



---

# 肺気腫の再生医療の開発

---

課題番号:17590774

平成 17 年度~平成 18 年度科学研究費補助金  
(基盤研究 (C))  
研究成果報告書

平成 20 年 5 月

研究代表者:久保裕司

(東北大学病院 老年科助手)

はしがき

慢性閉塞性肺疾患(COPD)の患者数は例年増加しており、死因における COPD の割合増加も WHO の報告で指摘されている。慢性肺気腫は COPD 症例の多くを占める疾患である。肺気腫病変は、肺胞の不可逆的破壊を病態の首座とする。そのため、その成因に関する研究は数多く為されているものの、病態の治療を目指した研究はあまりない。近年、様々な組織および臓器において、再生医療の可能性が示唆されている。肺気腫の病態治療は、すなわち破壊された肺胞の再生治療である。我々は、マウス肺気腫モデルにおいて、細胞の分化増殖をもたらす all-trans-retinoic-acid (ATRA)、骨髄由来幹細胞の誘導を促す granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)、およびその両方の作用を持つ hepatocyte growth factor (HGF)を用い、肺胞再生治療の研究を報告してきた(FEBS Letter 556: 249-252, 2004 and Biochem Biophys Res Commun 324: 276-280, 2004)(この研究より 2 件の特許を取得)。また、肺炎症の正常な修復が行われないと気腫化病変を来し、これは骨髄細胞を補うことにより防げることを明らかにした(J Immunol 172: 1266-1272, 2004)。臨床症例においても、骨髄由来幹細胞の多少により、肺炎症後の組織修復に差が出ることを報告した(Thorax in press)。これらの研究の過程で、肺胞の再生には骨髄由来幹細胞が関与すること、またそれとともに肺既存の幹細胞も再生に重要な役割を果たしていることを明らかにした。これらの細胞を治療のターゲットすることにより、肺気腫に対する新たな治療法が開発される可能性があると考えられる。そこで、本科学研究費を用い肺気腫再生医療の開発へ向けた研究を行った。

大阪大学で作成された \*GFP-transgenic mouse の骨髄細胞を C57BL/6 マウスに移植し、GFP キメラマウスを作成した。このキメラマウスに LPS を用いて急性肺損傷を惹起させ、急性肺損傷後 1、2、6 ヶ月後の肺組織より肺細胞を分離し、それらの細胞表面マーカーを検討することにより解析した。その結果、急性肺損傷後 6 ヶ月の段階で、肺胞構成細胞中の GFP 陽性の割合が減少した。このことは、肺組織修復急性期においては骨髄由来細胞が大きな役割を果たすものの、慢性期には肺既存の幹細胞が修復にかかわることを示している。また、肺組織幹細胞の分画には GFP 陽性細胞は存在せず、骨髄細胞が肺組織幹細胞にはなり得ないと考えられた。以上のことより、肺組織の修復には骨髄由来細胞だけではなく、肺既存の組織幹細胞の存在が重要であることを明らかにした。そこで、気腫化肺の修復における肺組織幹細胞の役割を検討した。気腫化肺再生モデルは、以前我々が報告したエラストラーゼ肺気腫における hepatocyte growth factor (HGF)投与モデルを用いた。その結果、HGF により肺再生が生じる前に、肺組織中に CD34 などの幹細胞マーカーを持つ細胞群の増加することが必要であることを明らかにした。また、HGF がこのような肺組織幹細胞群を増加させるとともに、これら幹細胞群の成熟肺細胞への分化を促進することも明らかにした。この成果の臨床応用を現在進めている。

## 研究組織

研究代表者:久保裕司(東北大学病院)

交付決定額(配分額)

(金額単位:千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 15 年度	2,600	0	2,600
平成 16 年度	900	0	900
総計	3,500	0	3,500

