトマウスが得られた。ホモ接合体 CysLT2-R ノックアウトマウスは、胎内死亡および周産期死亡を呈さず、生育も野生

Targeted Disruption of Mouse CysLT₂ Gene in C57BL/6 ES Cells

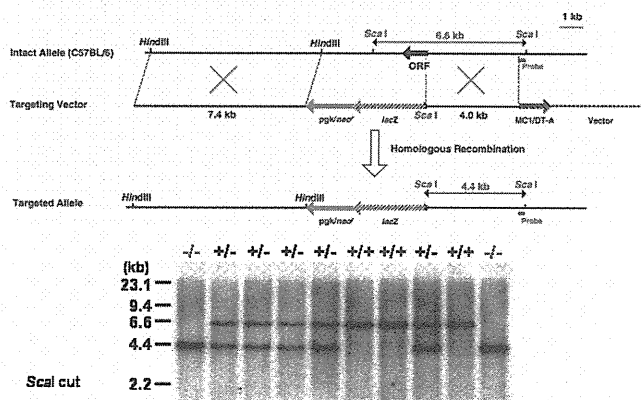


図 9. CysLT₂ 受容体ノックアウトマウスの作成

型マウスと差異を認めていない。

<転写コアクチベーター TAZ ノックアウトマウスの作成と解析>

転写コアクチベーター TAZ ノックアウトマウスの作成に着手した。キメラマウスの中で, germ line にノックアウト DNA コンストラクトが移行したのを選び, ヘテロ接合体を得た。このヘテロ接合体からさらにホモ接合体 TAZ ノックアウトマウスが得られた。なお外表所見上では重大な奇形を生じていないが, 9ヶ月令 TAZ ノックアウトマウス個体の肺の組織標本において, 肺胞の異常が示された。

次に, 胎生期から成体までの, 野生型マウスと

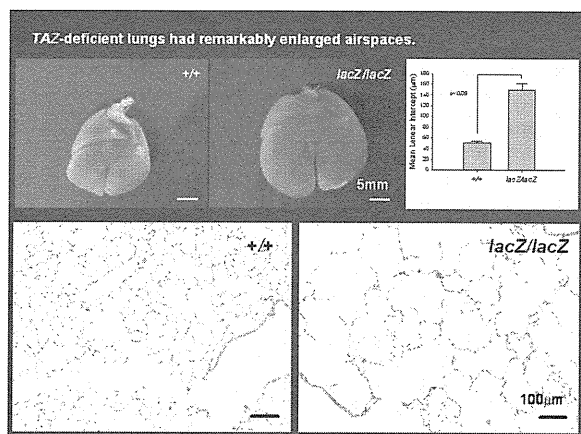


図 10. 野生型マウスと, TAZ ノックアウトマウスの肺組織所見

TAZ ノックアウトマウスの肺組織所見を検討した。その結果, TAZ ノックアウトマウスの肺は, 胎生期においては, ほぼ正常の発育であるが, 生後5日以降には気腔の拡張が認められ, その後, 気腔の拡張が増大していた。

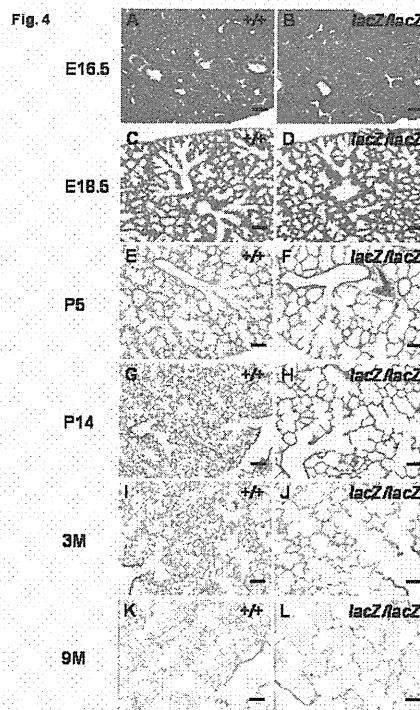


図 11. 野生型マウスと TAZ ノックアウトマウスの肺組織所見 (胎生期から成体まで)

