

特集 COPD の最新情報

Topics 2

COPD の病態研究に関する
最近の進歩

別役 智子

要旨：喫煙誘導性の肺気腫に関連した多くの研究が報告されている。喫煙初期から肺には炎症が起こるが、オキシダントや宿主因子(NF- κ B, RTP801)を介して肺胞細胞はアポトーシスへと進む。さらに喫煙は炎症細胞からのプロテアーゼ生成を活性化し、肺胞の弾性線維を破壊、肺の修復/増殖因子を障害し、肺のアポトーシスやオートファジーを活性化する。各種メディエーター(セラミド, EMAP, VEGF)がそれらを助長することによって肺胞腔の拡大を起こす。肺気腫ができた後も肺の異常な加齢は進み、自己免疫や急性増悪を起こし、全身性慢性炎症が持続する。肺気腫の発症機序については多くの研究がなされているが、すべてを説明づけることはいまだにできていない。

キーワード：慢性閉塞性肺疾患, 喫煙, 蛋白分解酵素, 酸化ストレス, 加齢

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD),
Smoking, Protease, Oxidative stress, Aging

連絡先：別役 智子
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
慶應義塾大学医学部内科学(呼吸器)教室
(E-mail: tbetsuyaku@z5.keio.jp)

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) は、タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じる、肺を主座とする炎症性疾患である。COPD の気流閉塞は気道病変 (特に末梢気道病変) と気腫性病変 (肺胞壁の破壊) とが複合的に作用して生じ、完全には可逆性ではない進行性の閉塞性換気障害を特徴とする。COPD の病態は複雑であり、COPD に対する治療も一律でない可能性がある。COPD の主な原因はタバコであることはわかっているが、発症までの期間や病型、臨床的症状などの個体差のばらつきが非常に大きい疾患であり、このことから、その発症メカニズムにさまざまな外的要因・内的要因がかかわる多因子疾患であることがうかがえる。

炎症細胞と炎症メディエーター

タバコ煙には数千種類の障害物質が含まれており、重金属、ニコチン、発癌物質などから各種オキシダントがあげられる。ヒトやげっ歯類において、数分～数時間の喫煙で肺の炎症が起こることが確認されている^{1)~3)}。有害物質が肺に到達すると気道炎症を起こし、血管障害、気道バリアの破綻から炎症性細胞の遊走を起こす。さらにタバコ煙に含まれるさまざまなオキシダントはNF- κ Bを介した炎症反応を起こす。NF- κ Bはさらにアポトーシスを進行させ、さらなる炎症反応を引き起こす⁴⁾が、NF- κ Bの欠如が肺炎を増大させることも報告⁵⁾されており、NF- κ Bは炎症に拮抗する作用もあると考えられている。タバコに誘発される炎症には好中球、マクロファージ、リンパ球などが関与している^{6)~9)}。

COPDを発症する患者ではこの反応が増強し、慢性化していると思われる。肺の炎症は禁煙後も持続することがわかっており、自己抗原および微生物の存続が要因である可能性が考えられるが、メカニズムは不明である。タバコ煙に対する炎症反応の増強には、遺伝的素因が関与しているという報告もある。炎症の持続により、肺胞組織が破壊され、正常な修復・防御メカニズムが阻害される場合がある。喫煙者のCOPDには、また、気道壁や血管壁にはCD8陽性T細胞の浸潤も認め、これらの細胞から分泌されるパーフォリンやグランザイムBは

気道上皮などにアポトーシスを誘導する⁹⁾。COPDの重症度とCD8陽性リンパ球の存在が関連することやオリゴクローナルCD4リンパ球が重症COPD患者の肺に存在することが知られており、リンパ球のサブセットの変化が肺胞腔の拡大を助長することも考えられている。自己の免疫応答も肺気腫の増悪に関連することが示唆される。

近年では、COPDは肺にとどまらず全身性の炎症性疾患ととらえられている。COPD患者の血清中ではCRPやIL-6、TNF- α などの炎症性物質が増加していることが知られており、全身性炎症と体重減少・筋力低下・骨粗鬆症・心血管疾患・抑うつなどのCOPD併存症との相関が報告されている。その機序の解明はまだ端緒に付いたところであるが、併存症の管理はCOPDの予後を改善するうえできわめて大切であり、慢性炎症のメカニズムとそのコントロールは今後ますます重要視されてくるものと思われる。

酸化ストレスとCOPD

酸化ストレスは、COPDの重要なメカニズムの一つと考えられている^{10)~12)}。酸化ストレスおよび肺における過剰なプロテアーゼによって炎症反応がさらに増強され、同時にこのメカニズムによりCOPDに特徴的な病理学的変化が引き起こされる。酸化ストレスのバイオマーカー (過酸化水素、8-イソプロタンなどの脂質過酸化物、ニトロチロシンなどのオキシダントや酸化物、窒素酸化物) は、COPD患者の呼気凝縮液、喀痰、全身循環系で増加している。COPDの増悪時には酸化ストレスがさらに増加する。