## 研究発表

### (1) 学会誌等

1. Kubo H. Is cell therapy in acute lung injury a realistic dream? Am J Respir Crit Care Med 172: 794-795, 2005.
2. Yasuda H, Suzuki T, Zayasu K, Ishizuka S, Kubo H, Sasaki T, Nishimura H, Sekizawa K and Yamaya M. Inflammatory and Bronchospastic Factors in Asthma Exacerbations Caused by Upper Respiratory Tract Infections. Tohoku J Exp Med 207:109-118, 2005.
3. Ishizawa K, Suzuki T, Yamaya M, Jia YX, Kobayashi S, Ida S, Kubo H, Sekizawa K, and Sasaki H. Erythromycin increases bactericidal activity of surface liquid in human airway epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 289: L565-L573, 2005.
4. Asada M, Yamaya M, Ebihara S, Yasuda H, Tomita N, Kubo H, Sasaki H, Hegab AE, Sakamoto T, Sekizawa K. Interleukin-1{beta} Gene Polymorphisms Associated With COPD. Chest 128: 1072-1073, 2005
5. Yasuda H, Yamaya M, Nakayama K, Sasaki T, Ebihara S, Kanda A, Asada M, Inoue D, Suzuki T, Okazaki T, Takahashi H, Yoshida M, Kaneta T, Ishizawa K, Yamada S, Tomita N, Yamasaki M, Kikuchi A, Kubo H, Sasaki H. Randomized Phase II Trial Comparing Nitroglycerin Plus Vinorelbine and Cisplatin With Vinorelbine and Cisplatin Alone in Previously Untreated Stage IIIB/IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 24: 688-694, 2006.
6. Kubo H and Ishizawa K. Comment on "Cutting Edge: TLR4 deficiency confers susceptibility to lethal oxidant lung injury" J Immunol 176: 3856-3857, 2006.

7. Yamaya M, Suzuki T, Ishizawa K, Sasaki T, Yasuda H, Inoue D, Kubo H, Nakayama K, Nishimura H, Sekizawa K. COPD and Macrolide. *JMAJ* 49: 158-166, 2006.
8. Ebihara T, Yamasaki M, Kubo H, Yamaya M. Dysphagia in a patient with rapidly enlarged thoracic aortic aneurysm. *J Am Geriat Soc* 54:1294, 2006.
9. Okazaki T, Furukawa K, Kubo H, Tsutsui M, Furukawa E, Asada M, Yamaya M, Seki T, Iwaski K, Arai, H. Paralytic ileus after discontinuation of cholinesterase inhibitor. *J Am Geriat Soc* 54, 1620-1621, 2006.
10. Yasuda H, Yamaya M, Nakayama K, Ebihara S, Asada M, Sasaki T, Inoue D, Yoshida M, Kubo H, Sasaki H. Arterial carboxyhemoglobin concentrations as a predictor of chemosensitivity in elderly patients with advanced lung cancer. *J Am Geriat Soc* 54:373, 2006.
11. Inoue D, Numasaki M, Watanabe M, Kubo H, Sasaki T, Yasuda H, Yamaya M and Sasaki H. IL-17A promotes the growth of airway epithelial cells through ERK-dependent signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 347: 852-858, 2006.
12. Asada M, Yasuda H, Ebihara S, Tomita N, Suzuki S, Sato M, Kubo H, Yamaya M. Interleukin-1-beta gene polymorphisms associated with risk of lung cancer in Japanese. *Lung Cancer* 54:261-263, 2006.
13. Suzuki T, Yanai M, Kubo H, Kanda A, Sasaki H, and Butler JP. Interaction of non-adherent suspended neutrophils to complement opsonized pathogens: a new assay using optical traps. *Cell Res* 16:887-894, 2006.
14. Inoue D, Yamaya M, Kubo H, Sasaki T, Hosoda M, Numasaki M, Tomioka Y, Yasuda H, Sekizawa K, Nishimura H, Sasaki H. Mechanisms of mucin production by rhinovirus infection in cultured human airway epithelial cells. *Respir Physiol Neurobiol* 154:484-499, 2006.
15. Kobayashi S, Kubo H, Suzuki T, Ishizawa K, Yamada M, He M, Yamamoto Y, Yamamoto H, Sasano H, Sasaki H, Suzuki S. Endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts in non-small cell lung carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 175:184-189, 2007.

