



報道関係者各位

平成 25 年 10 月 11 日

国立大学法人 群馬大学

国立大学法人 筑波大学

肺線維症の病態形成に脂質バランスが関与することを発見 ～ 肺疾患の予防・治療に向けた新しいメカニズムの解明 ～

趣旨・目的

国立大学法人群馬大学(高田 邦昭学長)大学院保健学研究科 横山知行教授、医学系研究科前野敏孝講師、倉林正彦教授および国立大学法人筑波大学(永田 恭介学長)医学医療系 松坂賢准教授、島野仁教授らの研究グループは、肺線維症の病態形成に脂質、特に脂肪酸のバランスが重要であり、この組成が変化することで肺線維症の病態が増悪することを発見しました。

本研究成果は、Nature Publishing Group のオンライン誌 Nature Communications で 10 月 11 日に公表されます。

概要

研究の背景1

呼吸器疾患は間質性肺炎(肺線維症)や肺がん、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、呼吸器感染症、喘息、睡眠時無呼吸症候群など多彩な病気から成り立っております。いずれの疾患も近年、増加の傾向をたどっており、厚生労働省が行った平成 24 年人口動態統計における死因順位の結果では、肺炎が脳血管疾患を抜いて悪性新生物、心疾患に次ぐ第3位に入ることなどから、呼吸器疾患に対する予防や治療などの対策が急務とされております。間質性肺炎(肺線維症)は肺胞を支持している間質を主体とした炎症が生じ、びまん性の線維化をきたす炎症性疾患であり、近年増加の一途をたどっている一方、治癒困難な例が多く、速やかな病態機序の解明が望まれております。

研究の背景2

遊離脂肪酸は脂質や糖質の摂取によって体内に蓄えられた中性脂肪が分解されることで血液中に放出されることから、肥満や糖尿病で血中濃度が増加し、逆に痩せで低下することが知られております。また、遊離脂肪酸は生体が活動する上で重要なエネルギー源であります、特に肺において

は、サーファクタントの合成基質としても働きます。肺サーファクタント*¹はⅡ型肺胞上皮細胞で生成された後、肺胞腔内に分泌され、肺胞がつぶれないように形を維持することで呼吸を維持すること、さらに外敵からの生体防御にも重要な役割を果たすことが知られております。このサーファクタントの合成不足が間質性肺炎やCOPD、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)に関わることが報告されておりましたが、サーファクタントを構成する脂肪酸の組成と病態との関わりに着目した研究はほとんど行われておりませんでした。

遊離脂肪酸は、構成成分として飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸とに分けられますが、体内で最も組成の多い炭素数 16、18 の脂肪酸生成に関与している酵素が Elongation of long chain fatty acid member 6 (Elovl6)(図 1)であり、横山教授らの研究グループ(群馬大学大学院保健学研究科:渡邊 秀臣研究科長)はこれまで、この脂肪酸組成と触媒酵素および病態との関わりについて、研究に取り組んできました。