In vitro 気道リモデリング:

Gel contraction 法の開発がなされ, 再現性の確認がなされた。

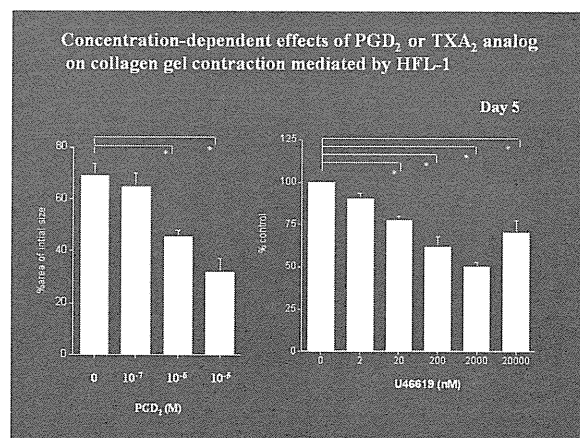


図 12. Gel contraction 法を用いた実験例。Agonist により, Gel モデルが収縮している。

D. 考 察

呼吸不全を呈する炎症性肺疾患は、社会的に極めて重大な疾患となっている。特に、COPD、特発性間質性肺炎は、難治性において他に類をみない程、重篤な疾患であり、治療薬の開発が切実に待たれている。肺炎や気管支喘息は、世界的にも発症頻度、死亡率が増大しつつあり、画期的な治療薬の開発が期待されている。これら炎症性呼吸器疾患の発症分子機構は、極めて複雑であり、より一層の研究が必要である。

COPD は、高齢者における重要な炎症性呼吸器疾患であり、その発症には喫煙など外的刺激物質の関与が想定されている。しかしながら、COPD の発症機序については未解明の部分が多く、その解明には関連遺伝子の探索を含めた研究が必須と考えられる。一方、近年、遺伝子改変マウスが次々と開発されており、疾患関連遺伝子の解明に有用であることが報告されている。

また、呼吸器系において、正常の肺・気管支では、線維芽細胞は炎症後の創部へと遊走し、コラーゲンなどの細胞外器質を産生し欠損部をうめる。さらに創傷治癒の終盤には創部を収縮させて創傷治癒を完成させる。しかし、この過程に異常が生じた場合は組織修復はうまくいかず、機能障害を引き起こす。とくに末梢気道周囲で過度の収縮が生じた場合は気流制限を引き起こし COPD や気管支喘息の増悪に関与する。今回開発に着手した *in vitro* 気道リモデリング系は、末梢気道周囲において増加した線維芽細胞とコラーゲンが作り出す収縮について検討できるモデルであると考えられる。

今日まで、COPD の病態を理解するためには呼吸生理学的アプローチが必須であり、その成果は GOLD ガイドラインの作成という形で結実している。一方、まさしく GOLD ガイドラインにあるように、COPD 発症分子機構の解明のためには、多様な学問領域を結集・統合したアプローチを必

要とするであろう。

本研究の成果により、脂質性メディエーター、転写コアクチベーター TAZ などをはじめとして、炎症抑制治療の標的を明確にした場合、有効な治療法・治療薬の開発および実用化は近いことが期待される。

E. 結 論

発生工学的手法を用いたアプローチは、難治性炎症性肺疾患の病態解明および未知の遺伝子機能解析において新しい視点を提供する独創的なものであり、本研究の成果は呼吸不全を呈する肺疾患治療の展開に重要な寄与をなすものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kage H, Sugimoto K, Sano A, Kitagawa H, Nagase T, Ohishi N, Takai D: Suppression of transforming growth factor $\beta 1$ in lung alveolar epithelium-decells using adeno-associated virus type 2/5 vectors to carry short hairpin RNA. *Exp Lung Res* 2011; 37: 175–185
2. Kamitani S, Yamauchi Y, Kawasaki S, Takami K, Takizawa H, Nagase T, Kohyama T: Simultaneous stimulation with TGF- $\beta 1$ -and TNF- α induces epithelial mesenchymal transition in bronchial epithelial cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155: 119–128
3. Yanagida K, Ishii S: Non-Edg family LPA receptors: the cutting edge of LPA research. (Invited Review) *J Biochem* 2011; 150, 223–232