(2) 口頭発表  
国際学会

1. K. Nakayama, H. Kubo, M. Yanai, H. Sasaki. Anticoagulant Therapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Proceeding of the American Thoracic Society. 2: A18, 2005.
2. M. Yamada, H. Kubo, K. Ishizawa, S. Kobayashi, H. Sasaki. Stromal Cell-Derived Factor-1 Contributes to Lipopolysaccharide-Induced Neutrophil Emigration within the Airspace. Proceeding of the American Thoracic Society. 2: A350, 2005.
3. K. Ishizawa, H. Kubo, M. Yamada, M. He, S. Kobayashi, Y. Yamamoto, H. Yamamoto, M. Yamaya. The Receptor for Advanced Glycation End Products Is a Key Receptor for Hyperoxia-Induced Lung Injury. Proceeding of the American Thoracic Society. 3: A337, 2006.
4. D. Inoue, M. Numasaki, H. Kubo, M. Yamaya, H. Sasaki. IL-17 Stimulates Proliferation of Cultured Airway Epithelial Cells. Proceeding of the American Thoracic Society. 3: A29, 2006.
5. T. Suzuki, T.J. Moraes, H. Kubo, K. Ishizawa, H. Me, M. Yamaya, G.P. Downey. Leukocyte Elastase Induces Lung Epithelial Apoptosis via DR-4 and -5 Expression. Proceeding of the American Thoracic Society. 3: A331, 2006.
6. M. Yamada, K. Ishizawa, S. Kobayashi, T. Suzuki, H. Kubo. Bone Marrow-Derived Progenitor Cells Are Not a Source of Bronchioalveolar Stem Cells after LPS-Induced Lung Injury. Proceeding of the American Thoracic Society. 3: A556, 2006.

#### 国内招請講演

1. 第 45 回日本呼吸器学会総会(2005 年 4 月 14-16 日、千葉)シンポジウム  
ARDS 研究の最前線と臨床治験の現状.ARDS における肺の修復と再生
2. 小野薬品仙台支店勉強会(2005 年 4 月 25 日、仙台)急性肺障害とその治療 -  
呼吸器内科領域でのエラスポールについて -
3. Sunrise Seminar at the ATS 2005 International Conference (May 20-25,  
2005 in San Diego, CA, USA)
4. 第 32 回佐島シンポジウム(2005 年 6 月 10-11 日、東京)再生医療.肺の修復と  
再生
5. 第5回老年診療の病診連携を考える会(2005 年 6 月 23 日、仙台)肺気腫の再  
生医療

6. F-STR Medical Conference 南東北病院(2005年7月27日、福島)特別講演:高齢者の肺炎・誤嚥性肺炎の病態と治療
7. 矢吹地区呼吸器勉強会(2005年9月14日、福島)特別講演:高齢者の肺炎・誤嚥性肺炎の病態と治療
8. 第1回東北臨床呼吸器セミナー(2005年10月1日、仙台)臨床講演:誤嚥を契機に発症したARDS
9. 第7回九州呼吸器病態カンファランス(2005年10月7日、福岡)特別講演:肺病変の修復・再生へのアプローチ
10. 群馬呼吸器フォーラム(2005年10月22日、群馬)特別講演:肺病変の修復・再生へのアプローチ
11. 第2回山形急性肺障害セミナー(2005年10月28日、山形)臨床講演:誤嚥性肺炎と急性肺損傷
12. 第23回急性呼吸不全に関する研究会(2005年11月25日、東京)特別講演:急性肺損傷と再生
13. 八戸平和病院教育講演会(2005年12月7日、八戸)高齢者の肺炎・誤嚥性肺炎 - その予防と対策 -
14. 第3回ACC学術講演会(2006年2月1日、大阪)骨髄幹細胞・肺組織幹細胞より見た肺再生医療の可能性
15. 五戸総合病院院内講演会(2006年2月16日、五戸)高齢者の肺炎・誤嚥性肺炎 - その予防と対策 -
16. 仙台臨床呼吸器セミナー(2006年3月11日、仙台)基調講演:誤嚥性肺炎とARDS.
17. 会津医師会講演会.(2006年5月18日、会津)高齢者の肺炎・誤嚥性肺炎の予防と治療.
18. 第46回日本呼吸器学会総会(2006年6月1-3日、東京)シンポジウム Stem cell を用いた呼吸器細胞への分化と機能
19. 秋田組合総合病院学術研修会.(2006年6月14日、秋田)高齢者の肺炎・誤嚥性肺炎の病態と治療－呼吸管理と薬物治療について－.
20. 湯本地区学術研修会.(2006年6月21日、いわぎ)高齢者の肺炎・誤嚥性肺炎の予防と治療.
21. 真室川セミナー.(2006年6月29日、山形)高齢者の肺炎・誤嚥性肺炎の病態と治療.

