

成果報告書〈概要〉

施設・所属: Imperial College London, National Heart & Lung Institute 氏名: Satoru Yanagisawa

1. 概要の構成は自由ですが、留学の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)

2014年04月～2016年03月までの二年間、英国ロンドンにあるImperial College 附属・国立心肺研究所(National Heart & Lung Institute : NHLI)に研究留学し、Kazuhiro Ito 教授・Peter J. Barnes 教授の御指導のもとで下記3点について研究を行いました。

① 酸化ストレス存在下の抗加齢因子 Sirtuin 1 (SIRT1) の発現調整メカニズムについて:

日常の細胞呼吸から、疾患時の炎症反応まで、生命活動には種々の酸化・還元反応が不可欠です。しかしながら、喫煙習慣や、炎症遷延時に生じる異常な酸化ストレスは生体にとって不利益な面もあり、結果として COPD (慢性閉塞性肺疾患) などの種々の疾患発症につながるということがわかっています。SIRT1 は対象蛋白を脱アセチル化することによって種々の生体反応の調節を担う酵素ですが、COPD 患者では SIRT1 が減少し病態形成に寄与することが報告されてきました。そこで、この SIRT1 減少機序について解明することを目的とし、気道上皮由来の細胞株である BEAS-2B 細胞に酸化ストレス(タバコ抽出液: Cigarette Smoke Extract = CSE) および種々の阻害薬を振り掛けた際の SIRT1 の動態について研究を行いました。結果として、下記の結果を得ました。

- a. 気道上皮細胞の SIRT1 は、従来いわれていたように「核内」でなく「細胞質」優位に存在する。
 - b. 酸化ストレス(CSE)暴露により細胞質 SIRT1 は速やかに核内に移行する。
 - c. 核移行 SIRT1 は Superoxide Dismutase-2 (SOD2) などの抗酸化蛋白発現を介して細胞保護的な役割を有する。
 - d. 慢性 CSE 暴露時は SIRT1 の核移行がうまく働かなくなり、この障害が病態発現に寄与する可能性がある。
- 以上より、SIRT1 核移行は酸化ストレスからの細胞防御に重要であることが明らかにすることができました。

② 慢性閉塞性肺疾患(COPD)における活動性炎症遷延メカニズムについて:

COPD の病態形成には酸化ストレスによる慢性の活動性炎症惹起が重要であることが明らかになっています。喫煙は COPD 発症の重要な原因であり、主として細胞膜上にあるホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) 刺激系を活性化します。従来、PI3K の活性経路については多くの報告がある一方、本刺激系の抑制機序については十分な報告はなく、なかでも抑制効果の特に大きい PTEN の役割については十分な検討がなされていませんでした。そこで COPD 発症における PTEN の意義について検討を行い、下記の結果を得ることができました。

- a. COPD 患者由来肺組織では PTEN の発現が優位に減少している。
 - b. PTEN 減少の程度は疾患の重症度と正の相関を示し、PI3K 系の活性化とは負の相関を示した。
 - c. 気道上皮を用いた細胞実験でも、酸化ストレス(CSE)暴露によって PTEN は遺伝子発現レベルで抑制された。
 - d. 人工的に PTEN 発現を抑制した細胞では、定常状態で PI3K 系および炎症反応の活性化が認められた。
- 以上より PTEN が PI3K 系の制御に重要であり、COPD における炎症反応遷延・拡大に寄与することが示されました。

③ COPD における血清 SIRT1 の検出とその臨床的意義について:

もともと SIRT1 は脱アセチル化によって種々の蛋白反応を制御する細胞内分子として発見されました。しかしながら、昨今の検討では細胞代謝への関与を超えて「老化」への寄与が明らかになり、その減少は老化関連疾患発症にも寄与することが明らかになっています。最近、認知症やアルツハイマー病といった神経疾患では「血中」SIRT1 が減少しており、疾患活動性の評価に有用である可能性が示唆され、呼吸器系でも気管支喘息での血中 SIRT1 変動の報告があります。このような背景を踏まえて、喘息と同様な気道炎症性疾患であり、なおかつ老化関連疾患でもある COPD における血中 SIRT1 について検出を試み、その臨床的意義について検討を行いました。

- a. Western blotting により COPD 患者由来の血清中に SIRT1 を検出した
 - b. 血中 SIRT1 濃度は健常人に比べて COPD 患者で有意に減少しており、病態の重症度とも相関した
 - c. 加えて、BMI といった全身状態や、肺病変重症度(気腫化の有無・KCO%)とも血中 SIRT1 は相関を示した
 - d. COPD 患者に限って検討したところ、病態増悪頻度や BODE index といった予後指標とも相関した
- 以上より、血中 SIRT1 は COPD の診断・疾患活動性判定の有用なバイオマーカーになる可能性が示されました。

上記が、簡略ではありますが、NHLI での留学における研究成果になります。

最後に末筆となりますが、研究面・生活面におよぶ公私にわたり幅広い御指導を賜りました Kazuhiro Ito 教授に深く感謝申し上げますとともに、このような留学研究の機会を与えてくださった万有生命科学振興国際交流財団、および東北大学医学部呼吸器内科の一ノ瀬正和教授および医局関係者の方々に心から感謝申し上げます。ありがとうございました。