

## 留学成果報告書〈概要〉

施設・所属: インペリアル大学 国立心肺研究所 氏名 三谷 明久

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. A4 1 ページでまとめてください。(図表、写真などの添付を含む 日本語)

2011年の4月より、ロンドンにあるインペリアル大学の国立心肺研究所に研究留学させて頂いています。貴財団からの助成期間は2013年3月で終了しましたが、現在引き続き同研究室で研究を続けています。大学のあるケンジントン地区は、ハイパークの南側に位置し、自然史博物館をはじめとするいくつかの博物館や、夏のクラシック音楽の祭典プロムスで有名なロイヤルアルバートホールなどを有する文化的なエリアです。研究所の呼吸器部門は、メインキャンパスから徒歩10分くらいの住宅街の真ん中に(その大層な名称とは裏腹に)ひっそりと佇んでいます。景観を守るため、外観に関しては窓枠などを変更することも容易にはできないようで、まさしく年代ものと呼ぶにふさわしい建物ですが、内部は(有難いことに)とても近代的で快適な空間です。

研究室では伊藤一洋先生、Peter Barnes 教授のご指導の下、慢性閉塞性肺疾患(COPD)におけるステロイド抵抗性に関する研究を行っています。ステロイドは、強い抗炎症作用を持ち、様々な炎症性疾患の治療薬として用いられています。しかし、COPD の患者さんでは、このステロイドの効果が弱いことが知られており、これが COPD の治療が難しい原因のひとつとなっています(WHO の統計では死亡原因の第4位)。

私に与えられたテーマは、このステロイド抵抗性における PI3K の役割の全貌を解明するプロジェクトの一環として、PI3K の下流のシグナルである mammalian target of rapamycin (mTOR)の関与を調べることです。実験には、主として単球系の細胞株であるU937細胞を用い、COPDの要因であるタバコの抽出液による刺激によりステロイド抵抗性を誘発しています。まず、最初にタバコ刺激により mTOR が活性化されるかどうかを調べました。リン酸化 mTOR のウェスタンブロットにより、タバコ刺激により mTOR が活性化されること、mTOR の阻害剤 rapamycin によってこの活性化が阻害されることが示されました。次に、ステロイド(Dexamethasone)による TNF $\alpha$  刺激後 IL-8 分泌の抑制によってステロイド感受性を測定しました。これまでの報告のとおり、タバコ刺激によりステロイド感受性が低下(つまりステロイド抵抗性の獲得)しましたが、興味深いことに rapamycin を併用することで、感受性が改善しました。つまり、mTOR が、COPD の新たな治療ターゲットとなりうる可能性が示されました。現在、COPD 患者さんの抹消血単核球や抹消肺組織での mTOR 活性の測定などを計画しています。

並行して、ステロイド抵抗性獲得の機序についても解析を進めています。ステロイドと結合した受容体は、核に移行し、抗炎症作用を示します。まず、タバコ刺激により、この受容体の核への移行が阻害されることを示すことができました。この結果そのものは大変意義深いものの、mTOR の阻害剤 rapamycin によって改善されず、mTOR を介した経路の関与は否定的だと判断しました。Histone deacetylase 2 (HDAC2)も、ステロイド抵抗獲得に重要な働きをすることが知られており、COPD 患者さんからの抹消血単核球や抹消肺組織で、発現や活性が低下していることが報告されています。しかし、rapamycin は、HDAC2 の発現や活性に影響を与えませんでした。現在、NF $\kappa$ B や activator protein-1 (AP1)の関与について解析を進めています。

今年は、日英学術交流の150周年記念にあたるそうです。伊藤博文など長州からの5名の留学生在がロンドン大学に留学したのが、ちょうど150年前とのことで、この夏にはいくつかの式典も計画されています。ビザの問題、経済的な問題はやはり大きいですが、若者の「内向き」志向などということも言われているようですが、是非こうした学術交流がこれからも続いてほしいと思います。