

講師 橋本 直純 (研究者番号: 30378020)
 特任助教 阪本 考司

現在、基礎研究と臨床研究を『慢性炎症・線維化と肺癌』という観点から行っています。
 2012年、2014年、に続いて更新をいたします。

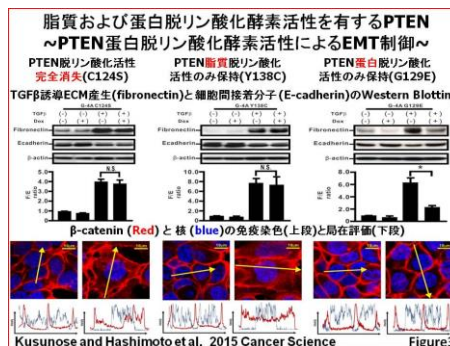
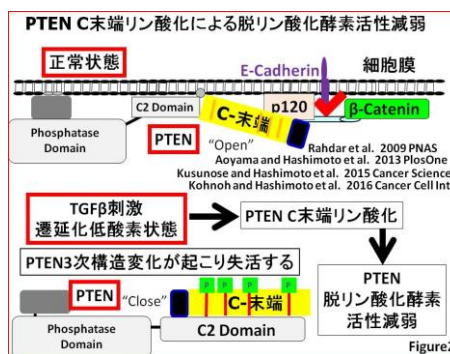
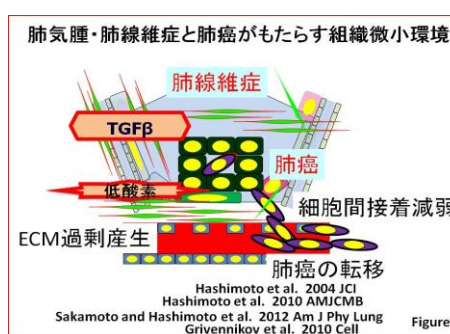
基礎研究課題

【慢性炎症および線維化を伴うびまん性肺疾患がもたらす組織微小環境が呼吸器疾患病態に与える影響とその治療戦略の構築】

肺線維症の線維化病変に存在する多様な表現型を有する線維芽細胞とその線維化経路自体への関与が示唆され、骨髄由来線維芽細胞や肺上皮細胞および肺血管内皮細胞による肺構成細胞間葉系形質転換 (Lung Cells-Mesenchymal transition; EMT) を介したさまざまな細胞起源由来線維芽細胞の存在が証明されるに至り、線維化機序を制御する新たな治療戦略の構築のために重要な知見となっている(文献 1, 2, Figure1)。

線維化病変では VEGF, FGF, PDGF などの EMT 誘導増殖因子産生亢進およびその受容体リン酸化シグナル(RTK)亢進や低酸素刺激暴露状態にあり低酸素下活性化シグナルの亢進状態に陥っていることを明らかにした。この知見に基づき、組織微小環境である線維化病変は EMT を誘導して更なる線維化病変の過剰形成をもたらすと同時に、間質性肺炎が高率に肺癌を合併するという臨床知見と合わせて過剰形成された線維化病変が腫瘍微小環境として高率に肺癌の発症母地となるという認識に至った。(Figure1)。これらの知見は、組織微小環境ではさまざまなシグナル経路が病態形成に関わっていることを示唆する。そこで、我々はさまざまな組織微小環境刺激を包括的に制御する治療戦略の構築を目指している。

その一例として、PTEN の C 末端リン酸化部位制御に着目している。PTEN は脂質および蛋白に対する脱リン酸化酵素活性を示し、組織微小環境下で活性化される種々のリン酸化シグナルを脱リン酸化することにより負の制御機構を担っていることが知られて



