

間質性肺炎モデルマウスにおける血管内皮プラズマローゲンの 評価

－脂質代謝から新規治療を目指した基礎的研究－

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	ナカムラ ユウスケ 中村 祐介
所属等	獨協医科大学 医学部 助教
プロフィール	再生医療を目指した iPS 細胞の血管内皮分化における脂質代謝、脂質プロファイルの解析、喘息の分子病態学の研究に従事し、現在は指定難病である特発性肺線維症の治療を目指し、病態形成における血管内皮細胞と脂質代謝の関わりをテーマに研究しております。特発性肺線維症が克服できる未来を作れる一翼になれば幸いです。

1. 研究の概要

特発性肺線維症は特発性間質性肺炎に含まれる慢性進行性の呼吸器疾患であり、予後不良の疾患である。本邦の生存期間中央値は 35 ヶ月と報告されており (Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 773-9)、指定難病である。本邦の有病率は 10 万人あたり 10 人とされ、発症率は 10 万人あたり 2 人ほどである (Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 773-9)。基本的には原因不明であり、種々の病態形成に関わる理論が報告されている。治療はピルフェニドンやニンテダニブなどの抗線維化薬が近年使われており、ガイドライン上 (Am J Respir Crit Care Med 2015 192 e3-e19) は条件付きでの推奨とされる。効果としては疾患の進行抑制効果が主であり、寛解に至る例は少ない。特発性肺線維症は慢性進行性の疾患であり、時に急激に呼吸不全が生じる急性増悪もある。このように、進行性であり予後も不良であり、効果的な治療法も乏しい疾患である。したがって、特発性肺線維症に対する病態解析や新規治療法の開発は急務である。

肺線維症の病態として活性酸素が関与する機序が報告されており、組織ストレスにより活性酸素が産生され気道上皮細胞のアポトーシスが生じ、それに続き線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化が起こり、膠原線維の産生に繋がるという機序である (Biochimica et Biophysica Acta 1832 (2013) 1028-1040)。また、間質性肺炎に対して血管形成が病態生成を担う可能性を論じた報告も認められる。IPF において線維化の軽度な部分は血管形成が増加し、高度線維化部分は血管形成が減少するとされる。血管網の低下が、組織の異常修復を引き起こし線維化が形成されると考えられている (Chest. 2012;142(1):200-207.)

我々は血管内皮細胞にとってプラズマローゲンが重要なリン脂質であることを明らかにした (Sci Rep. 2017;7(1):9377.)。プラズマローゲンはビニルエーテル結合を sn-1 位に持つリン脂質であり、脂質二重膜の構成成分である他、内因性の抗酸化物質としても働くと報告されている (Am J Physiol Heart Circ Physiol. 283(2), H671-9 2002.)。

本研究では、プラズマローゲンが肺線維化に対して、抑制的に関わる可能性があるかと仮定し研究を行った。これまで、虚血性心疾患、喫煙、加齢等でプラズマローゲンの減少を報告したものは存在したが (Atherosclerosis. 241(2), 539-46 2015, J Neurochem. 77(4), 1168-80 2001, PLoS One. 3(12), e3863 2008)、間質性肺炎とプラズマローゲンの関連に注目した報告は存在しない。最近、血管内皮にとってプラズマローゲンが重要であることを報告し、これまでの研究にて肺における血管網の異常が特発性肺線維症の病態形成に関わるという知見も

ある。両者を組み合わせ間質性肺炎におけるプラズマローゲンを評価することは新しい試みである。本研究では、間質性肺炎におけるプラズマローゲンの作用を解析した。

2. 研究の動機、目的

特発性肺線維症にとって脂質や血管網の構築や組織の活性酸素が病態形成に関与する報告がされ、血管網の主要構成細胞である血管内皮細胞にとって、プラズマローゲンが重要であるという知見が得られた。今回プラズマローゲンが特発性肺線維症で生じる活性酸素に対して、防御的に働いていると仮説を立てた。本研究目的はブレオマイシン間質性肺炎モデルマウスにおけるプラズマローゲンの動態を明らかにし、それをを用いた治療の可能性を評価することである。

3. 研究の結果

(未発表データのため、概略のみ記載)

間質性肺炎モデルマウスを作成し、コントロール群と間質性肺炎群、間質性肺炎+プラズマローゲン群で解析。プラズマローゲンは結合した脂肪酸によって、投与後に伴う反応が変わる結果が得られた。今後、論文作成し報告する。

4. これからの展望

今後の発展としては、本研究で得られたプラズマローゲン投与に伴う生体反応に対しての分子生物学的、脂質生化学的観点からメカニズムを解析する。また、プラズマローゲンに現行の肺線維症治療薬であるピルフェニドン、ニンテタニブを併用した場合の影響も同様に評価する。両薬物における効果は線維化を惹起するサイトカインの抑制と推察されているが(Int J Med Sci. 2015; 12(11): 840-847. Expert Rev Respir Med. 2010;4(3):301-10. Core Evid. 2015;10:89-98.)、プラズマローゲン併用でのサイトカインの動態も評価する。

5. 社会に対するメッセージ

本事業支援者の皆様へ

本研究のテーマである特発性肺線維症は慢性的進行性の経過となることが多く、時に急性増悪を起こし重篤になることがある疾患です。在宅酸素が必要となる症例や、肺癌の合併も多く、本邦の指定難病となっております。現時点で進行を遅らせる治療しかなく、悪化した肺(線維化)を改善させることは非常に困難です。本研究は、肺線維症の治療に向けた基礎研究として私学事業団のサポートを得て実施しました。支援者の皆様には心からの御礼を申し上げます。

右の写真は、小生が研究室で実験をしているものです。病棟と外来と研究室を行き来しながら研究を進めております。

今後もしもご支援よろしくお願い致します。

