

呼吸器内科ホームページ：研究グループ紹介

## 気道病態生理・メカノバイオロジー研究分野

担当教員：

伊藤 理（助教・PI）、麻生 裕紀（病院助教）

呼吸器疾患の病態生理に関する基礎および臨床研究をおこなっています。対象となる疾患は、気管支喘息、COPD、ARDS、人工呼吸器関連肺損傷など、肺や気道の炎症性疾患です。更には、膠原病関連呼吸器疾患であるIgG4関連疾患や関節リウマチ肺病変の臨床、呼吸リハビリテーション、オシレーション法を用いた換気力学・換気メカニクスの研究にも力を注いでいます。研究のテーマとなっている、気道病態生理研究、メカノバイオロジー研究について簡単に紹介します。

### 気道病態生理研究

名古屋大学呼吸器内科教室の伝統的な主たる研究テーマの一つに、喘息・COPDの病態に深く関与する「気道過敏性・気道収縮弛緩メカニズムに関する研究」があります。諸先輩方の精力的な研究努力・多くの論文発表成果により、本研究分野は今日まで長い年月に渡って世界に向けた情報発信基地であり続けています。現在臨床病院・クリニック・研究機関・教育機関でご活躍されている多くの諸先生方が本研究を通じて医学博士を取得されました。

気管支喘息の急性発作における気道狭窄の主たる原因は気道を構成する気道平滑筋の収縮です。このことはCOPDの急性増悪時にも関与していると考えられます。一方、 $\beta$ 刺激薬（短時間作用型および長時間作用型）を始め、抗コリン(M3受容体)薬、テオフィリン、ロイコトリエン受容体拮抗薬などは気道平滑筋を弛緩させる効果を有しており、これが喘息治療薬やCOPD治療薬として有効である理由です。また、気道平滑筋細胞の増殖、肥大、遊走能の変化は気道平滑筋層の肥厚につながり気道リモデリングの病態成立に関与すると考えられるようになってきました。本研究グループでは、気道平滑筋細胞機能の研究を通じて、喘息、COPD、気道リモデリングの病態生理・メカニズムを追究することを目標としています。私たちの基礎研究の主要テーマとして細胞内メッセンジャーである cAMP と カルシウムイオン(Ca<sup>2+</sup>) とがあります。細胞内 cAMP は細胞表面

の $\beta$ 受容体に結合する $G_s$ 蛋白活性化や細胞内 phosphodiesterase (PDE)阻害によって増加し、protein kinase A 活性化を介し気道平滑筋を弛緩させることが広く知られており、喘息や COPD 治療薬としてのポテンシャルを有する重要なシグナル経路です(参照：総説 Billington CK, et al., *Pul Pharmacol Ther* 2012)。このため $\beta$ 刺激薬やテオフィリンなどが気道弛緩作用を発揮します。これに関連した研究で、プロスタグランジン EP 受容体を介した cAMP 上昇が、気道平滑筋増殖・遊走に対して抑制作用を有することを見出し論文報告しました(Aso H, et al., *Am J Respir Mol Cell Biol* 2012; Mori A, et al., *Eur J Pharmacol* 2011)。興味深いことに、この EP 受容体刺激による cAMP 上昇は肺毛細血管内皮細胞においては炎症促進作用を有し、IL-8 産生を亢進することが分かりました(Aso H, et al., *Am J Physiol* 2012)。

一方細胞内  $Ca^{2+}$ は気道平滑筋細胞収縮のために欠かせない「興奮性」メッセンジャーの代表です。しかし、nifedipine に代表されるジヒドロピリジン系薬剤や verapamil などの電位依存性  $Ca^{2+}$ チャンネル阻害薬は、心血管系の興奮は抑制できても喘息や COPD における気道収縮治療には有効ではありません。その理由は最近になって発見された TRP や STIM1/Orai1 などに代表される  $Ca^{2+}$ 流入系・ $Ca^{2+}$ チャンネルの存在や、RhoA/Rho-kinase に代表される  $Ca^{2+}$ 非依存性収縮機序にあると推測されています(参照：総説 Perez-Zoghbi JF, et al., *Pul Pharmacol Ther* 2009)。このため、気道平滑筋細胞興奮に関わる  $Ca^{2+}$ 流入系の同定は新たな分子標的薬として期待されます。細胞内  $Ca^{2+}$ シグナルに関連して、endothelin-1 による気道平滑筋細胞からの IL-6 産生を細胞内  $Ca^{2+}$ 流入が制御すること(Iwata S, et al., *Eur J Pharmacol* 2009)、STIM1/Orai1 が気道平滑筋細胞遊走を制御することを見出し論文報告しました(Suganuma N, et al., *PLoS One* 2012)。

