

機関番号：24402

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790779

研究課題名 (和文) 喘息増悪因子としてのアディポサイトカインと新たな治療標的の設定

研究課題名 (英文) Adipocytokine as an exacerbation factor for asthma and its possible involvement in therapeutic target for asthma

研究代表者

浅井 一久 (ASAI KAZUHISA)

大阪市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号：10382053

研究成果の概要 (和文)：肥満喘息 (BMI \geq 25、5 名)、非肥満喘息 (BMI $<$ 25、16 名) の 2 群において、気管支喘息重症度指標 (%FEV1、気道過敏性、呼気一酸化窒素濃度等)、末梢血中、誘発喀痰上清中 Adiponectin、Leptin 等を測定し、これらアディポサイトカインと喘息重症度との相関を検討した。アディポサイトカインは、BMI、体脂肪量等の肥満指標と有意な相関を示したが、気管支喘息重症度指標とは有意な相関は示さず、アディポサイトカインの気管支喘息病態への関与は示されなかった。

研究成果の概要 (英文)：We recruited 25 obesity asthma (BMI \geq 25, n=5) and non-obesity asthma (BMI $<$ 25, n=16). We examined asthma severity indices such as %FEV1, PC20, FeNO and adiponectin and leptin concentrations in plasma and induced sputum supernatant in all asthmatic patients. Although there were significant correlations between adipocytokine concentrations and BMI in asthmatic patients, there were not significant correlations between adipocytokine concentrations and asthma severity indices.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：閉塞性肺疾患

1. 研究開始当初の背景

気管支喘息は、ひとたび発作に見舞われると、患者の HQOL (Health-related Quality of Life) の低下を来し、時に「喘息死」という生命の危険に曝される。また、就業・就学に支障を生じて社会経済的影響も大きい。このアレルギー疾患の増加を、生活様式の欧米化による衛生的な生活環境に基づくとする、いわゆる「衛生仮説」が提唱されて久しいが、

アレルギー疾患の増加を一元的に説明するには至っていない。生活様式の欧米化は生活環境の変化に留まらず、食習慣の変化をもたらし、メタボリックシンドロームが注目を浴びている。米国においては成人の約 65%、小児の約 35% が肥満であり、漸増傾向にある (Hedley AA, et al. JAMA 2004)。疫学的研究では、肥満は気管支喘息のリスクを上げ (Camargo CA Jr, et al. Arch Intern Med 1999)、コントロールを困難にする (Lavoie

KL, et al. Respir Med 2006)。肥満状態で増加する脂肪組織は、アディポネクチンやレプチン等のエネルギー調節ホルモンや tumor necrosis factor α (TNF- α)、interleukin 6 (IL-6)、transforming growth factor β 1 (TGF- β 1)や C-reactive protein(CRP)などの炎症性サイトカインや急性期タンパク質などのアディポサイトカインを分泌する。

肥満に伴い分泌が亢進するレプチンに炎症促進作用が(Fantuzzi G. J Allergy Clin Immunol 2005)、肥満に伴い分泌が低下するアディポネクチンに抗炎症作用がある。メタボリックシンドロームでは、酸化ストレス亢進や低酸素状態、内皮障害等によるマクロファージ動員によるアディポサイトカイン分泌異常を生じて、高レプチン、低アディポネクチン血症を生じて、全身的炎症促進状態にある。

気管支喘息患者末梢血中レプチン濃度が高値であるとの報告があり(Guler N, et al. J Allergy Clin Immunol 2004)、吸入ステロイド治療により末梢血レプチン濃度を低下させたとの報告もある(Gurkan F, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2004)。喘息のリスク増大、難治化においては、アディポサイトカインと気道炎症の相互作用が示唆されるが、アディポサイトカインの気道炎症関与への報告はない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、アディポサイトカインの気管支喘息への影響を検討することである。本研究は、気管支喘息増悪因子としてのアディポサイトカインの関与を明らかにするものであり、第一段階として肥満合併、非合併気管支喘息患者におけるアディポサイトカインと末梢気道炎症を含む包括的喘息病態との関連を検討し、アディポサイトカインの影響を明らかにする。有意な影響が見出された場合は、次段階として、臨床データから得られた現象を解明するべく、多種の気道構成細胞や炎症細胞へのアディポサイトカインの影響を in vitro 実験にて検討する。

