

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2007～2010

課題番号：19209031

研究課題名(和文) 難治性呼吸器疾患発症分子機構の解明と新治療標的の探索

研究課題名(英文) The investigation of molecular mechanisms underlying refractory respiratory diseases and exploration of novel therapeutic targets

研究代表者

長瀬 隆英 (NAGASE TAKAHIDE)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：40208004

研究代表者の専門分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：呼吸器内科学

キーワード：肺炎症・脂質メディエーター・転写コアクチベーター・ノックアウトマウス

1. 研究計画の概要

21世紀を迎えた現在、呼吸器領域疾患の社会的重要性は急増しつつある。気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患や肺癌などの患者数、死亡者数は年々増加しつつあり、増勢に歯止めがかからない状況にある。世界的にも、WHOによる予測では、2020年の死亡要因の第3位が慢性閉塞性肺疾患(COPD)、第4位が下部呼吸器感染症(肺炎など)、第5位が肺癌、さらに第7位が結核と予想されるなど、呼吸器領域疾患による死亡者数の急増が予測されている。COPD、ARDS、特発性間質性肺炎、難治性気管支喘息、新興呼吸器感染症(新型インフルエンザ等)などは、炎症関連機序を主体とする病態であり、その難治性・致死性や高い発症頻度から、社会的にも極めて重大な疾患群である。これらの炎症性肺疾患の病態機序・治療標的は未だに不明であり、新治療法の開発が急務とされている。本研究では、近年、炎症・生体防御関連因子として注目されている(1)脂質性メディエーター、発生への関与が着目されている(2)転写コアクチベーター-TAZに着目し、(3) siRNAなどの新技術を応用・駆使することにより、難治性肺疾患の病態解明および治療標的の同定を目指す。

2. 研究の進捗状況

(1)脂質性メディエーター

本研究では、本研究者が独自に開発した遺伝子改変マウスを使用している。特に、LTC₄/D₄/E₄など cysteinyl LT の受容体

(CysLT1-R, CysLT2-R)は肺・気管支に豊富に存在し、気管支喘息を含めた呼吸器疾患発症への関与が示唆され、なかでも CysLT2-R は大きく注目されているが、その機能は未だに解明されていない。本研究では、この CysLT2-R を標的とした KO マウスを用いて、疾患モデルを作成しつつある。

(2)転写コアクチベーター-TAZ

転写コアクチベーター-TAZ の遺伝子改変マウスを作成し、呼吸器系における病態生理学的意義および呼吸器疾患発症への関与の可能性を探索しつつある。本研究グループでは、既に TAZ ノックアウトマウスの開発に成功している (Am J Physiol 2008, Am J Respir Crit Care Med 2009)。TAZ ノックアウトマウスは、外表所見上では重大な奇形を生じていないが、9ヶ月令 TAZ ノックアウトマウス個体の肺の組織標本において、肺胞の異常が示唆されている。今後、胎生期の発生過程を追跡し、転写コアクチベーター-TAZ 遺伝子の機能および制御機構を解析する。

(3) siRNA

マウス肺胞上皮細胞及び線維芽細胞を用いた系で、標的分子の発現抑制システムの確立を目指している。現時点で、線維化にかかわるシグナル分子及びそのパスウェイとして TGF- β 、その受容体及び SMAD ファミリーを標的として、ベクターの構築を開始している。

3. 現在までの達成度

本研究は、おおむね順調に進展している。

本研究の目的は、(1)脂質性メディエータ、(2)転写コアクチベーターTAZに着目し、(3) siRNAなどの新技術を応用・駆使することにより、難治性肺疾患の病態解明および治療標的の同定を目指すものであるが、既に一定の成果を挙げており、論文誌上または国際学会にて発表している。

4. 今後の研究の推進方策

本研究課題を当初の計画通りに遂行する。本研究の成果により、炎症抑制治療の標的を明確にした場合、有効な治療法・治療薬の開発および実用化は近いと思われる。本研究は、1)難治性疾患の病態解明、2)ゲノム創薬、を志向した独創的なものであり、発生工学的手法を用いたアプローチは、難治性炎症性疾患の病態解明および未知の遺伝子機能解析において新しい視点を提供し、炎症性肺疾患治療の展開に重要な寄与をなすものと考えられる。また発生工学的技術を用いた研究は、薬剤開発のプロセスを短縮し、実用化に大きく寄与することが予想される。さらに本研究成果は、バイオテクノロジー分野における新技術の創製および知的資産の形成に発展することが期待される。

5. 代表的な研究成果

(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5件)

1. Mitani A, Nagase T, Fukuchi K, Aburatani H, Makita R, Kurihara H. Transcriptional coactivator with PDZ-binding motif is essential for normal alveolarization in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 326-338. 査読有り
2. Saito RA, Watabe T, Horiguchi K, Kohyama T, Saitoh M, Nagase T, Miyazono K. Thyroid transcription factor-1 inhibits transforming growth factor-beta-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 2009; 69:2783-91. 査読有り
3. Yamaguchi Y, Nagase T, Tomita T, Nakamura K, Fukuhara S, Amano T,

Yamamoto H, Ide Y, Suzuki M, Teramoto S, Asano T, Kangawa K, Nakagata N, Ouchi Y, Kurihara H. Beta-defensin overexpression induces progressive muscle degeneration in mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 292: C2141- C2149, 2007. 査読有り

4. Yamamoto H, Nagase T, Shindo T, Aoki-Nagase T, Nakamura K, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Kurihara H, Ouchi Y. Adrenomedullin insufficiency increases allergen induced airway hyperresponsiveness in mice. *J Appl Physiol* 102: 2361-2368, 2007. 査読有
5. Aoki-Nagase T, Nagase T, Oh-hashii Y, Kurihara Y, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Nagata T, Kurihara H, Ouchi Y. Calcitonin gene-related peptide mediates acid-induced lung injury in mice. *Respirology* 12: 807-813, 2007. 査読有り

[学会発表](計3件)

1. 長瀬隆英・Respiratory research using genetically-engineered mice. The14th APSR Meeting・2009年12月10日・Seoul
2. 長瀬隆英・高齢者COPDの臨床・第49回日本老年医学会総会・2007年6月22日・札幌
3. 長瀬隆英・肺炎症における脂質性メディエータに関して・第47回日本呼吸器学会総会(特別講演)・2007年5月12日・東京

[産業財産権]

出願状況(計1件)

(出願準備中)

名称:筋ジストロフィー症の病態モデル哺乳動物、及びその製造方法

発明者:栗原裕基、大内尉義、長瀬隆英、山口泰弘