いる(Figure2)。近年、**PTEN C 末端**に存在する **4つのリン酸化部位のリン酸化**によって PTEN の”Opened”構造から”Closed”構造への**立体構造変化**が起こり、**PTEN の脱リン酸化作用が負の制御を受ける**ことが示された(文献 3, **Figure2**)。我々は4つのリン酸化部位のリン酸化をアラニン置換した遺伝子導入研究の解析から、PTENC 末端リン酸化部位制御がさまざまな組織微小環境刺激を包括的に制御する有望な治療戦略をもたらすことを明らかにしている (文献 4, 5, 6)。この中で PTEN は以前から知られている脂質脱リン酸化酵素活性だけでなく、**蛋白脱リン酸化酵素**を有していることを明らかにして、非リン酸化 PTEN は脂質脱リン酸化酵素活性ではなく、**”蛋白”脱リン酸化酵素活性**によって、EMT を制御することを明らかにした (文献 6, **Figure3**)。近年、炎症と癌における PTEN 以外の蛋白脱リン酸化酵素活性の重要性が示唆されている。今後 PTEN C 末端リン酸化修飾を誘導する薬剤治療開発が期待される。

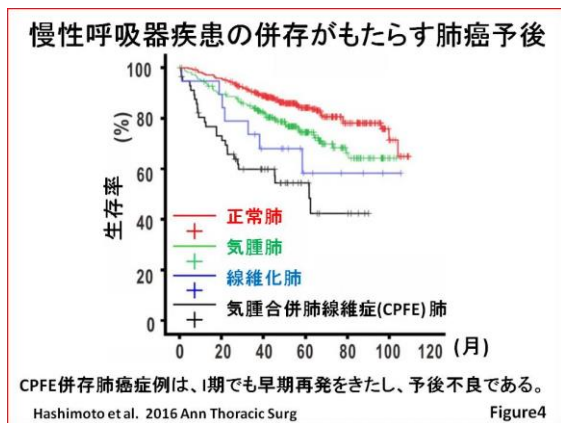
参考文献

1. **Hashimoto N**, Jin H, Liu T, Chensue SW, Phan SH.
Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis.
J Clin Invest 113:243-252. 2004.
2. **Hashimoto N**, Phan, SH, Imaizumi K, Matsuo M, Nakashima H, Kawabe T, Shimokata K, Hasegawa Y.
Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis.
Am J Respir Cell Mol Biol. 43: 161-172. 2010.
3. Rahdar, M., *et al.* *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:480-485 (2009).
4. Aoyama D, **Hashimoto N**, Sakamoto K, Kohnoh T, Kusunose M, Kimura M, Ogata R, Imaizumi K, Kawabe T, Hasegawa Y.
Involvement of TGF β -induced phosphorylation of the PTEN C-terminus on TGF β -induced acquisition of malignant phenotypes in lung cancer cells.
Plos One 8(11):e81133. 2013.
5. Kusunose M, **Hashimoto N**, Kimura M, Ogata R, Aoyama D, Sakamoto K, Miyazaki S, Ando A, Omote N, Imaizumi K, Kawabe T, Hasegawa Y
Direct regulation of TGF β -induced EMT by the protein phosphatase activity of unphosphorylated PTEN in lung cancer cells.
Cancer Science 106:1693-1704. 2015
6. Kohnoh T, **Hashimoto N**, Ando A, Sakamoto K, Miyazaki S, Aoyama D, Kusunose M, Kimura M, Omote N, Imaizumi K, Kawabe T, Hasegawa Y.
Hypoxia-induced modulation of PTEN activity and EMT phenotypes in lung cancers
Cancer Cell International 16:33-42. 2016