3. 研究の方法

本研究では、るいそう～肥満の気管支喘息患者を症例登録し、気道過敏性や呼気一酸化窒素濃度、呼気凝集液、誘発喀痰等の末梢気道炎症評価法を駆使して気道炎症を包括的に評価する。各患者の末梢血中アディポサイトカイン濃度の多寡を測定し、包括的気道炎症プロフィールとの相関関係を検討して、in vivo におけるアディポサイトカインの気管支喘息における影響を明らかにする。

加えて、誘発喀痰中アディポサイトカイン

濃度を測定し、直接的に気道炎症との関連を検討する。

肥満合併気管支喘息患者におけるアディポサイトカインと末梢気道炎症症例登録：対象は、肥満合併、非合併気管支喘息患者とし、対照群として肥満健常者および非肥満健常者を症例登録する。各群 10 例以上、計 40 例以上を目標とした。合併症に関しては、2 型糖尿病、脂質異常症、高血圧などのアディポサイトカインが関与するメタボリックシンドローム関連疾患は許容することとした。

検査・検体採取：気道炎症プロフィールとして、肺機能検査、気道過敏性検査、呼気一酸化窒素濃度測定、呼気凝集液、誘発喀痰採取を行った。末梢血採血を行い、末梢血好酸球数・比率、総 IgE、MAST を評価した。アディポサイトカイン測定用末梢血漿は迅速に遠心分離し、測定まで -80°C に保存した。肥満プロフィールとして、BMI (Body Mass Index)、ウエスト腹囲径・ウエストヒップ比を評価した。加えて、バイオスペース社製 InBody (非侵襲的体成分分析計)を用いて四肢・体幹別の精密体脂肪量定量を行い、内蔵脂肪を測定した。

アディポサイトカイン測定：アディポネクチン、レプチンのエネルギー調節ホルモンを ELISA にて測定し、気道炎症プロフィールとの相関を検討した。

4. 研究成果

(1) 研究期間内に、気管支喘息患者群 21 名、対照健常群 16 名の同意を得て、研究に組み込んだ。呼吸機能検査等の患者背景を表 1 に示す。

表 1

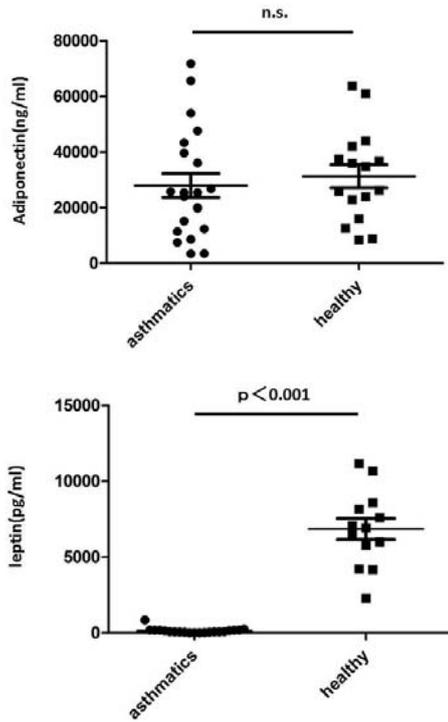
	喘息群	健常群	p
年齢	51.2(2.9)	46.2(2.5)	n. s.
BMI	25.1(1.4)	22.2(1.2)	n. s.
体脂肪	19.6(2.5)	15.8(1.7)	n. s.
末梢血好酸球	344(59)	143(29)	P<0.01

平均(標準誤差)

両群間に年齢、BMI (body mass index)、体脂肪量に有意な差はなく、喘息群では Th2 型アレルギーを反映してか、末梢血好酸球数は有意に高値であった。

(2) 気管支喘息群、健常群間でのアディポネクチン、レプチンの差異 (図 1)。

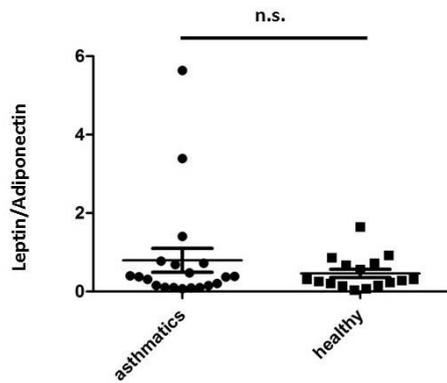
図 1



末梢血中 Adiponectin 濃度においては、両群間に有意な差はなかったが、末梢血中 leptin 濃度においては、喘息群では健常群に比べて有意に低値を示した。