22. 白鷹地区呼吸管理勉強会.(2006年7月13日、山形)特別講演:高齢者の肺炎・誤嚥性肺炎の病態—呼吸管理と薬物療法—
23. 藤崎地区学術講演会.(2006年7月14日、青森)特別講演:高齢者の肺炎・誤嚥性肺炎の予防と対策.
24. 岩手県立磐井病院学術講演会.(2006年7月26日、岩手)高齢者の肺炎と誤嚥性肺炎—その予防と対策—
25. 赤石病院院内セミナー.(2006年9月27日、塩竈)高齢者の肺炎・誤嚥性肺炎の予防と対策.
26. 日東病院看護自治会講演会.(2006年10月12日、郡山)高齢者の肺炎・誤嚥性肺炎の予防と治療.
27. 両沼群医師会講演会.(2006年10月19日、会津若松)高齢者の肺炎・誤嚥性肺炎の予防と治療.
28. 星総合病院(2006年11月30日、郡山)高齢者の肺炎・誤嚥性肺炎の病態と治療 -呼吸管理と薬物療法 -.
29. 第3回県北急性肺障害講演会(2007年2月22日、大崎)高齢者の術後肺炎・誤嚥性肺炎の病態と治療.

### (3) 出版物

1. 山谷睦雄、大類孝、海老原孝枝、菊池章子、安田浩康、中山勝敏、久保裕司。誤嚥性呼吸器疾患。Modern Physician. 26:414-418. 2006
2. 鈴木朋子、山田充啓、石沢興太、久保裕司、山谷睦雄。高濃度酸素投与とその悪影響 - メカニズムと対策 - 臨床麻酔。30: 509-515, 2006.
3. 久保裕司。高齢者の呼吸器疾患と健康。肺線維症。Aging & Health. 37: 22-23, 2006.
4. 久保裕司。人工呼吸器関連肺損傷：新しい展開。呼吸器科。9: 405-411, 2006.
5. 山谷睦雄、安田浩康、久保裕司、中山勝敏。呼吸器科領域の医師不足をいかに解消するか。呼吸器医療の魅力と将来性へのアピール。日本胸部臨床。65: 534-544, 2006

6. 山谷睦雄、鈴木朋子、安田浩康、浅田成紀、佐々木陽彦、井上大輔、中山勝敏、久保裕司。呼吸器ウィルスに対するクラリスロマイシンの効果、感染と抗菌薬。9: 187-192, 2006.
7. 山谷睦雄、渡戸亜矢、浅田成紀、高橋秀徳、久保裕司。特集：胸膜中皮腫の診断と治療。悪性中皮腫の血清マーカー。The LUNG perspectives. 14: 278-281, 2006.
8. 久保裕司。新しい肺線維症治療法とその可能性。抗凝固薬。医学のあゆみ。218(9): 783-787, 2006.
9. 久保裕司。トピックス。肺損傷と修復の分子メカニズム。最新医学。61(10): 2198-2203, 2006.
10. 山谷睦雄、久保裕司、中山勝敏。肺血栓塞栓症。日常診療に生かす老年病ガイドブック6。高齢者に多い疾患の診療の実際。(p 40-44) メディカルビュー社。2006.
11. 久保裕司。細胞増殖因子と再生医療。メディカルビュー社。2006.

(4) 研究成果による工業所有権の出願・取得状況

1. 発明の名称:A differentiation- or regeneration-inducing agent for alveoli  
出願者:Hiroshi Kubo, Kota Ishizawa, Toshikazu Nakamura, Hidetada Sasaki  
出願日:平成 17 年 3 月 7 日  
European Patent No. 05720655.9-2107-JP2005004384
2. 発明の名称:An agent for promoting induction of vascular differentiation  
出願者:Hiroshi Kubo, Kota Ishizawa, Toshikazu Nakamura, Hidetada Sasaki  
出願日:平成 17 年 3 月 7 日  
European Patent No. 05720656.7-2107-JP2005004385



本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録していません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。