酸化ストレスは、オキシダントとアンチオキシダントの均衡が破綻することにより引き起こされる。オキシダントはタバコの煙や他の吸入粒子により生成され、またマクロファージや好中球などの活性化された炎症細胞からも放出される。一方、COPD患者ではさまざまなアンチオキシダントが減少あるいは、増加するものの過剰なオキシダントに対しては不十分である。さまざまなアンチオキシダント遺伝子の発現を調節するNrf2という転写因子の減少も、一因である可能性がある¹³⁾¹⁴⁾。Nrf2は転写因子の一つで、アンチオキシダント遺伝子や解毒代謝遺伝子の発現を制御するうえで重要である。Nrf2ノックアウトマウスに喫煙をさせると、急性炎症に対す

る感受性が増大し、アポトーシス、肺気腫が増加することが報告されている¹⁵⁾。

喫煙はさまざまな生体反応を通して、肺に障害を与えていることが考えられる。喫煙曝露が、宿主のオキシダント生成酵素を活性化することが知られている。TLR4 発現細胞が NF- κ B の活性を誘導し、TLR4 の欠如は NADPH オキシダーゼ 3 活性を誘導、オキシダント生成を促進し、ノックアウトマウスで肺気腫を認めること¹⁶⁾も報告されている。RTP801 は、ストレスによって誘導される蛋白質で mTOR を抑制し、酸化ストレスによるアポトーシスを促進する。喫煙曝露は NF- κ B の活性場所として重要な II 型肺胞上皮細胞での RTP801 発現を増加させる。RTP801 ノックアウトマウスでは喫煙による急性炎症に防御的で、6ヶ月間の長期喫煙による肺気腫発症を抑えたことが報告されている¹⁷⁾。

プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡と COPD

COPD 患者では、プロテアーゼとアンチプロテアーゼの均衡が崩れてプロテアーゼ優位に傾いている（プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡説）¹⁸⁾¹⁹⁾。COPD 患者の炎症細胞や上皮細胞からは、さまざまなプロテアーゼが放出されるが、特にエラスターゼ活性のあるプロテアーゼによりエラスチン（肺胞を構成する主要な結合組織）が破壊されると気腫性病変が形成される。

エラスターゼ活性のあるプロテアーゼには好中球エラスターゼ、カテプシン、プロテアーゼ 3、マトリックスメタロプロテアーゼ（matrix metalloproteinase：MMP）などがある。一方、気道や肺にはプロテアーゼに対抗する α 1-アンチトリプシン、分泌型ロイコプロテアーゼインヒビター（secretory leukoprotease inhibitor：SLPI）、TIMPs などのアンチプロテアーゼが存在しているが、COPD（肺気腫）患者ではプロテアーゼ活性がアンチプロテアーゼ活性を凌駕している。セリンプロテアーゼで最も代表的なものが好中球エラスターゼであり、好中球で産生されエラスチン、フィブロネクチン、プロテオグリカン、I~IV 型コラーゲンなど多くの基質を分解する能力がある。また MMP はマクロファージなどで産生され、特に MMP-1, 2, 9, 12 は気腫形成に大きな役割を果たしていると考えられている。COPD 患者ではプロテアーゼ活性がアンチプロテアーゼ活性よりも高く、このこと

からプロテアーゼ・アンチプロテアーゼのバランスがプロテアーゼに傾くことで気腫化が進行するという考えが、従来肺気腫の発症機序の一つとして考えられてきた。これまでにこの不均衡の是正を治療のターゲットとしてさまざまな研究が行われており、実験動物ではプロテアーゼ阻害剤による気腫化の抑制効果は報告されているものの、残念ながら臨床的に効果を認めるには至っていない。

組織修復機構と COPD

肺障害に対する修復機能が注目された。肺障害の修復機能は人によってさまざまであり、その違いが COPD のフェノタイプや重症度の違いに関連すると考えられている。肺胞腔の拡大が COPD の臨床的なフェノタイプの違いや全身性疾患の合併と連動している可能性がある。ヒトの組織修復機構としては vascular endothelial growth factor（VEGF）や Wnt シグナル機構などの修復、増殖因子があげられる。