2. 学会発表

1. Molecular mechanisms underlying respiratory

diseases. The 16th APSR Meeting, Shanghai. (発表者：長瀬隆英, 招待講演), 2011

2. 高齢者の呼吸器疾患. 第53回日本老年医学会総会 (発表者：長瀬隆英, 教育講演), 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

(出願準備中 1件)

発明者：栗原裕基, 大内尉義, 長瀬隆英, 山口泰弘

発明の名称：筋ジストロフィー症の病態モデル哺乳動物, 及びその製造方法

COPD の全身性影響についての研究

研究分担者 永 井 厚 志

東京女子医科大学第一内科学教授

研究要旨

COPD の新しい発症仮説として肺や全身組織の血管新生能の低下が注目されている。今年度の研究では、エラスターゼ誘起肺気腫マウスを用いて、強力な血管新生促進物質である E-prostanoid 2 (EP2) 受容体作動薬 ONO-AE1-259 の全身投与が、気腫病変や皮下脂肪の減少を改善させるかについて検討した。気管内に豚睪エラスターゼを注入して気腫病変を誘導した4週間後から ONO-AE1-259 を週5日間、4週間連続して腹腔内に注射したマウスでは、ONO-AE1-259 を注射しなかったマウスに比べて肺血管床容積の減少が改善し、皮下脂肪重量および皮下脂肪組織中の血管床密度と VEGF 量、脂肪新生の指標である CEBP α mRNA 発現量が改善した。以上の成績から、血管新生を促進する EP2 受容体作動薬の全身性投与は、肺気腫で破壊された肺の血管床を再生するだけでなく、皮下脂肪の血管新生を刺激して脂肪細胞の増殖を促進し、COPD に伴うやせ症状を改善する可能性が示された。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）はやせ症状や心血管病変、骨粗鬆症などの多彩な併存症を伴う全身性疾患である。COPD の全身併存症の治療法の開発は、増加しつつある COPD 患者の予後や QOL を改善するために重要な医学的および厚生労働行政上の課題である。COPD の発症機序は未だ不明であるが、近年、COPD の新しい発症仮説として肺や全身組織の血管新生能の低下が注目されている。例えばヒトの気腫肺の検討では、健常肺に比べて肺胞の血管床が減少していることが知られているが、マウスを用いた動物実験でも血管内皮成長因子（VEG）のシグナルを阻害すると気腫病変が誘導されることが報告されている。さらに最近の研究では、COPD 患者では、肺組織だけではなく全身組織における血管新生能が低下していることから、endothelial phenotype という COPD のフェ

ノタイプ分類も提唱されている。一方私たちは、マウスの喫煙肺気腫モデルにおいては皮下脂肪組織の血管新生能が低下するために、脂肪新生が抑制されて体重が減少する原因になることを明らかにしている。そこで今年度の研究では、エラスターゼ誘起肺気腫マウスを用いて、強力な血管新生促進物質である E-prostanoid 2 (EP2) 受容体作動薬 ONO-AE1-259 の全身投与が、気腫病変や皮下脂肪の減少（やせ症状）を改善させるかについて検討した。

B. 研究方法

8週齢雄性 C57BL/6J マウスを4群（生食対照群、生食+ONO-AE1-259群、エラスターゼ+生食群、エラスターゼ+ONO-AE1-259群）に分けて検討を行った。エラスターゼ+生食群およびエラスターゼ+ONO-AE1-259群には気管内に豚睪エラスターゼ（2.5 U, Sigma Chemical Co.）を注入

