

—— 教授就任記念講演 ——

2013年5月24日：長陵会館 記念ホール

慢性閉塞性肺疾患の新治療法開発を目指して

東北大学教授

一ノ瀬 正 和



略 歴

氏名 一ノ瀬正和 (イチノセ マサカズ)

昭和 55 年 3 月 東北大学医学部卒業
昭和 57 年 4 月 東北大学医学部第一内科入局
昭和 63 年 1 月 英国立心肺研究所胸部内科留学
平成 13 年 2 月 東北大学大学院講師
平成 14 年 9 月 東北大学大学院助教授
平成 15 年 5 月 和歌山県立医科大学医学部内科学第三講座教授
平成 24 年 5 月 東北大学大学院呼吸器内科学教授

受賞

平成 6 年 4 月 25 日 日本胸部疾患学会 (現日本呼吸器学会) 奨励賞
平成 8 年 5 月 28 日 アレルギー協会アレルギー学術奨励賞
平成 11 年 3 月 25 日 日本呼吸器学会熊谷賞
平成 15 年 1 月 24 日 東北大学医学部奨励賞金賞

Editorial Board

Respiratory Research (Current Science Ltd) (2000-)
American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine (2005-)
Treatment Strategies-Respiratory (2010-)
Frontiers in Pharmacology-Pharmacotherapy of Respiratory Diseases (2010-)
Therapeutic Advances in Respiratory Disease (2012-)

編集委員

呼吸

著書

COPD 診療マニュアル (南江堂) 2005 年
呼吸器疾患研究の展望 (医学書院) 2006 年
気管支喘息のすべて (文光堂) 2007 年
COPD のすべて (文光堂) 2008 年

— 教授就任記念講演 —

慢性閉塞性肺疾患の新治療法開発を目指して

Development of New Treatments of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

一ノ瀬 正 和

東北大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) の患者数は, 2000 年に行った本邦初めての疫学的調査で 40 歳以上の人口の約 10.9% と極めて多いことが示唆された. COPD の病因の第一である喫煙率の低下がはかばかしくないことや, 今後の人口構造の高齢化を考慮すれば患者数はさらに増加することが考えられる.

私はこれまで, 誘発喀痰, 呼気ガス・凝縮液, 気道被覆液といった生体サンプルを用いた生化学的検討や, ヒト肺組織の遺伝子検索から COPD の炎症機転の中で酸化・窒素化ストレスが中心をなすことを示し, その制御から新規治療法を模索してきた.

1. COPD と気管支喘息の対比

COPD の炎症機転を検討する場合, 同じ閉塞性障害を呈しその炎症機序の解明が進んでいる気管支喘息が参考になる. 相違点としては喘息では好酸球やマスト細胞が炎症の中心を占め, これら細胞由来のロイコトリエン D4, ヒスタミン¹⁾, プラジキニン²⁾ を始めとした多彩な化学伝達物質の関与が証明されていることが挙げられる. COPD においてはマクロファージや好中球を中心とした炎症は関与するものの, 化学伝達物質の関与は否定的である.

2. COPD の酸化・窒素化ストレスによる
気道・肺胞傷害

COPD の主因であるタバコ一服中には 10¹⁷ もの free radical が含まれ, 気道・肺胞局所において酸化・窒素化ストレスを引き起こす. 実際, 動物実験では free radical は気道収縮や気道過敏性亢進といった COPD 病態に合致した反応を惹起する^{3,5)}. 生体にはこれら

free radical を消去し無害化する酵素が存在し組織防衛的に作用する. 遺伝子多型の検討によれば, microsomal epoxide hydrolase (mEPHX) の遅延活性を持つ群でより COPD を発症し, グルタチオンの抱合を触媒する酵素である glutathione S1-transferase (GSTP) の多型が COPD により多いことも示されている. つまり, 遺伝的背景に基づいた酸化・窒素化ストレスに対する防御機序の低下が COPD 発症・進展に深く関与している可能性が示唆される.

