



東北大学



報道機関各位

平成 27 年 1 月 6 日
東北大学大学院医学系研究科

特発性肺線維症の新規治療法に光 タンパク質ホルモン Stanniocalcin-1 の吸入による症状進行の抑制

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野（産業医学分野兼任）の大河内眞也（おおこうち しんや）講師、小野学（おの まなぶ）博士研究員らのグループは、特発性肺線維症に対してタンパク質ホルモン Stanniocalcin-1（STC1）^{注1}の吸入治療が有効な治療法となり得ることを、肺線維症のモデルマウスを用いた研究で明らかにしました。特発性肺線維症は、日本では特定疾患に指定されている難病です。今回の研究成果は、特発性肺線維症のみならず、その他の臓器の線維化が進行する疾患の治療に役立つ可能性も期待されます。

本研究結果は平成 26 年 11 月 6 日（日本時間 11 月 7 日）に米学術誌 Molecular Therapy に掲載されました。

【研究内容】

肺は毛細血管に囲まれた肺胞と呼ばれる小さな袋を介して、血液中の二酸化炭素を排出し、大気中の酸素を取り込んでいます（図 1）。肺胞の障害や細菌等の感染によって肺炎が引き起こされると、酸素と二酸化炭素の交換が阻害され、呼吸困難・呼吸不全をきたします。肺炎には、肺胞内で主たる炎症が起こるもの（肺胞性肺炎）と、肺胞周囲の組織で主たる炎症が起こるもの（間質性肺炎）があります。特に、間質性肺炎と診断される患者の大多数を占める特発性肺線維症（Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）は、厚生労働省から特定疾患に指定されており、国内での患者数は約 1 万 5 千人程度と推定される疾患で、診断後の平均生存期間が 2-3 年と短いことで知られる難病です（図 1）。特発性肺線維症には、吸入薬として抗酸化物質である N-アセチルシステイン^{注2}が用いられていますが、十分な効果が現れていません。また近年、特発性肺線維症に対

する新規薬剤（ピレスパ®）の導入が一定の効果を上げていますが、治療成績については十分とは言えず、特発性肺線維症に対する有効な新規治療薬の開発が急務となっています。

特発性肺線維症は肺胞周辺組織の炎症に始まり、病状が進行するに従って、間質が肥厚し、肺胞が潰れ、肺組織が硬く線維化することにより肺活量が減少し、激しい呼吸苦や咳をきたします。炎症組織の線維化には肺胞上皮細胞^{注3}から分泌されるTGF-β1^{注4}というタンパク質が働いていると考えられており、TGF-β1の産生・分泌を抑えることが線維化抑制に向けた治療目標となっています。

大河内講師らは、肺の障害・炎症部分に集まり炎症を抑える機能を持つことが知られている骨髄間葉系幹細胞^{注5}に着目し、この細胞によって大量に分泌されるSTC1の特発性肺線維症に対する効果を調べました。その結果、薬剤（ブレオマイシン^{注6}）投与によって誘導した肺線維症のモデルマウスにおいて、タンパク質ホルモンSTC1を経気道投与^{注7}することでTGF-β1の産生・分泌が抑えられ、肺胞の線維化が抑制されることを発見しました（図2）。

STC1は肺胞上皮細胞のミトコンドリア由来過酸化物質^{注8}の産生を抑制することを介して、肺胞上皮細胞の小胞体ストレス^{注9}を軽減し、肺胞上皮細胞のTGF-β1産生・分泌を強力に抑制します。この作用により、過酸化物質による細胞傷害や肺胞の線維化が強く抑制されます（図3）。STC1によるTGF-β1の産生抑制作用は現在吸入療法に用いられているN-アセチルシステインより600-1500倍も強く、STC1吸入療法は特発性肺線維症に対する効果的な新規治療法になり得ることが期待されます。

また、STC1を用いた治療は、その他の臓器において線維化の進行が起きる疾患の治療に役立つ可能性も期待されます。今後、STC1吸入の安全性を動物実験によって確認した後に、人への臨床応用が期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金（研究代表者：大河内眞也、研究期間平成24年4月—平成27年3月）、科学技術振興機構の研究助成金（研究代表者：大河内眞也、研究期間平成24年10月—平成25年9月）の支援を受けて行われました。

