

平成 30 年 9 月 9 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09167

研究課題名(和文) COPDおよび特発性肺線維症の病態形成における脂肪酸代謝異常の解析

研究課題名(英文) Analysis for alteration of fatty acid fraction in COPD and idiopathic pulmonary fibrosis

研究代表者

前野 敏孝 (MAENO, TOSHITAKA)

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00436297

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：COPD(慢性閉塞性肺疾患)と特発性肺線維症は、病態の根本の改善に繋がる治療法が未だ確立されておらず、病態解明と治療法の開発が真に必要とされている呼吸器疾患である。

我々は、基礎的検討において、脂肪酸分画の変化により肺気腫を生じ、さらには肺線維症が悪化することを明らかにした。それを踏まえて本研究では、臨床のCOPD患者や特発性肺線維症患者において脂肪酸組成バランスが変化しているか検討した。

結果、COPDや特発性肺線維症においてもパルミチン酸やオレイン酸などの脂肪酸組成バランス・Elovl6活性・SCD1活性の変化を認める傾向は得られたが、現時点では病態での意義についての結論には至らなかった。

研究成果の概要(英文)：COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and idiopathic pulmonary fibrosis have not been established the treatment that leads to the improvement of the fundamental pathological condition, and the elucidation of the pathology and development of the treatment are truly needed. We clarified that pulmonary emphysema is caused by alteration of fatty acid fraction and further pulmonary fibrosis deteriorates. Based on that, we investigated in this study whether the fatty acid composition balance has changed in COPD or idiopathic pulmonary fibrosis patients. As a result, the tendency of the change in fatty acid composition balance, Elovl6 activity and SCD1 activity were recognized in COPD and idiopathic pulmonary fibrosis, but at the present time we could not reach a conclusion about the pathological significance.

研究分野：COPD 間質性肺炎

キーワード：COPD 特発性肺線維症 脂肪酸 脂肪酸分画

1. 研究開始当初の背景

COPD はタバコなどの有毒な粒子の吸入によって生じる、肺の炎症に基づく進行性の気流制限を呈する疾患である。世界の死亡原因第4位となっており大きな問題である。日本においても40歳以上の8.6% (男性:16.4%、女性:5.0%) という高い有病率 (530万人) である。現在 COPD に対する治療の主体は気管支拡張薬であるが、肺気腫や慢性の気管支の炎症など、COPD の病態を根本的に改善させているものではない。

特発性肺線維症は、慢性的に肺の線維化が進行する予後不良の疾患である。肺の上皮細胞障害に対する過修復の結果として、間質に線維芽細胞の増生やマトリックスの沈着を来す疾患で、現在、同症に対して明らかに推奨される治療法は存在していない。

COPD および特発性肺線維症ともに、病態の根本の改善に繋がる治療法の確立が重要である。

2. 研究の目的

我々は、“これまででない新たな方向性からの病態解明と治療戦略の開発”を目的に研究を行い、脂肪酸分画の変化により肺気腫を生じさらには肺線維症が悪化することを動物モデルにて明らかにした。本研究では、ヒトの COPD および特発性肺線維症における脂肪酸組成バランスの変化、つまり飽和脂肪酸・不飽和脂肪酸組成の不均衡が病態形成に重要な役割を果たしていることを明らかにし、今後の COPD や特発性肺線維症の新たな治療法の開発に結び付けていくことを目的としている。

3. 研究の方法

1) 特発性肺線維症における脂肪酸分画の変化についての検討
・特発性肺線維症症例の末梢血を用いて、脂肪酸分画の測定を行う。

・対照群 (年齢・性別をマッチさせた) の末梢血を用いて、脂肪酸分画の測定を行う。
・パルミチン酸:ステアリン酸比 (C16:0/C18:0 比) が全身の Elovl6 活性を示すことから両群間のパルミチン酸% (パルミチン酸/全脂肪酸)・オレイン酸% (オレイン酸/全脂肪酸)・パルミチン酸/ステアリン酸を検討する。

2) 同一特発性肺線維症症例における増悪前後での脂肪酸分画の変化の検討

同一の特発性肺線維症患者において、安定時、急性増悪時の脂肪酸分画の変化を、パルミチン酸%・オレイン酸%・パルミチン酸/ステアリン酸を用いて検討する。

3) 特発性肺線維症における Elovl6 の発現についての検討

・対照群 (この場合、肺がんの切除症例の正常部位) の病理組織標本を用いて、正常肺における Elovl6 の発現 (免疫染色による発現部位やその程度) や、組織から脂質を抽出して脂肪酸分画および Elovl6 活性 (GC-MS 法) について検討を行う。

4) COPD における脂肪酸分画の変化についての検討

・COPD 症例の末梢血を用いて、脂肪酸分画の測定を行う。

・対照群 (年齢・性別をマッチさせた) の末梢血を用いて、脂肪酸分画の測定を行う。

・両群間のパルミチン酸% (パルミチン酸/全脂肪酸)・オレイン酸% (オレイン酸/全脂肪酸)・パルミチン酸/ステアリン酸を検討する。

5) 同一 COPD 症例における増悪前後での脂肪酸分画の変化の検討

同一の COPD 患者において、安定時、急性増悪時の脂肪酸分画の変化を、パルミチン酸%・オレイン酸%・パルミチン酸/ステ

アリン酸を用いて検討する。

6) COPDにおけるElol6の発現についての検討

・対照群(この場合,肺がんの切除症例の正常部位)の病理組織標本を用いて,正常肺におけるElol6の発現(免疫染色による発現部位やその程度)や,組織から脂質を抽出して脂肪酸分画およびElol6活性(GC-MS法)について検討を行う。

4. 研究成果

これまでの検討により,COPDや特発性肺線維症においてもパルミチン酸やオレイン酸などの脂肪酸組成バランス・Elol6活性・SCD1活性の変化を認める傾向があるが,症例数などが十分でなく,有意な結果は得られず,病態での意義についての結論には至らなかった。今後さらに,COPDの重症度別(I/II/III/IV)・特発性肺線維症の重症度別(I/II/III/IV)の比較検討や活動性との関連についてさらに検討を行い,病態での意義について明らかにしていく。

本研究を通して,脂肪酸の質が,つまりパルミチン酸やオレイン酸などの脂肪酸がCOPDや特発性肺線維症において,どのように変化しているかを明らかになり,脂肪酸に着目した新規治療法の開発を提案することができる研究と考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 1 件)

肺線維症・肺気腫の発症における脂質バランス異常の意義

松井 弘樹, 須永 浩章, 上野 学, 前野 敏

孝, 磯 達也, 松坂 賢, 島野 仁, 倉林 正彦,
横山 知行
第53回サーファクタント関連医学会, 新潟,
2017年9月30日

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等:なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

前野 敏孝 (Maeno Toshitaka)

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号:00436297

(2)研究分担者

倉林 正彦 (Kurabayashi Masahiko)

群馬大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号： 00215047

松井 弘樹 (Matsui Hiroki)
群馬大学・大学院保健学研究科・講師
研究者番号： 20431710

横山 知行 (Yokoyama Tomoyuki)
群馬大学・大学院保健学研究科・教授
研究者番号： 70312890