肺組織の修復機構は弾性線維の断裂に関連するとともに、肺胞細胞のアポトーシスにも関与する。VEGF の機能低下が肺におけるアポトーシス増加を起こし、肺胞腔が拡大することが報告された²⁰⁾。肺胞細胞のアポトーシスやアポトーシス活性因子の増加が肺胞腔拡大を起こすが、微小血管障害によっても肺気腫が起こる可能性が考えられた。肺の細胞においてもオートファジー（自食作用）が観察されており、細胞が飢餓状態に陥ると細胞自身がオートファジーを起こし、残った細胞を生存させようとする機構がある。喫煙によってオートファジーが刺激を受け、その調節性を失うことも肺胞細胞のアポトーシスに関連すると報告されている²¹⁾。セラミドを含むスフィンゴリン脂質は肺胞破壊に重要なメディエーターで、その増加がアポトーシスを導くことも報告された²²⁾。endothelial monocyte-activating protein 2 (EMAP-2) はアポトーシス促進性かつ単球遊走性のメディエーターである。肺特異的に EMAP-2 を過剰発現するマウスにおいて、喫煙誘導性肺気腫を増加させたことなども報告されている²³⁾。

加齢と COPD

COPD は禁煙後もその病態は進行することが知られ

ており、その進行は恒常的な炎症に加えて、加齢による宿主感受性が関与している。動物実験において、喫煙曝露した加齢肺は恒常的に NF κ B が高発現するように変化することが報告されている²⁴⁾。

喫煙曝露マウスにおいて CD8 陽性 T 細胞の増加が肺容積の増加を起こすこと²⁵⁾や、重症 COPD のヒト肺組織において自己抗体が存在すること²⁶⁾が報告され、COPD が自己免疫的な側面をもつと考えられている。自己炎症が禁煙後も永続的に続き、全身性慢性炎症となる可能性がある。重症 COPD 患者の末梢血において、抗エラスチン抗体が検出されることから、COPD をエラスチンに対する自己免疫疾患と考える仮説も提唱されている²⁷⁾。COPD 肺において Th17 細胞の増加も報告があり、自己免疫学的な機序の一つとして注目されている²⁸⁾。IL-17 のノックアウトマウスにおいては、タバコ煙曝露による肺気腫に防御的であることが報告された²⁹⁾。自己免疫が病態の固定に関与することは宿主因子が強く関係しており、臨床的なフェノタイプが多様であることを裏づけているかもしれない。

オキシダントによる継続的な肺障害は、肺修復機能を低下させ、肺の加齢、細胞老化マーカーの発現を増加させる。酸化ストレスは DNA 損傷のマーカー発現や付加蛋白を増加し、高分子レベルでの障害を起こす。遺伝子の生物学的時間はテロメアの長さによって規定されており、有糸分裂のたびに短くなる。肺気腫のある COPD 患者において、肺胞細胞や末梢血単球細胞のテロメアが短いことが知られている³⁰⁾³¹⁾。喫煙により、肺や全身において老化が進むことが考えられる。COPD の管理において、感染症などを契機に起こる急性増悪は非常に重要であり、急性増悪のリスクと、肺気腫との関連も知られている²⁵⁾。急性増悪がさらなる炎症を引き起こし、細胞障害から肺の加齢を進ませることも考えられる。

おわりに

COPD は喫煙曝露を主体とする環境因子によって肺気腫と慢性炎症を特徴とし、急性増悪や肺炎、肺癌などを合併する疾患である。喫煙誘導性の肺気腫に関連した多くの研究が報告されており、喫煙曝露を起点として、発症期、増悪期、固定期に分けて概説されている³²⁾。喫煙初期から肺には炎症が起こるが、オキシダントや宿主因子 (NF- κ B, RTP801) を介して肺胞細胞はアポトー

シスへと進む。さらに喫煙は炎症細胞からのプロテアーゼ生成を活性化し、肺胞の弾性線維を破壊、肺の修復/増殖因子を障害し、肺のアポトーシスやオートファジーを活性化する。各種メディエーター (セラミド, EMAP, VEGF) がそれらを助長することによって肺胞腔の拡大を起こす。肺気腫ができた後も肺の加齢は進み、自己免疫や急性増悪を起こし、全身性慢性炎症が持続する。肺気腫の発症機序については多くの研究がなされているが、すべてを説明づけることはいまだにできていない。COPD が多因子疾患でフェノタイプが存在し、多くの経路がかかわっていることが発症機序の解明を困難にしていると考えられる。さらに COPD は骨粗鬆症ややせ、心血管疾患などのさまざまな合併症を有するが、それらがどのような病態で関連しているかもいまだ解明できていない。日本における COPD の有病者数は 530 万人と推定されており、今後も新たに治療開始される患者は多いが、個々に合った治療を選択するためにも、COPD の発症機序を解明することが望まれる。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 別役智子; 研究費・助成金 (ノバルティス ファーマ), 寄付講座 (グラクソ・スミスクライン, 中外製薬, 帝人ファーマ, フクダ電子, フィリップス・レスピロニクス)。