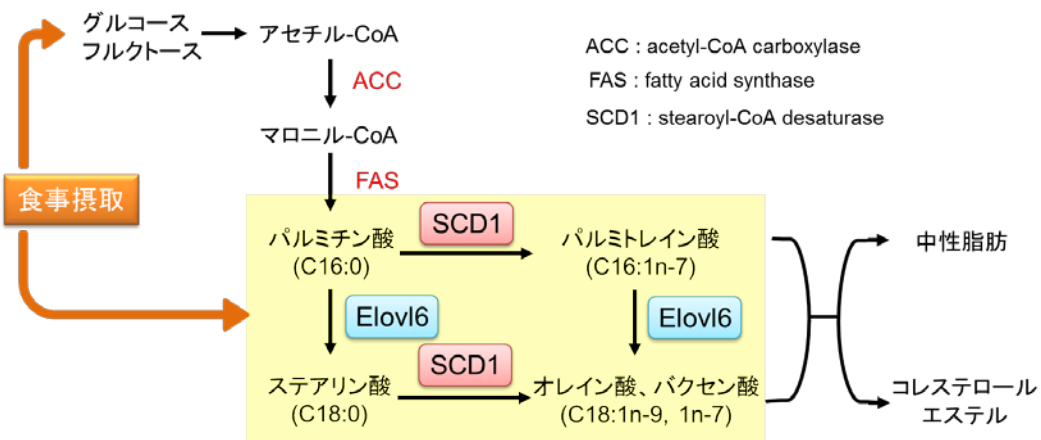


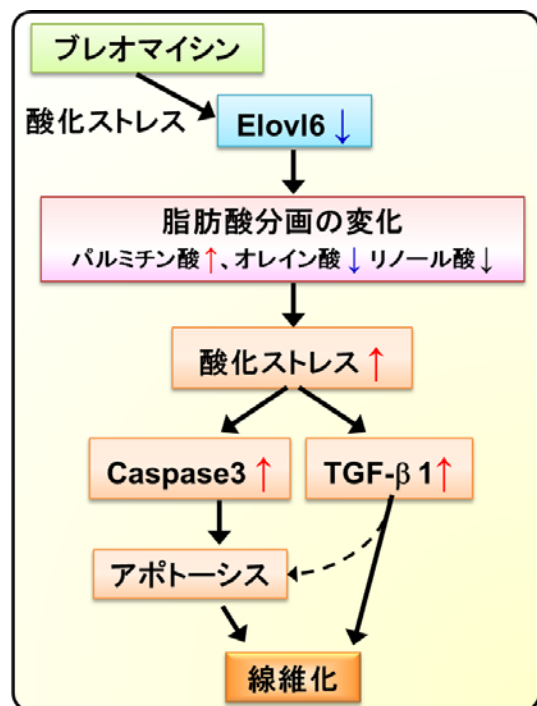
図 1 脂肪酸合成系における各酵素の役割

哺乳動物の生体内の脂肪酸は、脂肪酸合成系および食事摂取から供給される。特に、小胞体膜上ではグルコースなどからの脂肪酸合成系および食事由来の飽和脂肪酸・不飽和脂肪酸の連続的な鎖長伸長や不飽和化が行われており、この鎖長伸長に重要な役割を果たしている酵素が Elovl6 である。

研究の内容と成果

本研究グループは、肺線維症のモデルマウスや肺線維症患者の病理検体において、脂肪酸の伸長反応に関与している Elovl6 が著明に減少していることを突き止め、この酵素を欠損させたマウスに肺線維症を引き起こす薬剤を投与すると、通常のマウスと比較して著明な肺線維症の増悪を認めることを明らかにしました(図2)。

図2 今回の研究で認められた脂肪酸伸長酵素と肺線維症に至るメカニズムについて (掲載論文より改変引用)



まず我々は、肺サーファクタントの主な生成場所であるII型肺胞上皮細胞にElovl6 が強く発現することを突き止めました。さらに、マウスの気管支からブレオマイシン^{*2}という薬剤を投与して、肺線維症モデル作製したところ、Elovl6 の発現および活性が著明に減弱していることを明らかにしました。これは、特発性肺線維症(IPF)の患者さんから採取した肺においても、同様の結果を得ました。

次に、Elovl6 を欠損させたマウスにブレオマイシン気管支投与を行い、肺線維症モデルを作成したところ、野生型マウス(比較対照)と比較して、著明な線維化の増悪を認めました(図3)。この線維化の増悪には酸化ストレスの増加、線維化の重要な調節因子である形質転換増殖因子β1(TGF-β1)の発現増加およびアポトーシスの亢進が関与していることを示しました。

さらに、この肺組織から脂質を抽出して、脂肪酸分画を測定したところ、野生型マウスに生理食塩水を投与(比較対照)した肺と比較して、ブレオマイシンを投与した肺線維症モデルおよびElovl6欠損マウスの肺において、飽和脂肪酸であるパルミチン酸(C16:0)の増加、不飽和脂肪酸であるオレイン酸(C18:1n-9)、リノール酸(C18:2n-6)の減少を認めました(図4)。

この傾向は、RNA干渉(RNAi)によって培養II型肺胞上皮細胞におけるElovl6発現を減少させた場合においても、同様の結果を得ました。さらに、パルミチン酸を培養II型肺胞上皮細胞に添加すると酸化ストレスの増加、TGF-β1の発現増加およびアポトーシスの亢進を認めたことから、Elovl6の発現低下によってパルミチン酸分画が増加することで、酸化ストレスが増え、線維化の進行におよぶ可能性を突き止めました。

以上の結果から、肺におけるElovl6の発現低下が、肺胞上皮での脂肪酸分画のバランスを変化させて、肺線維症の発症・進展に強く影響していることが示唆されました。

社会的意義とこれからの展望

これまで生活習慣、特に食事や栄養成分と呼吸器疾患との関わりについてはほとんど明らかにされてきませんでした。本研究成果から、食事の脂肪酸の組成やバランス、肥満や痩せ、糖尿病な

