

論文題目 Study of alveolar regeneration effect of PPAR β/δ selective agonist on chronic obstructive pulmonary disease

(PPAR β/δ 選択的アゴニストの肺胞再生効果の検討)

小澤 知尋

論文要約

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD) は、慢性的な肺の炎症を伴う、不可逆的な肺胞破壊を呈する疾患であり、2013 年の Lozano 教授らの報告によると世界の死亡原因の第 4 位になった疾患であるが、その根治的な治療薬は、未だ開発されていない。全トランス型レチノイン酸 (ATRA) は、COPD モデルラットにおいて、破壊された肺胞の再生効果が報告された。また、当研究室において、未分化な肺胞上皮細胞へ ATRA を処置した際、II 型肺胞上皮細胞 (alveolar type II epithelial cells; AT-II) へ分化誘導効果があること、および ATRA の経肺投与 (2.5 mg/kg、週 2 回) により、エラスターゼ誘導性 COPD モデルマウスにおいて肺胞が再生する効果があることが示された。しかし、そのメカニズムの詳細は解明されていない。

そこで本研究では、(1) ATRA により、AT-II へ分化誘導させる責任核内受容体を同定する、(2) さらに、その責任核内受容体のアゴニストを用いて、COPD モデルマウスの肺胞再生効果を評価することで、より効率的な COPD 根治治療薬の候補化合物を探索した。

(1) ATRA による AT-II への分化誘導責任核内受容体の同定

ATRA は、細胞内において異なる 2 つの核内受容体、Retinoic acid receptor (RAR) 及び Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR β/δ)、を刺激することが報告されている。さらに、RAR および PPAR β/δ は、それぞれ異なる経路で分化誘導、細胞増殖、アポトーシス、サイトカイン産生や代謝などに関与し、中には正反対の作用を示すことが報告されている。そこで、肺胞再生責任核内受容体がどちらか 1 つだった場合、受容体選択制のある薬物を用いることで、もう一方の核内受容体による薬効の減弱や予期せぬ副作用を回避できる可能性が高まると考えた。

そこで、本研究では、未分化な肺胞上皮細胞へそれぞれの核内受容体に選択的なアゴニストを処置した際の、AT-II への分化誘導効果を比較した。

RAR 選択的アゴニスト (TTNPB) 処置群は、対照群に対して有意な AT-II への分化誘導活性は示さなかった。一方、PPAR β/δ 選択的アゴニスト (GW0742) 処置群は、対照群に比較して、AT-II のマーカーとして知られる肺サーファクタントタンパク質 (Surfactant protein; SP-A) が陽性な細胞の割合を、1 μ M、6 日間の処置で 2.2 倍増加させた。また、未分化な肺胞上皮細胞に対する GW0742 および ATRA 処置は、PPAR β/δ 核内受容体の下流に存在する遺伝子 (Adipose differentiation-related protein; ADRP) の mRNA の発現量を有意に上昇させた。

以上の結果から、未分化な肺胞上皮細胞の AT-II への分化誘導責任核内受容体は、PPAR β/δ であることが明らかとなった。

(2) PPAR β/δ 選択的アゴニスト GW0742 の経肺投与による COPD モデルマウスに対する肺胞再生効果の評価

COPD モデルマウスは、6 週齢 ICR マウス (♂) に肺の弾性繊維を構成する主要タンパク質であるエラスチンを分解する酵素であるエラスターゼを経肺投与し、肺胞を破壊することで作製した。この COPD モデルマウスに 10% DMSO を含む生理食塩水に溶解した GW0742 を 1.0 mg/kg、週 2 回、経肺投与した。対照群には、10% DMSO を含む生理食塩水を用いた。

2 週間の GW0742 処置は、AT-II のマーカーである SP-A および D の発現量を肺組織切片において有意に増加させた。また、エラスターゼ処置によって拡張した平均肺胞壁間距離 (Lm) は、対照群に比べて有意に短縮した。

さらに、3 週間の GW0742 処置は、エラスターゼ処置によって低下した肺組織の弾性及び肺機能が有意に改善した。

以上の結果から、COPD モデルマウスに PPAR β/δ 選択的アゴニストである GW0742 を経肺投与することで、未分化な肺胞上皮細胞を AT-II へ分化誘導し、弾性組織の減少によって広がった肺胞を修復し、肺胞が再生したこと、さらに肺組織の弾性を改善したことで、呼吸機能を改善したことが明らかとなった。

本研究によって、未分化な肺胞上皮細胞への PPAR β/δ 核内受容体への刺激に

よって AT-II マーカーの発現量が増加すること、および PPAR β/δ 選択的アゴニスト GW0742 が COPD モデルマウスの肺胞を修復し、呼吸機能を回復させることが示された。AT-II は、肺胞の表面張力を減少させ、肺胞の形状を維持するために必須な物質である肺サーファクタントタンパク質を産生する。COPD 患者において気管支肺胞洗浄液中の SP-D 濃度と呼吸機能に正の相関がみられることが報告されている。さらに、AT-II は、肺胞表面の大部分を占める I 型肺胞上皮細胞 (alveolar type II epithelial cells; AT-I) に分化することができる。よって、AT-II へ分化誘導することは、肺胞の修復において重要な役割を担っていると考えられる。

ATRA および RAR サブタイプ選択的アゴニストは、その造血細胞分化誘導作用およびアポトーシス誘導作用から急性前骨髄球性白血病治療薬として応用されており、副作用として、造血細胞分化誘導作用によって過剰に産生されるサイトカインとの関連が示唆されているレチノイン酸症候群、RAR α および β 刺激作用に由来する催奇形性や RAR γ 刺激作用に由来する皮膚障害が報告されている。PPAR β/δ 選択的アゴニストを用いることで、ATRA を治療薬として用いた際に生じる可能性があるこれらの副作用を回避できると考えられる。

以上の点から、PPAR β/δ アゴニストは、COPD 治療薬候補となり得る可能性が示唆された。