引用文献

- 1) Rovina N, et al. Inflammation and immune response in COPD: where do we stand? *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 413735.
- 2) Vlahos R, et al. Recent advances in pre-clinical mouse models of COPD. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126: 253-65.
- 3) Hallstrand TS, et al. Airway epithelial regulation of pulmonary immune homeostasis and inflammation. *Clin Immunol* 2014; 151: 1-15.
- 4) Edwards MR, et al. Targeting the NF-kappaB pathway in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Ther* 2009; 121: 1-13.
- 5) Rajendrasozhan S, et al. Targeted disruption of NF- κ B1 (p50) augments cigarette smoke-induced lung inflammation and emphysema in mice: a critical role of p50 in chromatin remodeling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 298: L197-209.
- 6) Sapey E, et al. Behavioral and structural differences

- in migrating peripheral neutrophils from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1176–86.
- 7) Górska K, et al. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 89–96.
 - 8) Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 515–48.
 - 9) Curtis JL, et al. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 512–21.
 - 10) Kirkham PA, et al. Oxidative stress in COPD. *Chest* 2013; 144: 266–73.
 - 11) Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35: 71–86.
 - 12) Sundar IK, et al. Oxidative stress and chromatin remodeling in chronic obstructive pulmonary disease and smoking-related diseases. *Antioxid Redox Signal* 2013; 18: 1956–71.
 - 13) Boutten A, et al. NRF2 targeting: a promising therapeutic strategy in chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Mol Med* 2011; 17: 363–71.
 - 14) Suzuki M, et al. Down-regulated NF-E2-related factor 2 in pulmonary macrophages of aged smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 39: 673–82.
 - 15) Rangasamy T, et al. Genetic ablation of Nrf2 enhances susceptibility to cigarette smoke-induced emphysema in mice. *J Clin Invest* 2004; 114: 1248–59.
 - 16) Zhang X, et al. Toll-like receptor 4 deficiency causes pulmonary emphysema. *J Clin Invest* 2006; 116: 3050–9.
 - 17) Yoshida T, et al. Rtp801, a suppressor of mTOR signaling, is an essential mediator of cigarette smoke-induced pulmonary injury and emphysema. *Nat Med* 2010; 16: 767–73.
 - 18) Mocchegiani E, et al. Metalloproteases/anti-metalloproteases imbalance in chronic obstructive pulmonary disease: genetic factors and treatment implications. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17 (Suppl 1): S11–9.
 - 19) Chung A, et al. Series “matrix metalloproteinases in lung health and disease”: Matrix metalloproteinases in COPD. *Eur Respir J* 2012; 39: 197–209.
 - 20) Kasahara Y, et al. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 2000; 106: 1311–9.
 - 21) Monick MM, et al. Identification of an autophagy defect in smokers’ alveolar macrophages. *J Immunol* 2010; 185: 5425–35.
 - 22) Petrache I, et al. Ceramide upregulation causes pulmonary cell apoptosis and emphysema-like disease in mice. *Nat Med* 2005; 11: 491–8.
 - 23) Clauss M, et al. Lung endothelial monocyte-activating protein 2 is a mediator of cigarette smoke-induced emphysema in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 2470–9.
 - 24) Moriyama C, et al. Aging enhances susceptibility to cigarette smoke-induced inflammation through bronchiolar chemokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 42: 304–11.
 - 25) Motz GT, et al. Persistence of lung CD8 T cell oligoclonal expansions upon smoking cessation in a mouse model of cigarette smoke-induced emphysema. *J Immunol* 2008; 181: 8036–43.
 - 26) Sullivan AK, et al. Oligoclonal CD4+ T cells in the lungs of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 590–6.
 - 27) Lee SH, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007; 13: 567–9.
 - 28) Kheradmand F, et al. Autoimmunity in chronic obstructive pulmonary disease: clinical and experimental evidence. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 285–92.
 - 29) Chen K, et al. IL-17RA is required for CCL2 expression, macrophage recruitment, and emphysema in response to cigarette smoke. *PLoS One* 2011; 6: e20333.
 - 30) Tsuji T, et al. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 886–93.
 - 31) Morlá M, et al. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 525–

8. Tuder RM, et al. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2012; 122: 2749-55.

Abstract

Recent progress in research of pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Tomoko Betsuyaku

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University School of Medicine

Research on the mechanism of smoke-induced emphysema has progressed in recent years. Smoking itself elicits a variety of inflammations in the lungs, which leads to apoptosis of lung structural cells. Smoking further activates the production of proteinases, destructs elastic fibers of alveoli, and impairs the repair of lung structure. Aging of the lungs facilitates the process. Many unsolved questions remain in the pathogenesis of emphysema and COPD.