(3) 末梢血中 Leptin、Adiponectin の比として Leptin/Adiponectin 比を求め、両群で比較したが、喘息群、健常群に有意な差を認めなかった (図 2)。

図 2



(4) 気管支喘息群を肥満の有無 (BMI 25 を閾値として) で 2 群 (肥満喘息群 5 例、非肥満喘息群 16 例) に分けて、各種パラメーターの差異を検討した。表 2 に患者背景を示す。

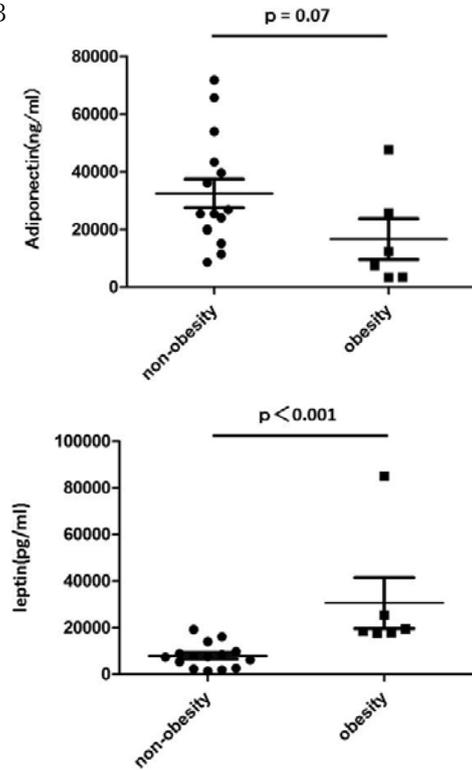
表 2

	気管支喘息群		p
	肥満 (-)	肥満 (+)	
年齢	51.5 (3.7)	50.5 (4.6)	n. s.
BMI	22.5 (0.5)	31.7 (3.8)	P<0.01
体脂肪	14.7 (0.9)	31.9 (6.3)	P<0.01
%FEV1	104.5 (3.6)	97.5 (10.3)	n. s.
PC20	4.7 (0.9)	5.0 (1.3)	n. s.
FeNO	61.3 (14.5)	60.1 (8.9)	n. s.
末梢血好酸球	357 (76)	313 (93)	n. s.
IgE	462 (196)	1174 (667)	n. s.

平均 (標準誤差)

(5) 肥満気管支喘息群、非肥満気管支喘息群間でのアディポネクチン、レプチンの差異 (図 3)。

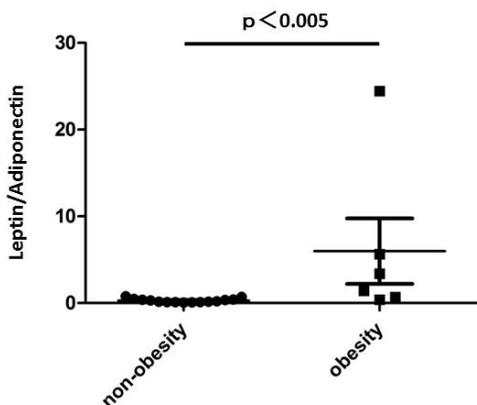
図 3



末梢血中 Leptin 濃度は、有意差を持って肥満喘息群で高値であり、末梢血中 Adiponectin 濃度は、肥満喘息群で低値の傾向を示した。

(6) 末梢血中 Leptin/Adiponectin 比は、肥満喘息群において有意に高値を示した (図 4)。

図 4



(7) 気管支喘息群全体において、末梢血中 Adiponectin 濃度、Leptin 濃度、Leptin/Adiponectin 比と種々の喘息臨床指標との相関関係を検討した (表 3)。

表 3

	末梢血中 Adiponectin 濃度	末梢血中 Leptin 濃度	末梢血中 L/A 比
年齢	n. s.	n. s.	n. s.
BMI	P<0.05 r=-0.53	P<0.01 r=0.65	P<0.001 r=0.73
体脂肪	n. s.	P<0.001 r=0.92	P<0.001 r=0.74
%FEV1	n. s.	n. s.	n. s.
PC20	n. s.	n. s.	n. s.
FeNO	n. s.	n. s.	n. s.
末梢血好酸球	n. s.	n. s.	n. s.
IgE	n. s.	n. s.	n. s.

