

「肺の病気 COPD（たばこ病）の発症に好塩基球が深く関与していることを解明」

東京医科歯科大学の烏山 一教授と統合呼吸器病学分野の柴田 翔大学院生、宮崎 泰成教授の研究グループは、COPDの動物モデルを用いて、COPDに特徴的な肺傷害（肺気腫）形成に希少血球細胞のひとつである好塩基球が重要な役割を果たしていることを突き止めました。

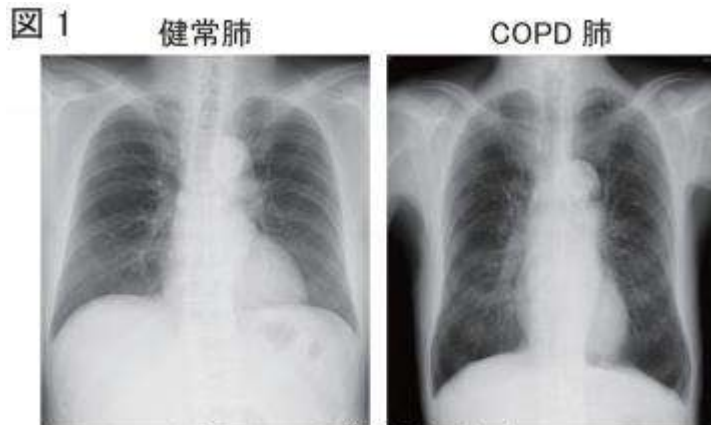


柴田 翔 東京医科歯科大学大学院生（左）、烏山 一教授（中央）、宮崎 泰成教授（右）

肺に浸潤してきた単球と呼ばれる細胞が、好塩基球の分泌する物質（IL-4）の作用によって間質マクロファージに変化し、その間質マクロファージにより産生される蛋白分解酵素（MMP-12）が肺組織を傷つけることで、肺気腫が形成されることを明らかにしました。

本研究により、これまで不明であった COPD 初期段階における肺気腫形成のプロセスが、細胞レベルならびに分子レベルで明らかになりました。この結果を踏まえてヒトの COPD 形成過程を詳細に解析することで、これまで根本的治療法のなかった COPD に対する新たな予防法・治療薬の開発が進むものと期待されます。

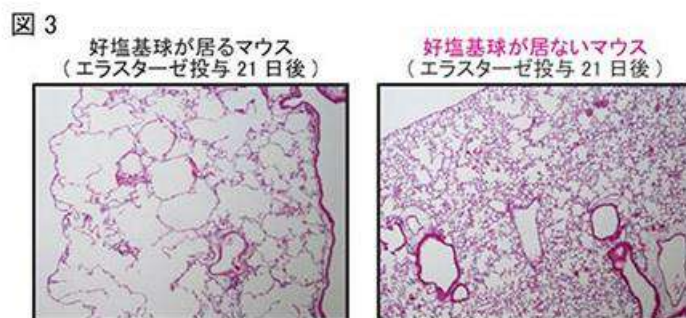
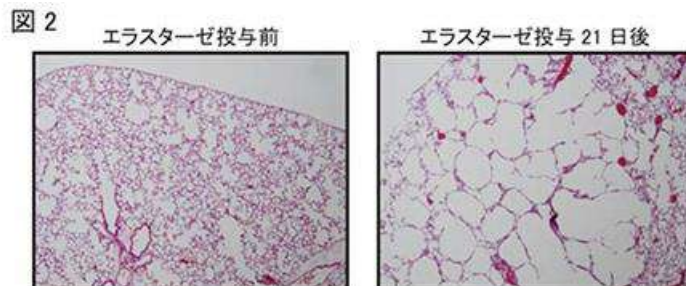
慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)は全世界で 1 億 7450 万人が罹患しており、慢性気管支炎と進行性の肺気腫(図 1)の合併を特徴とします。たばこ煙などの有害物質を長期に吸入することで発症し、禁煙後も進行して咳、痰、呼吸困難を引き起こします。世界における死亡原因第 4 位の疾患であり、世界保健機構は 2030 年には第 3 位になると予想しています。同じく気道閉塞を特徴とする気管支喘息に関しては病態解明が進み、免疫グロブリン E(IgE)やサイトカインを標的とした抗体医薬が開発されていますが COPD の病態、特に肺気腫形成に関しては発症メカニズムの解析ならびに治療法開発が遅れていました。



- COPD (右図)では肺気腫のため
1. 肺の透過性が高まる(より黒く見える)
  2. 肺の容積が増えて見える

### 研究成果の概要

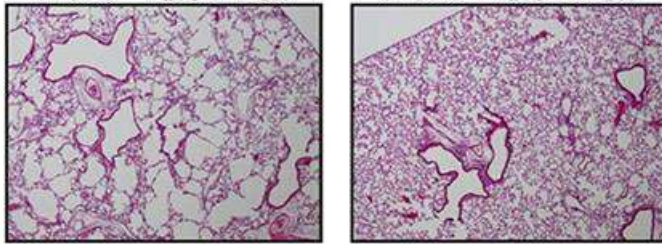
実験動物であるマウスの鼻に酵素の一種であるエラスターゼを注入すると、ヒトの COPD に類似した肺気腫を引き起こすことができます(図 2)。この場合、血中を循環している様々な白血球がまず肺に侵入してきて炎症を誘導します。研究グループは白血球の中でも特に好塩基球に注目しました。好塩基球は肺に入ってくる白血球の 1%にも満たないマイナーな細胞ですが、驚いたことに好塩基球を生体内から除去したマウスでは肺気腫が起きませんでした(図 3)。すなわち、好塩基球が肺気腫形成に大きく寄与していることが判明しました。



好塩基球は様々な物質を分泌することが知られています。そのうちのひとつ IL-4 と呼ばれるサイトカインを産生できないマウスを調べたところ、肺気腫が起きませんでした(図 4)。つまり、好塩基球の産生する IL-4 が肺気腫形成に深く関わっていることが分かりました。

図 4

好塩基球が IL-4 を分泌できるマウス (エラスタゼ投与 21 日後)      好塩基球が IL-4 を分泌できないマウス (エラスタゼ投与 21 日後)



次に好塩基球由来の IL-4 がどのようにして肺気腫形成に寄与しているのかを調べました。その結果、血中から肺に侵入してきた白血球の一種である単球が好塩基球由来の IL-4 の作用を受けて間質マクロファージと呼ばれる細胞に変身し、その間質マクロファージが産生する蛋白分解酵素 (MMP-12) が肺組織を傷つけることで肺気腫が形成されることが明らかとなりました(図 5)。

図 5