して気腫病変を誘導した。生食対照群および生食+ONO-AE1-259群には同量の生食のみを気管内に注入した。エラスターゼまたは生食の気管内投与の4週間後からONO-AE1-259(100 μ g/kg, 小野薬品から供与; 生食+ONO-AE1-259群およびエラスターゼ+ONO-AE1-259群)または生食(生食対照群およびエラスターゼ+生食群)を週5日間, 4週間連続して腹腔内に注射した。エラスターゼまたは生食の気管内投与前からONO-AE1-259または生食の腹腔内注射終了後まで, 定期的に1日当たりの摂餌量と, 飼育ケージ内に設置された回転板の回転数から運動量を測定した。その後, 肺組織および全身の皮下脂肪組織, 内臓脂肪組織, 腓腹筋を摘出した。摘出臓器については, それぞれの湿重量を測定後, 一部をmRNAおよびタンパク質解析用に凍結保存し, 残存組織は10%中性ホルマリンで固定してパラフィン包埋切片を作成し, ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。肺組織については25 cmH₂O圧で経気道的にホルマリン拡張固定を行い, 形態計測に用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は東京女子医科大学実験動物倫理委員会の許可を得て行われた。

C. 結果

エラスターゼ+生食群の肺組織では平均肺胞壁間距離(Lm)が増大して気腫病変が形成されるとともに, 肺血管床(平均肺胞血管床容積)が減少していた。エラスターゼ+ONO-AE1-259群では, エラスターゼ+生食群に比べて平均肺胞壁間距離(Lm)には変化はなかったが, 平均肺胞血管床容積が有意に改善していた。エラスターゼ+生食群では皮下脂肪重量および皮下脂肪組織中の脂肪新生の指標であるCEBP α (CCAAT/enhancer-binding proteins α) mRNA発現量が減少していたが, ONO-AE1-259の投与により有意に改善した。さらにエラスターゼ+生食群では皮下脂肪組織中の平均血管密度およびVEGF量が減少したが, ONO-AE1-259の投与により有意に改善した。一

方, 内臓脂肪重量や腓腹筋重量については生食対照群とエラスターゼ+生食群の間に有意差がみられなかった。また摂餌量と運動量についても有意差はみられなかった。

D. 考察

以上の研究成績から, 血管新生を促進するEP2受容体作動薬の全身性投与は, エラスターゼで破壊された肺血管床を再生するだけではなく, 皮下脂肪の血管新生を刺激して脂肪細胞の増殖を促進し, 肺気腫に伴うやせ症状を改善すると考えられた。進行したCOPD患者にみられるやせ症状は重要な予後およびQOLの規定因子であるが, 栄養補助療法以外の治療法は開発されていない。一方, COPD患者にみられる皮下脂肪量の減少は栄養摂取量の減少以外の機序も存在する事が示唆されている。本研究では, エラスターゼ誘起肺気腫マウスにおいて, 血管新生を刺激するEP2受容体作動薬の投与が減少した皮下脂肪量を回復させることが明らかにされたが, 同時に皮下脂肪量の減少に伴う耐糖能異常などの代謝異常についても改善効果があるかについて現在, 検討を行っている。

EP2受容体作動薬の全身性投与は, エラスターゼにより破壊された肺胞を再生することはできなかったが, 肺胞壁の血管新生を誘導することができた。したがって将来の治療薬候補として考えた場合, EP2受容体作動薬にはCOPD患者に対する肺弾性収縮力の改善効果は期待できないが, 肺拡散能を増加させる可能性があるものと思われた。

