

成果報告書<概要>

施設・所属: National Jewish Health

氏名 小池 建吾

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)

2015年10月～National Jewish Health (コロラド州、アメリカ)にて肺気腫(COPD)の研究をさせて頂いております。従事しています二つの研究、「endothelial monocyte-activating protein II (EMAP2)」、および「グリコスフィンゴ脂質」についての成果をご報告させていただきます。

Study 1: “Preclinical development of an antibody against EMAP II to treat cigarette-smoke (CS)-induced emphysema”

EMAP2 は、あらゆる細胞の細胞質内に存在する前炎症性サイトカインであり、炎症・喫煙等のストレスによって産生・分泌が促進され、内皮細胞に特異的に細胞死(アポトーシス)を生じさせます。当研究室は以前に COPD 患者の肺組織や肺泡洗浄液内の EMAP2 レベルは、非喫煙者と比較して有意に上昇しており、EMAP2 中和抗体を野生型マウスに 3 週間吸入させると、慢性喫煙曝露による肺気腫発生を予防できる事を報告しております。その際には、薬剤の副作用を最小限とするために吸入療法が選択されましたが、ヒトへの応用を考えた場合に、抗体の吸入療法は導入が難しいことが問題点として考えられました。そこで、私は野生型マウス(C57/BL6)の喫煙モデルを用いて、EMAP2 中和抗体の「皮下注射による肺気腫予防効果」を検討致しました。具体的には、野生型マウスを2ヵ月齢から喫煙(or 新鮮大気)に曝露させ、喫煙開始の3ヵ月後から、EMAP2 中和抗体あるいは IgG control の皮下注射を週3回(計9回)施行しました。そして喫煙 (or 新鮮大気)曝露を計6ヵ月間行った後に、解剖を致しました。結果ですが、喫煙・IgG control 群では、著明な肺気腫所見、アポトーシス(細胞死)の増加を認めました。しかし、喫煙・EMAP2 中和抗体投与群では、6ヵ月間の喫煙曝露にもかかわらず、喫煙・IgG 群と比較して、有意にアポトーシス所見は減少しており、病理所見においても肺破壊は目立ちませんでした。これらの結果は、EMAP2 中和抗体は皮下投与でも、喫煙によるマウス肺気腫の発生予防効果を有する事を示唆しています。本研究は、現在論文投稿の準備中です。

Study 2: “The role of glycosphingolipid metabolism in determining pulmonary endothelial cell fate”

グリコスフィンゴ脂質(GSL)は細胞膜の重要な構成成分であり、細胞膜の安定、効率的な細胞シグナル伝達経路に不可欠とされていますが、肺疾患での役割はいまだに不明です。当教室は、2015年アメリカ胸部学会雑誌に、急性増悪の既往が多い COPD 患者と GSL の血清レベルには強い相関性がある事を報告いたしました。また、GSLの前駆物質である Ceramide が、肺の血管内皮細胞にアポトーシスを生じさせ、COPD の病態に深く関わる事を以前に明らかにし、2005年 Nature Medicine 誌に発表しております。そこで私は、ceramide から GSL への合成をつかさどる酵素である glucosylceramide synthase (GCS)の肺血管内皮細胞での役割を調査することとしました。具体的にはヒト検体から得られた肺血管内皮細胞を培養し、GCS の阻害剤を用いて、GCS の活性が抑制された場合にどういった変化が細胞に起こるのかを研究しました。その結果、GCS 阻害によって、細胞の生存・増殖に重要な役割をもつ mTOR シグナリングが著しく抑えられ、細胞増殖も抑制されることを発見しました。そして、GCS 阻害によって、顕著なアポトーシスが生じる事も発見しました。これまでに当教室ならびに他の多数の施設にて、喫煙が Ceramide を上昇させる事や、Ceramide 増加は細胞死を引き起こす事が明らかになっておりますが、その機序については不明な部分がいまだに多く存在します。GCS は Ceramide/GSL のバランスを調節している事から、「喫煙によって GCS の活性が落ち、Ceramide レベルが上昇することが肺気腫の誘因の一つである」ことが仮説として考えられ、今後は喫煙が GCS に及ぼす影響について、ヒトおよびマウス検体を用いて研究する事を計画しています。