近年注目されている一酸化窒素 (Nitric Oxide, NO) は多彩な作用を示すが, 誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) 由来の過剰産生された NO は, 炎症惹起物質として作用する. 実際, 動物モデルでは NO の過剰産生が iNOS の誘導によって起こる. 一方, 過剰産生された NO の炎症反応を考える場合, NO そのものよりむしろ, NO と活性酸素の速やかな反応によって生成されるパーオキシナイトライトが組織傷害性の強さから重要である. パーオキシナイトライトは直接的な微小血管傷害作用に加え, 転写活性を介した好中球浸潤や蛋白分解酵素 (プロテアーゼ) の活性化の面からも COPD 発症に関わっていると考えられる. 実際我々は動物実験で, 気道微小血管透過性亢進が, NOS 阻害薬, Xanthine oxidase (活性酸素合成酵素) 阻害薬, パーオキシナイトライト消去薬といったパーオキシナイトライトのそれぞれの段階での阻害で有意に抑制されることを見出した⁶⁾.

3. COPD 気道・肺胞における酸化・窒素化
ストレスの指標

高調食塩水 (4%) の吸入を超音波ネブライザーで行って得た誘発喀痰を用い, 健常人, COPD, 気管支喘息の 3 群で, 過剰の NO を産生する誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) とパーオキシナイトライトのフットプリントであるニトロクロシン産生程度を免疫組織学的

方法で初めて検討した⁷⁾。COPD 患者では健常人に比べ喀痰中の細胞数が約 1.5 倍に増加しており、特に好中球の増加が顕著であった。加えて、COPD 患者ではニトロチロシン産生量と疾患の重症度（閉塞性障害の程度）が有意な相関を示したことから、酸化・窒素化ストレスは炎症を介して、結果的に閉塞機転といった COPD の最も重要な病態進展に関与すると考えられた。

最近、開発された経気管支鏡的なマイクロサンプリング法を用いれば、気道表面を覆う液体成分（気道被覆液）を直接採取できる。我々は本法を用い気道における活性酸素合成酵素（Xanthine oxidase）活性を COPD 患者と健常人で比較した⁸⁾。COPD 患者気道では健常人に比べ Xanthine oxidase 活性は約 4 倍上昇していた。さらに、COPD 患者の閉塞性障害の重症度と Xanthine oxidase 活性の上昇程度は有意な相関を示していた。Xanthine oxidase の mRNA 発現に関与する分子として、IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 等のサイトカインが報告されている。我々はこれらサイトカインに関してもマイクロサンプリング法にて COPD と健常人で比較し、これら炎症性サイトカイン量と Xanthine oxidase 活性の間に正の相関を認めたことから、1) COPD 気道での活性酸素産生酵素（Xanthine oxidase）活性増加機序として炎症性サイトカインによる転写増強が考えられること、よって 2) 酸化・窒素化カスケードの制御にはその上流に位置する炎症性サイトカインの産生抑制という手段もあることが示唆された。

マイクロサンプリング法は直接気道の被覆液を検出できるという利点はあるが、その侵襲性から応用には限界がある。その点、呼気を冷却（マイナス 20°C）して得られる呼気凝縮液をサンプルとすれば臨床検討の幅は大きく広がる。ヒト気道における活性酸素産生酵素（Xanthine oxidase）活性に関して、マイクロサンプリング法（気道被覆液）と呼気凝縮液分析で比較検討した。Xanthine oxidase 活性は呼気凝縮液サンプルでは、気道被覆液に比べ活性が 1/20 程度であり、水蒸気による希釈が原因として考えられた。

以上示したように、誘発喀痰、気道被覆液、呼気凝縮液で、酸化・窒素化ストレスの動態を詳細にモニタリングすることが可能となり、新規治療法開発につながる可能性が示唆された。

4. 全身性疾患としての COPD

最近、COPD を全身性の炎症疾患としてとらえる考え方があり、我々は、健常人と COPD 患者の末梢血

から好中球を分離し、その機能の違いについて検討した。フローサイトメトリーで好中球膜の分子について検討すると、健常人に比べ COPD 患者で接着因子のインテグリン α M 鎖（CD-11b）と IL-8 に対するケモカイン受容体（CXCR1）の発現が有意に増加していた⁹⁾。つまり COPD 患者では末梢血中の好中球に機能の亢進が起きていると考えられた。さらに好中球の膜蛋白（HcK）も健常人に比し COPD 患者で上昇している¹⁰⁾。

5. COPD の新治療法開発

現有薬剤で COPD 患者の気道・肺胞局所での酸化・窒素化ストレスを調節し、炎症を抑制することは可能であろうか。先に、酸化・窒素化ストレスのカスケード上流には Xanthine oxidase や iNOS といったラジカル産生酵素発現が亢進し、それら酵素の産生（転写）には IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 等の炎症性サイトカインが関与することを COPD 患者の気道被覆液のデータから示した。我々は、活性酸素合成酵素である Xanthine oxidase の阻害薬（アロプリノール）やテオフィリンが COPD 患者気道の酸化・窒素化ストレスを抑制することを示した^{11,12)}。