臨床研究課題

【COPD/間質性肺炎を含む慢性呼吸器疾患と肺癌~肺癌外科手術症例における COPD/間質性肺炎による関連術後合併症リスク軽減の治療構築~】

慢性呼吸器疾患慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、WHO が示した 2020 年の疾患動向予測における『死亡原因疾患』及び『身体的苦痛をもたらす慢性疾患』のいずれにおいても上位に位置づけられ、医療経済的観点とあわせて、対策が急務な疾患であると認識されています。今後喫煙に伴う COPD に肺癌と間質性肺炎(combined pulmonary fibrosis and emphysema(CPFE; 気腫合併肺線維症))が併存する症例は増加が予測されます。こうした背景を受けて、我々は COPD/間質性肺炎と肺癌の併存に関する問題点に着目してきました。その中で我々は肺癌外科手術症例の術後合併症発症における COPD 管理の重要性と術前肺機能検査の術後合併症リスク予測の問題点を明らかにしました(文献 1)。肺癌外科手術症例の約 43%が COPD を併存疾患としているにも関わらず、COPD として治療もしくは管理されていた症例は約 10%に過ぎなかったということがわかりました。二つ目として、COPD を併存疾患とする症例は、非併存症例と比較して在院日数の延長、遷延した酸素治療、術後合併症が有意に高いことが確認されました。この一因として術前心機能評価と比較して術前肺機能評価がうまく術後合併症リスクを予見できていないことが挙げられます。



肺癌外科手術では手術および全身麻酔など日常生活には無い大きな侵襲にさらされます。術後の麻酔からの覚醒に伴う自発呼吸回復には手術前肺機能測定項目が影響することが知られています。一方、肺癌外科手術症例において術後合併症のリスクを改善させる COPD に対する術前治療介入の検討は十分なされていないのが現状です。我々は、気管支鏡前肺機能検査スクリーニングを導入して積極的に COPD の診断を行って COPD と肺癌の併存症例の外科手術適応症例において薬物介入を可能とする体制作りを構築しています。その中で、新規肺癌診断例の 54.4%に COPD が合併していることを明らかにいたしました(文献 2)。毎週金曜日に呼吸器内科、呼吸器外科、放射線科の合同カンファレンスを開催して肺癌をはじめとする呼吸器疾患の治療方針を含めた症例検討会を行っています。

COPD の診断基準には肺機能検査での FEV1/FVC 0.7 (fixed ratio)と FEV1/FVC Lower Limit of Normal (LLN)を用いることが選択としてあります。FEV1/FVC の LLN を基準に気流制限を評価することは、外科手術症例適切な術後合併症リスク階層の同定することを明らかにしました(文献 3)。また、FEV1/FVC の LLN を基準にした気流制限の程度

は肺癌外科手術症例の予後にも影響を示す可能性を明らかにしました(文献 4)。

さらに、胸部 thin-section CT を用いた背景肺の併存が、肺癌外科手術の周術期合併症および長期予後に影響を与えることを明らかにしました(文献 5, Figure 4)。

以上のように、日常臨床に存在する問題をテーマとして、喫煙に起因する臨床的課題に取り組んでいます。

参考文献

1. Matsuo M, **Hashimoto N**, Usami N, Imaizumi K, Wakai K, Kawabe T, Yokoi K, Hasegawa Y.
Inspiratory capacity as a preoperative assessment of patients undergoing thoracic surgery.
Interact CardioVasc Thorac Surg 14(5): 560-564. 2012.
2. **Hashimoto N**, Matsuzaki A, Okada Y, Imai N, Iwano S, Wakai K, Imaizumi K, Yokoi K, Hasegawa Y.
Clinical impact of prevalence and severity of COPD on the decision-making process for therapeutic management of lung cancer patients.
BMC Pulm Med 14(1):14. 2014.
3. Osuka S, **Hashimoto N**, Sakamoto K, Wakai K, Yokoi K, Hasegawa Y.
Risk stratification by the lower limit of normal of FEV1/FVC for postoperative outcomes in patients with COPD undergoing thoracic surgery.
Respir Investig 53(3):117-23 2015
4. Matsuzaki A, **Hashimoto N**, Okachi S, Taniguchi T, Kawaguchi K, Fukui T, Wakai K, Yokoi K, Hasegawa Y.
Clinical impact of the lower limit of normal of FEV1/FVC on survival in lung cancer patients undergoing thoracic surgery
Respir Investig 54:184-192. 2016
5. **Hashimoto N**, Iwano S, Kawaguchi K, Fukui T, Fukumoto K, Nakamura S, Mori S, Sakamoto K, Wakai K, Yokoi K, Hasegawa Y.
Impact of thin-section computed tomography-determined combined pulmonary fibrosis and emphysema on outcomes among patients with resected lung cancer
Ann Thorac Surg 102 (2):440-447. 2016