【特許関連】

特許出願：特願 2013-523901

国際出願：米国 14/130,387、欧州 12812138.1

【用語説明】

注 1. STC1 (スタンニオカルシン 1) : STC1 は魚のエラに大量に存在し、海水からの過度のカルシウム流入を抑制することにより、魚の生命を維持する働きを持つ。STC1 遺伝子は、ほ乳類間で 100%、ほ乳類-魚類間でも 90%以上、相同であることより、ほ乳類の生命維持にとっても重要なホルモンと推測されているが、その働きの全容については、よく分かっていない。

注 2. N-アセチルシステイン : 過酸化物質を分解する強力な還元物質。ムコフィリン吸入液[®]として特発性肺線維症の吸入療法に使用されている。

注 3. 肺胞上皮細胞 : 肺胞の表面に位置し、肺胞内の空気と毛細血管との間の酸素や二酸化炭素の交換を行う。肺胞周囲の組織が炎症を起こすと、肺胞上皮と毛細血管のスムーズなガス交換が阻害される。

注 4. TGF- β 1 : 何らかの原因で肺胞上皮が障害を受けると、肺胞上皮の小胞体ストレスが増加し、その結果、肺胞上皮から TGF- β 1 が分泌される。慢性的な TGF- β 1 過剰分泌が組織の線維化をきたすと考えられている。

注 5. 骨髄間葉系幹細胞 : 骨髄内にあり、間葉系組織 (骨、軟骨、筋肉、脂肪など) の細胞に分化可能な幹細胞。骨髄内の環境を整えることにより、骨髄内の造血幹細胞の機能を調整し、安定的な造血を助ける。最近、様々な臓器の中にも骨髄間葉系幹細胞と似た細胞が存在することがわかってきている。

注 6. ブレオマイシン : 特発性肺線維症のモデルマウスを作成するとき使用する薬剤。ブレオマイシンをマウスの気道内に注入すると持続的な小胞体ストレスの増加、TGF- β 1 増加などが誘導され、慢性的な間質の炎症が起こる。

注 7. 経気道投与 : 人間の吸入療法に相当する。マウスの気管に細い管を入れ薬剤を散布する。

注 8. ミトコンドリア由来過酸化物質 : ミトコンドリアは、酸素を消費して ATP というエネルギー物質を作り出すことが出来るが、副産物として組織を傷害したり、炎症を惹起したりする活性酸素を作る。このような活性酸素などの過酸化物質をミトコンドリア由来過酸化物質と言う。

注 9. 小胞体ストレス : 何らかの原因により細胞のタンパク合成機構に異常をきたし、細胞内小胞体に変性したタンパクが蓄積すること。小胞体ストレスは、線維化誘導物質の産生亢進など、ある種の生体防御反応を誘導するが、強すぎる小胞体ストレスは細胞死を引き起こす。

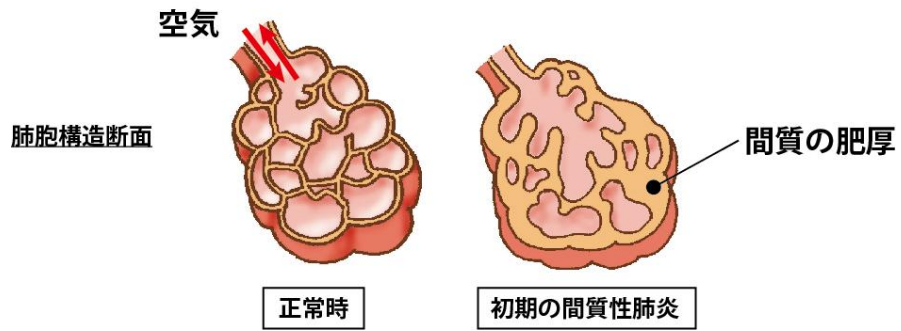
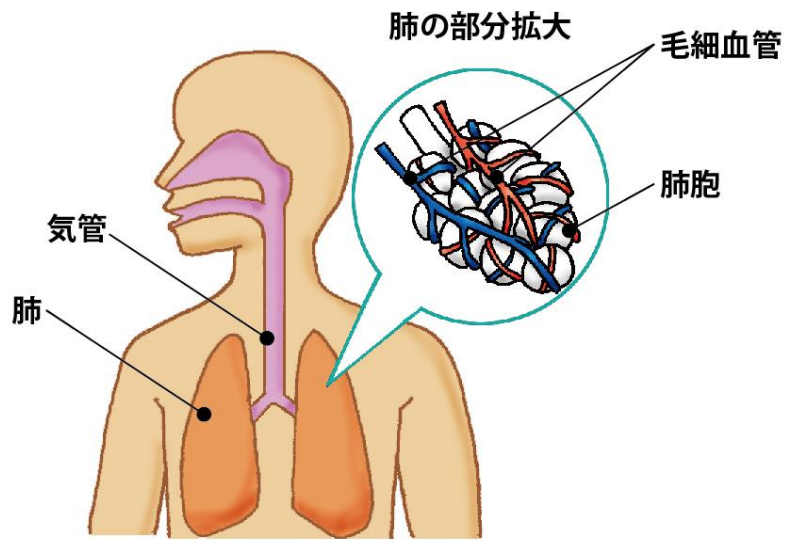