L/A 比 : Leptin/Adiponectin 比

表 3 の網掛け部分に示すように、末梢血中 Adiponectin 濃度、Leptin 濃度、Leptin/Adiponectin 比は BMI、体脂肪量の肥満の指標とは有意な相関を示したが、喘息の諸指標とは有意な相関を示さなかった。

(8) 気管支喘息は慢性気道炎症疾患であり、気道での Adiponectin、Leptin の影響を評価するべく、気管支喘息患者に高張食塩水による喀痰誘発を行い、21 例中 14 例から評価に値する喀痰を得た。誘発喀痰上清中 Adiponectin 濃度、Leptin 濃度を測定し、Leptin/Adiponectin 比も算出した。また、誘発喀痰中好酸球比率、好中球比率をカウントし、これら諸指標と誘発喀痰上清中 Adiponectin 濃度、Leptin 濃度、Leptin/Adiponectin 比との相関を検討した (表 4)。

表 4

	喀痰中 Adiponectin 濃度	喀痰中 Leptin 濃度	喀痰中 L/A 比
BMI	n. s.	n. s.	n. s.
体脂肪	n. s.	n. s.	n. s.
%FEV1	n. s.	n. s.	n. s.
PC20	n. s.	n. s.	n. s.
FeNO	n. s.	n. s.	n. s.
喀痰中好酸球	n. s.	n. s.	n. s.
喀痰中好中球	n. s.	n. s.	n. s.
IgE	n. s.	n. s.	n. s.
末梢血 Adiponectin 濃度	n. s.	n. s.	n. s.
末梢血 Leptin 濃度	n. s.	n. s.	n. s.

L/A 比 : Leptin/Adiponectin 比

表 4 に示すように、誘発喀痰上清中 Adiponectin 濃度、Leptin 濃度、Leptin/Adiponectin 比は、喘息の諸指標とは有意な相関を示さなかった。

まとめ

本研究では、肥満喘息患者 (BMI ≥ 25、5 名)、非肥満喘息患者 (BMI < 25、16 名) を組み入れ、気管支喘息重症度指標 (1 秒率 (%FEV1)、気道過敏性 (PC20)、呼気一酸化窒素濃度 (FeNO)) を測定し、誘発喀痰採取を行った。また、末梢血中 Adiponectin、Leptin 濃度を測定し、これら Adipocytokine と喘息重症度との相関を検討した。

末梢血中 Adiponectin、Leptin 濃度は、BMI、体脂肪量等の肥満指標と有意な相関を示したが、気管支喘息重症度指標とは有意な相関は示さなかった。誘発喀痰上清中 Adiponectin、Leptin 濃度は、肥満指標及び気管支喘息重症度指標と有意な相関は示さず、今回の検討では、Adiponectin、Leptin の気管支喘息病態への関与は示されなかった。しかしながら、誘発喀痰上清中 Adiponectin、Leptin 濃度は、末梢血中 Adiponectin、Leptin 濃度とも相関を示さず、気道独自の分泌制御がなされている可能性があり、今後検討するべき課題と考えられた。

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 16 件)

