



内科学講座 呼吸器内科
講師 皆川 俊介

新規細胞死研究から 難治性呼吸器疾患の解明に挑む

はじめに

呼吸器科領域は、腫瘍や感染症、アレルギー、自己免疫疾患と扱う疾患の種類も多い領域です。その中でも四大疾患と呼ばれる気管支喘息、COPD(慢性閉塞性肺疾患)、肺がん、呼吸器感染症は、高齢化社会を迎える現代において日本に限らず、世界的にも増加傾向です。WHOの報告では、COPD、肺がん、呼吸器感染症で2016年全死因の3,4,6位を占めており、生命に直結する克服すべき疾患と言えます。

背景-COPD

COPDは主に喫煙が原因の、慢性進行性の気管支閉塞と肺気腫を呈する難治性の病気です。2016年のWHOの調査では全死因の第3位になっており、医療経済的にも重要な疾患と言えます。タバコなどの煙を長期間吸い込むことで、咳、痰、呼吸困難を引き起こし、禁煙後も老化とともに進行することが知られています。現時点において気管支を拡張させて症状を和らげる薬はあるのですが、予後を著明に改善させる有効な薬物療法の開発は遅れていました。当グループでは、これまで様々な角度からCOPDの新規病態解明および新規薬物開発について研究を重ねていました(文献1)。COPD患者の肺(以下、COPD肺)では、喫煙により肺の上皮細胞が傷害され、細胞死が起こっていることはわかっていましたが、その機序は十分には解明されていませんでした。

鉄依存性細胞死:フェロトーシス

感染や喫煙など外的なストレスにさらされた細胞は、細胞死を起こし排除されますが、時にこれらは綿密なプログラムによって制御されていることが近年明らかになりました。その代表的な細胞死がアポトーシスという細胞死で、これまでCOPDとの関連も報告されていました(文献3)。近年新たな細胞死の形態として、鉄依存性の細胞死である”フェロトーシス”が報告されました。フェロトーシスは、細胞内の有害な”遊離鉄”によって細胞膜を構成する”脂質”が酸化反応を起こし、細胞死を引き起こすというものです。我々は、COPD肺に鉄の過剰な蓄積が起こっていることに着目し、フェロトーシスが喫煙によって誘導されることを証明しました(図1-①)。また細胞内の鉄は、フェリチンという安定、無害な状態で通常貯蔵されていますが、オートファジー機構(用語解説参照)によって有害な遊離鉄へと分解されることを明らかにしました(図1-②)。このフェリチンを特異的に分解するオートファジーはフェリチノファジーと呼ばれており、NCOA4という積み荷タンパクにフェリチンを乗せてオートファジー機構へ運搬することが知られています。今回肺上皮細胞においてNCOA4を不活性化すると細胞死が減少し、COPD形成を抑制する結果が示されました。さらにフェロトーシス経路の核となる脂質の酸化反応を抑制するGPx4というタンパクに着目し、このGPx4発現低下(不活性化)マウスおよび高発現マウスを用いて、タバコ喫煙暴露実験を行いました。GPx4高発現マウスでは、通常

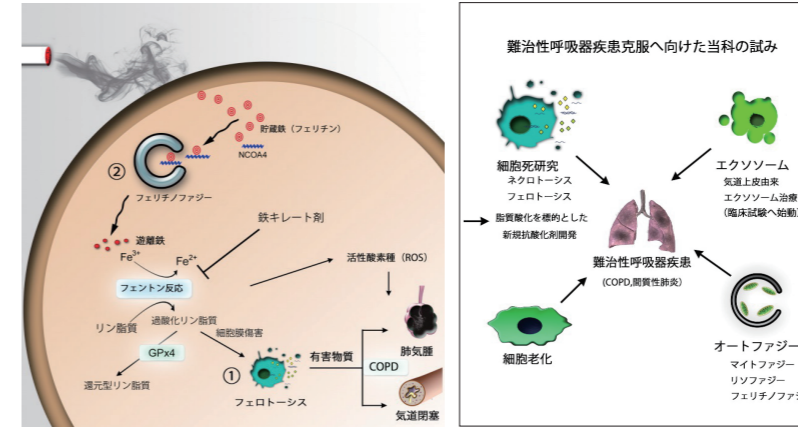


図1: フェロトーシスを介したCOPD病態(文献2より改変)

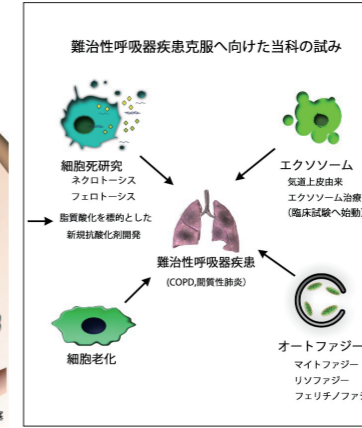


図2: 約10年間の当科の取り組み



のマウスに比べてCOPDの病態形成が軽減され、GPx4発現低下マウスではCOPD病態が悪化しました(文献2)。本研究によって、肺気腫を含めたCOPD形成における、これまで報告されていた機序とは全く異なる新しいプロセスが、細胞レベルならびに分子レベルで明らかになりました(文献2)。

我々はさらに、この細胞死の中心的な反応である脂質酸化反応に現在注目しています。脂質は、古くから酸化ストレスの最も重要なターゲットとして注目されていますが、脂質の酸化を非常に効率的に抑制する薬剤が、既存薬物からのスクリーニングによってすでに同定されています。我々はこれらの既存薬を利用した新規抗酸化薬をCOPDだけでなく、間質性肺炎や肺がんといった難治性呼吸器病態治療に応用することで新たな予防法・治療薬の開発に挑戦しています。

参考文献

- 1) Minagawa S, et al. Selective targeting of TGF-beta activation to treat fibroinflammatory airway disease. Sci Transl Med. 2014;6(241):241ra79.
- 2) Yoshida M, Minagawa S, et al. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis. Nat commun. 2019 Jul 17;10(1):3145.
- 3) Minagawa S, et al. Regulated necrosis in pulmonary disease: A focus on necroptosis and ferroptosis. Am J Respir Cell Mol Biol. 2020; Feb.4.

用語解説

- (注1) エクソソーム ; 細胞から分泌される直径50-150nmの小胞。内部に様々なタンパクや遺伝情報が含まれており、細胞間の情報伝達や病気の成因に関わっているとされて注目されている。
- (注2) オートファジー ; 2016年大隅 良典教授がノーベル医学生理学賞を受賞したことで知られる、細胞内のタンパク分解機構。不要な細胞の中にある小器官やタンパク質を分解して再利用するシステムと考えられているが、環境によっては有害となる報告もある。

当研究室の様々な試み

当研究施設では、桑野和善教授、荒屋 潤教授ご指導の元、10年以上にわたり独自の研究チームで呼吸器疾患に対する様々な基礎研究を精力的に行っています。前述したプログラム細胞死(文献3)の他に細胞老化、オートファジー、エクソソーム(用語解説参照)といった細胞の運命に関わる最新の分子細胞生物学のテーマをもとに呼吸器疾患の病態解明に取り組んでいます(図2)。特にエクソソームに関しては、国際的な第一人者である落谷孝広先生の全面的なご協力の元、気道上皮細胞由来のエクソソームを用いた世界初のCOPD、間質性肺炎治療に関する臨床試験を慈恵医大発で始動しようとしています。今後、こうした地道な基礎研究の積み重ねの結果、難治性呼吸器疾患に対する画期的な治療薬が一つでも誕生することを切に願っています。