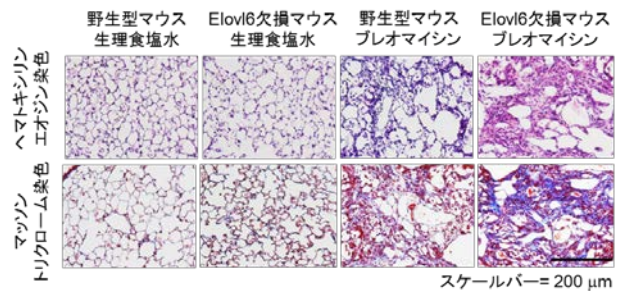


図3 Elovl6欠損マウスにおける線維化の増悪
上段は細胞及び組織構造の全体像を把握する為の染色、下段は線維化(青色)の程度を染色している。野生型マウスと比較して、Elovl6欠損マウスで青色の線維化領域が増加している。(掲載論文より改変引用)

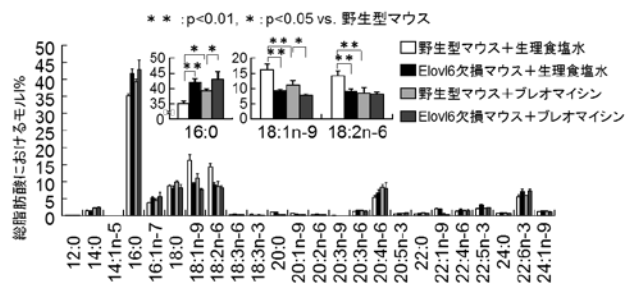


図4 肺線維症における脂肪酸分画の変化
野生型マウスに生理食塩水を投与(比較対照)した肺と比較して、ブレオマイシンを投与した肺線維症モデルおよびElovl6欠損マウスの肺において、パルミチン酸(C16:0)の増加、オレイン酸(C18:1n-9)、リノール酸(C18:2n-6)の減少を認めた。(掲載論文より改変引用)

どに伴う体内の脂肪酸組成の変化が肺線維症の発症に関わる可能性が考えられ、今後は臨床研究や疫学調査などからその因果関係を解明していきます。

さらに、脂肪酸の組成を変化させる酵素である Elovl6 の発現や活性を調節することで、肺線維症の病態をコントロールできる可能性があることから、Elovl6 を標的とした予防や薬剤治療へのアプローチを検討していきます。

用語解説

*** 1 肺サーファクタント**

肺におけるⅡ型肺胞上皮細胞が、循環血液中から取り込んだ遊離脂肪酸を基質として、細胞内の小胞体で新規に生合成する界面活性剤。その構成は脂質 90% (そのほとんどはリン脂質)、蛋白 10% である。サーファクタントの蛋白成分 (SP-A, SP-B, SP-C, および SP-D) については、遺伝子変異家系の解析や遺伝子欠損マウスでの研究がなされてきたが、リン脂質の成分変化がもたらす病態生理については、これまでほとんど報告がない。

*** 2 ブレオマイシン**

がんなどの悪性腫瘍の治療に用いられる抗生物質の一つ。皮膚がん、頭頸部がん、リンパ腫などの治療剤として使用されているが、副作用として間質性肺炎を発症することが知られている。マウスやラットなどの実験動物の気管内にブレオマイシンを投与すると、線維芽細胞の増殖や肺胞マクロファージの増加、間質性の線維化をきたすことから、肺線維症モデルの作成に用いられる。

掲載論文

“Deranged fatty acid composition causes pulmonary fibrosis in Elovl6-deficient mice”

論文題名 (和訳): Elovl6 欠損マウスにおける脂肪酸分画の変化は肺線維症を引き起こす

著者: 須永 浩章、松井 弘樹、上野 学 他

公開日: Nature Communications, 2013 年 10 月 11 日 (金) 18:00 (日本時間)

本件に関するお問い合わせ先:

(研究について)

群馬大学大学院保健学研究科 生体情報検査科学講座

教授 横山 知行

〒371-8514 群馬県前橋市昭和町 3-39-22

Tel: 027-220-8951, Fax: 027-220-8951

E-mail: tyokoyama@gunma-u.ac.jp

群馬大学大学院医学系研究科 臓器病態内科

教授 倉林 正彦

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

Tel: 027-220-8140, Fax: 027-220-8150

E-mail: mkuraba@showa.gunma-u.ac.jp

筑波大学医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科

教授 島野 仁

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

Tel: 029-853-3053, Fax: 029-853-3174

E-mail: hshimano@md.tsukuba.ac.jp

(取材対応窓口)

群馬大学昭和地区事務部総務課

広報係長 秋山 和慶

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-22

Tel: 027-220-7895, Fax: 027-220-7720

E-mail: kaz4857@jimu.gunma-u.ac.jp