E. 結論

血管新生を促進するEP2受容体作動薬の全身性投与は, エラスターゼ誘起肺気腫マウスにおける気腫化肺組織の血管再生と皮下脂肪の新生を誘導した。EP2受容体作動薬はやせたCOPD患者に対する新しい治療法となりうる可能性が示された。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Aoshiba K, Zhou F, Tsuji T, Nagai A: DNA damage as a molecular link in the pathogenesis of COPD in smokers. Eur Respir J (in press)
2. Zhou F, Onizawa S, Nagai A, Aoshiba K: Epithelial cell senescence impairs repair process and exacerbates inflammation after airway injury. Respir Res 12 : 78, 2011
3. 青柴和徹 : COPD 発症・進展にかかわるアポトーシス, 細胞老化, DNA 障害の関与. 日本臨床, 69 : 1754-1757, 2011
4. 青柴和徹 : 呼吸器疾患とエイジング, エイジングと形態変化. 呼と循, 59 : 553-558, 2011

2. 学会発表

国際学会

1. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A: EP2 receptor agonist improves subcutaneous fat wasting in a murine model of elastase-induced emphysema. International Conference of in a murine model of elastase-induced emphysema. International Conference of American Thoracic Society (Denver, CO) 2011.5

国内学会

1. 辻 隆夫, 青柴和徹, 永井厚志 : COPD エラスターゼ肺気腫マウスの体脂肪量減少に対する EP2 受容体作動薬の効果. 第 51 回日本呼吸器学会 (誌上发表), 東京, 2011.4.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[1] リンパ脈管筋腫症，特定疾患臨床調査個人票
(2009～2011年度) 集計報告

[2] 気腫合併肺線維症における喫煙関連炎症の検索

研究分担者 久保 恵 嗣

信州大学医学部内科学第一講座教授

研究要旨

[1] リンパ脈管筋腫症（LAM）は2009年10月より特定疾患治療研究事業の対象疾患に追加認定され2年が経過した。厚生労働省健康局疾病対策課へ臨床調査個人票データ使用の申請を行い、2011年10月6日付で作成された個人票データ（対象期間；2009～2011年度，対象地域；全国）が提供された。28都道府県から247患者が登録され，すべて女性であった。年ごとには，2009年の新規登録患者43人，2010年の更新登録患者95人（2010年9月以前での新規登録患者を含む），2010年の新規登録148人，2011年の更新登録17人，2011年の新規登録8人であった。（医療受給者証の有効期限は9月末であり，2011年になされている多くの申請は，10月現在において登録に上っていない可能性がある。）登録データの集計結果をまとめた。

[2] 気腫合併肺線維症（CPFE）は，画像上，上葉に優位な肺气腫と下葉に優位な肺の線維化を合併する疾患概念である。未だその病態については不明であるが，大半が喫煙者である。また，RAGE（receptor for advanced glycation end products）は喫煙による過剰な酸化ストレスで発現が上昇することが報告されている。Egr-1（early growth response gene 1）は転写因子であり，喫煙刺激によるRAGEの発現亢進に関与すると考えられている。肺癌などの診断のもとに切除された手術肺検体と，びまん性肺疾患の診断で胸腔鏡下肺生検された手術検体からヒト肺組織を取得し，非喫煙健康者，CPFE，COPD，IPFの各群において，RAGEおよびEgr-1の発現，局在について免疫組織学的手法により検討した。その結果，IPFでRAGEの発現の低下，COPDの気腫部分で肺胞上皮細胞においてRAGEの発現の上昇が見られた。CPFEでは，気腫部分はRAGEの発現がやや高いが肺气腫におけるRAGE発現よりも弱いと思われた。線維化の部分では，RAGEの発現が低下していた。一方，Egr-1は，COPDとCPFE気腫部分の肺胞上皮細胞に陽性であり，細胞質の他，核にも陽性所見が見られた。IPF，CPFE線維化部分では上皮および線維芽細胞の細胞質に陽性であったが，核は染色されなかった。

A. 研究目的

[1] リンパ脈管筋腫症（LAM）は2009年10月より特定疾患治療研究事業の対象疾患に追加認定

され2年が経過した。臨床調査個人票は，呼吸不全に関する調査研究班によってそれまで行われてきた全国疫学調査の調査票を基に，特定疾患認定に沿った形式として，また更新手続きのため毎年