**呼吸生理学・換気メカニクス**に関連した臨床研究としては、気管支喘息、COPD やリウマチ性細気管支炎などの閉塞性肺疾患における換気メカニクスの研究を行っています。最近は、MostGraph (CHEST 社)を用いた**オシレーション法**に着目しています。マウスを用いた過去の基礎研究(Ito S, et al. *J Appl Physiol* 2004, 2005, 2007; *AJRCMB* 2006)で得た最先端の知識を基に、オシレーション法を用いた換気メカニクス研究の真髄に迫ることを目標としています。更に、オシレーション法による呼吸機能測定法の普及と正確な測定手法の確立を目指して、臨床検査部と協力して学会発表や論文・総説発表を通じて提言を行っています。

## メカノバイオロジー研究

呼吸器は、呼吸運動と肺循環によって常に様々な種類の機械的刺激（メカニカルストレス）にさらされています。呼吸をすると肺胞や気道は伸展（ストレッチ）刺激と気流によるずり応力を受けます。また、肺循環系は血流によるずり応力と血圧による圧ストレスを受けています。しかし、これらメカニカルストレスは元来肺の最も重要な役割である酸素と二酸化炭素のガス交換を行うために必要不可欠であるばかりか、胎生期、新生児期から成長期に至る間の呼吸器系の形成・発達・分化する過程においても重要な役割を果たしています。

メカニカルストレスが過剰になった場合、もしくは、メカニカルストレスを受ける肺や気道が病的状態にあるとき、かかるメカニカルストレスが呼吸器疾患の病因・病態生理につながる可能性が考えられます。メカニカルストレスと関連する疾患としては、気胸、COPD、気管支喘息、ARDS 特に人工呼吸器関連肺損傷、肺線維化などが挙げられます。最近では癌との関連も注目されています (Paszek MJ, et al., *Cancer Cell* 2005)。

細胞がこれらのメカニカルストレスをどのように感知し、その刺激を細胞内に伝達し、細胞機能に変換させるかについての研究はメカノバイオロジー研究と呼ばれ、本研究グループの主テーマの一つとして精力的に研究を行っています (参照: 総説 細胞工学 2012; 呼吸 2012; 著書 *Springer* 2012)。これに関連して、肺毛細血管内皮細胞に対する繰り返しのストレッチ刺激が細胞からの IL-6, IL-8, MCP-1 の産生を増強することを報告しました (Iwaki M, et al., *BBRC* 2009)。この現象が人工呼吸器関連肺損傷における肺炎症の機序に関与している可能性が示唆されます。また培養ヒト気道平滑筋細胞、肺毛細血管内皮細胞において、細胞ストレッチ刺激により活性化される  $\text{Ca}^{2+}$  流入経路があることを見出し論文報告しました (Ito S, et al., *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008 (図 1 参照); 2010)。このストレッチ活性型  $\text{Ca}^{2+}$  流入が様々な細胞機能を制御していると推測され、現在更なる研究を行っています。

また、メカニカルストレスを受けた細胞は形態、特に細胞方向性を変化させることが知られており、発生・成長や組織リモデリングに関与していると考えられています。これに関連し、気道平滑筋細胞がストレッチにより細胞方向性を変え細胞整列を来す機序に、微小管細胞骨格が関与していることを報告しました (Morioka M, et al., *PLoS One* 2011)。また、気道平滑筋収縮は気道弾性抵抗を上昇させる (Ito S, et al., *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006) とともに気道上皮細胞に圧縮ストレスを与えます。このため、気道平滑筋細胞は気道におけるメ

カニカルストレス発生源となっており、これが気道リモデリングの誘因となることが注目されています(Grainge CL, et al. *N Engl J Med* 2011)。



図 1. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008 年 4 月号表紙より

<http://ajrcmb.atsjournals.org/content/38/4.toc>

本研究グループ教員の伊藤・麻生は名古屋大学附属病院呼吸サポートチーム(RST)メンバーとして呼吸リハビリテーションチームなどと連携して安全な人工呼吸器管理を目指したチーム医療を行っています。呼吸生理学・換気メカニクス研究、メカノバイオロジー研究から得られた知識を人工呼吸器医療、呼吸リハビリテーションに feedback するよう努めています。

#### 研究グループから発表された論文・総説 (\* : 大学院生の発表論文)

##### 気道病態・気管支喘息・肺炎症性疾患に関する論文・総説

- Billington CK, Ojo OO, Penn RB, Ito S. cAMP regulation of airway smooth muscle function. *Pul Pharmacol Ther* doi:10.1016/j.pupt.2012.05.007. [Review].
- \*Aso H, Ito S, Mori A, Suganuma N, Morioka M, Takahara N, Kondo M, Hasegawa Y. Differential regulation of airway smooth muscle cell migration by prostanoid EP receptor subtypes. *Am J Respir Cell Mol Biol* doi:10.1165/rcmb.2012-0158OC.
- \*Suganuma N, Ito S, Aso H, Kondo M, Sato M, Sokabe M, Hasegawa Y. STIM1 regulates platelet-derived growth factor-induced migration and Ca<sup>2+</sup> influx in human airway smooth muscle cells. *PLoS One* 7:e45056,2012.
- \*Aso H, Ito S, Mori A, Morioka M, Suganuma N, Kondo M, Imaizumi K, Hasegawa Y. Prostaglandin E<sub>2</sub> enhances IL-8 production via EP4 receptor in

pulmonary microvascular endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 302:L266-L273, 2012.