図 1. 肺の構造と間質性肺炎

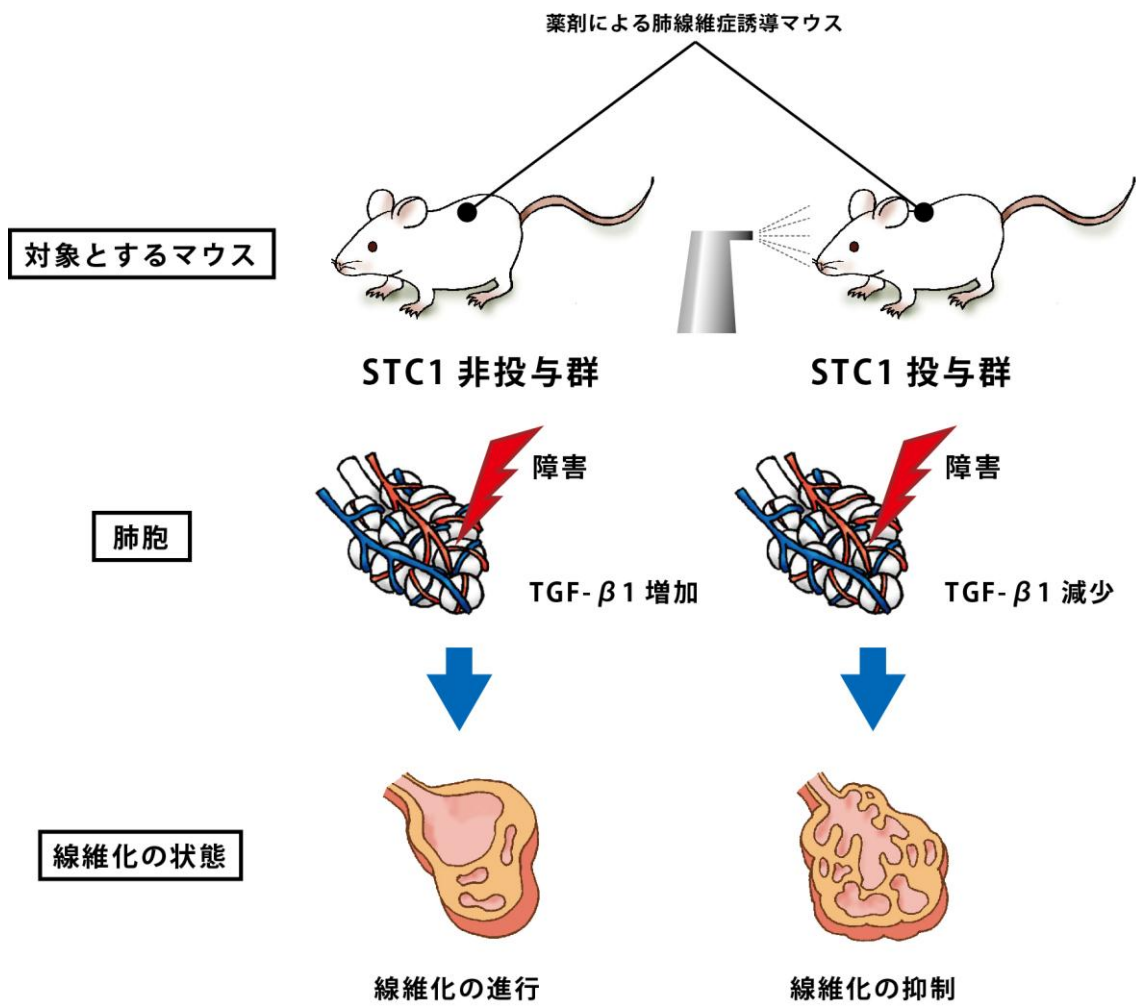


図 2. STC1 の投与と線維化の進行

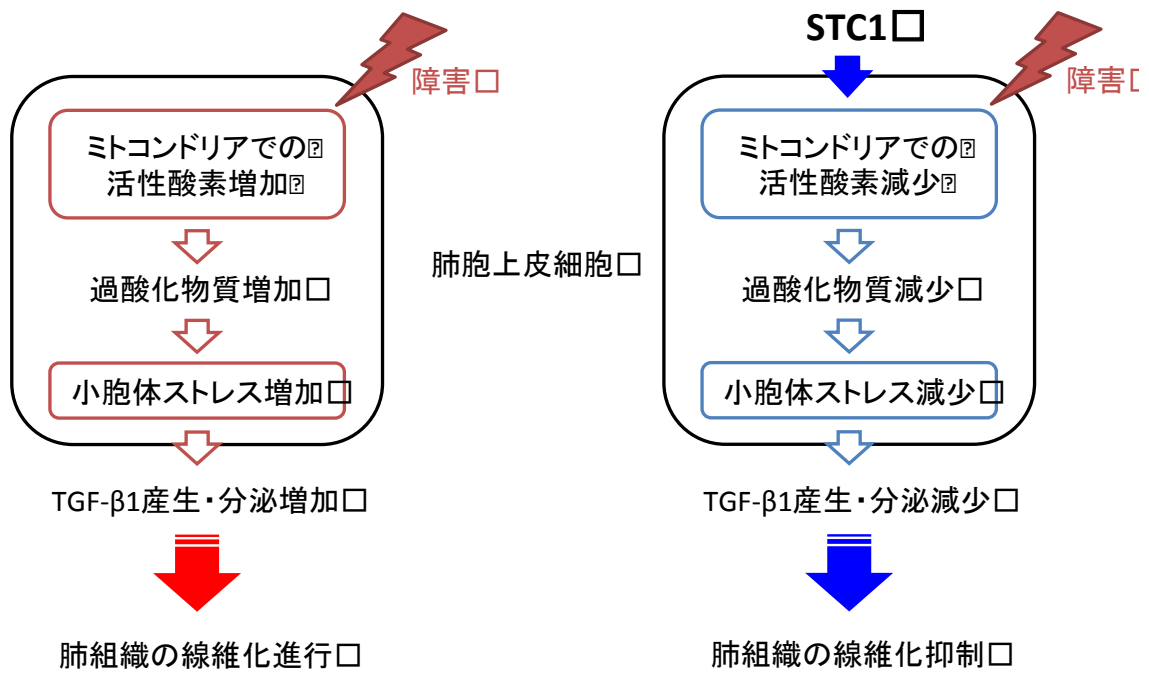


図 3. STC-1 の作用と線維化促進物質 TGF-β1 の抑制メカニズム

【論文題目】

Mesenchymal Stem Cells Correct Inappropriate Epithelial-Mesenchyme Relation in pulmonary fibrosis using Stanniocalcin-1, Mol Ther. 2014 Nov 6. [Epub ahead of print], Manabu Ono, Shinya Ohkouchi, Masahiko Kanehira, Naoki Tode, Makoto Kobayashi, Masahito Ebina, Toshihiro Nukiwa, Toshiya Irokawa, Hiromasa Ogawa, Takaaki Akaike, Yoshinori Okada, Hajime Kurosawa, Toshiaki Kikuchi and Masakazu Ichinose.

日本語タイトル：“間葉系幹細胞はスタニオカルシン1を使って、肺線維症における不適切な上皮と間質の関係を是正する”

小野学、大河内眞也、兼平雅彦、東出直樹、小林誠、海老名雅仁、貫和敏博、色川俊也、小川浩正、赤池孝章、岡田克典、黒澤一、菊池利明、一ノ瀬正和

掲載論文誌：Molecular Therapy 誌（電子版）、2014年11月6日付

【お問い合わせ先】

東北大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野

講師 大河内眞也（おおこうち しんや）

電話番号：022-717-8539

FAX 番号：022-717-8549

Eメール：ohkouchi@rm.med.tohoku.ac.jp

【報道担当】

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁（いなだ ひとし）

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：hinada@med.tohoku.ac.jp