ヒト肺組織を用い、COPD の気道・肺胞の炎症に関与すると考えられる 42 の分子に関し網羅的に検討した結果では IL-1 β 、IL-8、growth-related oncogene α （Gro- α ）、monocyte chemoattractant protein-1（MCP-1）といったサイトカイン・ケモカイン分子群が COPD で有意に発現増強を示し、catalase、glutathione S1-transferases（GSTPs）、microsomal epoxide hydrolase（mEPHX）といった酸化・窒素化ストレスの消去作用を持つ酵素群は COPD での有意な発現量の低下を認めた。我々が見出した分子の mRNA 量の増減は、COPD の重症度の指標となる一秒量や、フローボリューム曲線から得られる閉塞性障害のパラメーターと有意の相関を示した。よって、療戦略としてラジカルガス消去薬の補充療法、さらに、L-1 β 、IL-8、Gro- α 、MCP-1 といったサイトカイン・ケモカイン分子群に関しては、CXCR1 や CXCR2 受容体拮抗薬が新しい COPD の治療薬となり得ると考えられる。

終わりに

私が行ってきた誘発喀痰、呼気ガス、呼気凝縮液、気道被覆液、或いは末梢血をサンプルとした、これまでの COPD の病態検索に関し述べた。今後更なる検

討を続け、一般臨床で運用可能な炎症モニタリングシステムを確立するとともに、新しい治療法の開発に結び付けたい¹³⁾。新たな仲間の参加を大歓迎します。

文 献

- 1) Koarai, M., Ichinose, S.I., Suzuki, S., et al. (2003) Disruption of L-histidine decarboxylase reduces airway eosinophilia but not hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **167**, 758-763.
- 2) Ichinose, M., Nakajima, N., Takahashi, T., et al. (1992) Protection against bradykinin-induced bronchoconstriction in asthmatic patients by neurokinin receptor antagonist. *Lancet*, **340**, 1248-1251.
- 3) Katsumata, U., Miura, M., Ichinose, M., et al. (1990) Oxygen radicals produce airway constriction and hyperresponsiveness in anesthetized cats. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **141**, 1158-1161.
- 4) Takahashi, T., Miura, M., Katsumata, U., et al. (1993) Involvement of superoxide in ozone-induced airway hyperresponsiveness in anesthetized cats. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **148**, 103-106.
- 5) Miura, M., Yamauchi, H., Ichinose, M., et al. (1997) Impairment of neuronal nitric oxide-mediated relaxation after antigen exposure in guinea pig airways in vivo. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **156**, 217-222.
- 6) Sugiura, H., Ichinose, M., Oyake, T., et al. (1999) Role of peroxynitrite in airway microvascular hyperpermeability during late allergic phase in guinea pigs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **160**, 663-671.
- 7) Ichinose, M., Sugiura, H., Yamagata, S., et al. (2000) Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **162**, 701-706.
- 8) Komaki, Y., Sugiura, H., Koarai, A., et al. (2005) Cytokine-mediated xanthine oxidase upregulation in chronic obstructive pulmonary disease's airways. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **18**, 297-302.
- 9) Yamagata, T., Sugiura, H., Yokoyama, T., et al. (2007) Overexpression of CD-11b and CXCR1 on circulating neutrophils: its possible role in COPD. *Chest*, **132**, 890-899.
- 10) Yanagisawa, S., Sugiura, H., Yokoyama, T., et al. (2009) The possible role of hematopoietic cell kinase in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, **135**, 94-101.
- 11) Ichinose, M., Sugiura, H., Yamagata, S., et al. (2003) Xanthine oxidase inhibition reduces reactive nitrogen species production in COPD airways. *Eur. Respir. J.*, **22**, 457-461.
- 12) Hirano, T., Yamagata, T., Gohda, M., et al. (2006) Inhibition of reactive nitrogen species production in COPD airways: comparison of inhaled corticosteroid and oral theophylline. *Thorax*, **61**, 761-766.
- 13) Sugiura, H. and Ichinose, M. (2011) Nitrate stress in inflammatory lung disease. *Nitric Oxide*, **25**, 138-144.