- Ito S, Ko SBH, Morioka M, Kondo M, Imaizumi K, Hasegawa Y. Three cases of bronchial asthma preceding IgG4-related autoimmune pancreatitis. *Allergology Int* 61:171-174,2012.
- 山田真之亮、桑原宏貴、浅井玲名、小谷悠、岸里奈、平林彩、水野智博、長谷川雅哉、毛利彰浩、久米裕昭、伊藤理、長谷川好規、鍋島俊隆、山田清文、野田幸裕. 外来喘息教室における吸入指導後の症状・アドヒアランス及び患者満足度の評価. *Yakugaku Zasshi* 131:1629-1638,2011.
- \*Mori A, Ito S, Morioka M, Aso H, Kondo M, Sokabe M, Hasegawa Y. Effects of specific prostanoid EP receptor agonists on cell proliferation and intracellular Ca<sup>2+</sup> concentrations in human airway smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 659:72-78, 2011.
- \*Aso H, Kondoh Y, Taniguchi H, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, Kataoka K, Hasegawa Y. Noninvasive ventilation in patients with acute exacerbation of pulmonary tuberculosis sequelae. *Intern Med* 49:2077-2083,2010.
- Asano T, Kume H, Taki F, Ito S, Hasegawa Y. Thalidomide attenuates airway hyperresponsiveness and eosinophilic inflammation in a murine model of allergic asthma. *Biol Pharm Bull* 33:1028-1032, 2010.
- \*Iwata S, Ito S, Iwaki M, Kondo M, Sashio T, Takeda N, Sokabe M, Hasegawa Y, Kume H. Regulation of endothelin-1-induced interleukin-6 production by Ca<sup>2+</sup> influx in human airway smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 605:15-22, 2009.
- Perez-Zoghbi JF, Karner C, Ito S, Alrashdan YA, Shepherd M, Sanderson M. Ion channel regulation of intracellular calcium and airway smooth muscle function. *Pul Pharmacol Ther* 22:388-397, 2009 [Review].
- Ito S, Kume H, Shiraki A, Kondo M, Makino Y, Kamiya K, Hasegawa Y. Inhibition by the cold receptor agonists menthol and icilin of airway smooth muscle contraction. *Pul Pharmacol Ther* 21:812-817, 2008.

#### メカノバイオロジーに関する論文・総説・著書

- 伊藤理. 細胞ストレスと呼吸器. *呼吸* 2013 (in press).
- 伊藤理. 解説「基礎」呼吸器とメカニカルストレス. *呼吸* 31:997-1004, 2012.
- 伊藤理、長谷川好規. [特集] 細胞力覚：メカノセンシングが生命機能を生み出す：呼吸器のメカノバイオロジー. *細胞工学* 31:1014-1029, 2012.
- Ito S, Hasegawa Y. Mechanical stretch and cytokine synthesis in pulmonary

endothelial cells. In: Kamkin A, Kiseleva I (Eds) “*Mechanosensitivity in cells and tissues*” No 5. Mechanical stretch and cytokines. *Springer*, New York, NY, pp165-187, 2012.

- \***Morioka M**, Parameswaran H, Naruse K, Kondo M, Sokabe M, Hasegawa Y, Suki B, **Ito S**. Microtubule dynamics regulate cyclic stretch-induced cell alignment in human airway smooth muscle cells. *PLoS One* 6:e26384, 2011.
- **Ito S**, Suki B, Kume H, Numaguchi Y, Ishii M, Iwaki M, Kondo M, Naruse K, Hasegawa Y, Sokabe M. Actin cytoskeleton regulates stretch-activated  $Ca^{2+}$  influx in human pulmonary microvascular endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 43:26-34, 2010.
- \***Iwaki M**, **Ito S**, Morioka M, Iwata S, Numaguchi Y, Ishii M, Kondo M, Kume H, Naruse K, Sokabe M, Hasegawa Y. Mechanical stretch enhances IL-8 production in pulmonary microvascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 389:531–536, 2009.
- **Ito S**, Kume H, Naruse K, Kondo M, Takeda N, Iwata S, Hasegawa Y, Sokabe M. A novel  $Ca^{2+}$  influx pathway activated by mechanical stretch in human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 38:407-413, 2008.

#### オシレーション法、換気メカニクスに関する論文・総説

- 内田明美、吉子健一、**伊藤理**. ワンポイントアドバイス：呼吸抵抗測定におけるマウスピースの影響. *検査と技術* 40:198-199, 2012.
- 内田明美、**伊藤理**、吉子健一、松原宏紀、松本祐之、長谷川好規. オシレーション法による呼吸インピーダンス測定におけるマウスピースの影響について. *医学検査* 61:986-990, 2012.
- **Ito S**, Lutchen KR, Suki B. Effects of heterogeneities on the partitioning of airway and tissue properties in normal mice. *J Appl Physiol* 102:859-869, 2007.