- ① Kanazawa H, Tochino Y, Kyoh S, Ichimaru Y, Asai K, Hirata K. Potential roles of pentosidine in age-related and disease-related impairment of pulmonary functions in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan 6 (in press). (査読有)
- ② Watanabe T, Asai K, Fujimoto H, Tanaka H, Kanazawa H, Hirata K. Increased levels of HMGB-1 and endogenous secretory RAGE in induced sputum from asthmatic patients. *Respir Med*. 2011 Apr;105(4):519-25. (査読有)
- ③ 平田一人, 浅井一久 【喘息と COPD をめぐって 類似点と相違点】 治療 ステロイドの効果の差 アレルギー・免疫 17 巻 12 号 Page 2034-2042(2010.11) (査読無)
- ④ 平田一人, 浅井一久 【咳の新しい捉え方】 COPD 成人病と生活習慣病 40 巻 11 号 Page 1285-1290(2010.11) (査読無)
- ⑤ Kanazawa H, Kyoh S, Asai K, Hirata K. Validity of measurement of two specific biomarkers for the assessment of small airways inflammation in asthma. *J Asthma*. 2010 May;47(4):400-6. (査読有)
- ⑥ Kanazawa H, Kodama T, Asai K, Matsumura S, Hirata K. Increased levels of N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in epithelial lining fluid from peripheral airways in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Clin Sci (Lond)*. 2010 May 6;119(3):143-9. (査読有)
- ⑦ 平田一人, 浅井一久 【喫煙と COPD】 喫煙が気管支拡張薬に及ぼす影響 呼吸器内科 17 巻 5 号 Page 450-455(2010.05) (査読無)
- ⑧ 平田一人, 浅井一久 【呼吸不全の实地診療 治療ストラテジーの新たな展開】 呼吸不全の实地診療・セミナー/呼吸不全をきたす疾患の实地診療のポイント 気管支喘息 急性期から慢性期のアプローチの実際 *Medical Practice* 27 巻 4 号 Page 633-639(2010.04) (査読無)
- ⑨ 平田一人, 浅井一久 【増加するアレルギー疾患 内科医にとっての最良のアプローチとは】 成人喘息への理解と対応 合併病態への対応 COPD と喘息の合併内科 105 巻 4 号 Page 644-649(2010.04) (査読無)
- ⑩ 浅井一久, 平田一人 吸入療法の新展開 吸入去痰薬の新しい動向 吸入療法 2 巻 1 号 Page 74-81(2010.01) (査読無)
- ⑪ 平田一人, 浅井一久 【呼吸不全の实地診療 治療ストラテジーの新たな展開】 呼吸不全の实地診療・セミナー/呼吸不全をきたす疾患の实地診療のポイント 気管支喘息 急性期から慢性期のアプローチの実際 *Medical Practice* 27 巻 4 号 Page 633-639(2010.04) (査読無)
- ⑫ 平田一人, 浅井一久 【末梢気道をめぐって】 末梢気道障害が関与する呼吸器疾患(喘息を除く) アレルギー・免疫 17 巻 1 号 Page 30-35(2009.12) (査読無)
- ⑬ 平田一人, 浅井一久 【最新の COPD 治療 大規模臨床試験の結果から】 COPD における早期治療介入の有用性を示したチオトロピウム の長期大規模臨床試験 UPLIFT Study 医学のあゆみ 231 巻 4 号 Page 271-276(2009.10) (査読無)
- ⑭ 平田一人, 浅井一久 【咳嗽 その common で多様な疾患領域】 咳嗽の治療 総合臨床 58 巻 10 号 Page 2067-2071(2009.10) (査読無)
- ⑮ Kanazawa H, Asai K, Tochino Y, Kyoh S, Kodama T, Hirata K. Increased levels of angiopoietin-2 in induced sputum from smoking asthmatic patients. *Clin Exp Allergy*. 2009 Sep;39(9):1330-7. (査読有)
- ⑯ Kanazawa H, Kyoh S, Tochino Y, Kodama T, Asai K, Hirata K. [Potential mechanisms of airway remodeling initiated by activated thrombin in asthma]. *Arerugi*. 2009 May;58(5):554-9. Japanese. (査読無)

[学会発表] (計 3 件)

- ① 渡辺徹也, 浅井一久, 小林大起, 白土直子, 藤本寛樹, 鴨井博, 金澤博, 平田一人 気管支喘息における High mobility group box1(HMGB-1)の関与についての検

討 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術
大会 2010 年 11 月 25 日 東京

- ② Asai K, Kanazawa H, Watanabe T, Fujimoto H, Kyoh S, Hirata K. Advanced glycation end products stimulate vascular endothelial growth factor production from human airway epithelial cells in vitro and in vivo. American Thoracic Society 2010 年 5 月 16 日 ニューオリンズ
- ③ 浅井一久, 金澤 博, 小林大起, 白土直子, 渡辺徹也, 藤本寛樹, 児玉豊城, 松村佐恵子, 姜 成勲, 鴨井博, 平田一人
終末糖化産物は気道上皮における Vascular Endothelial Growth Factor の産生を増強する 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会 2010 年 4 月 24 日 京都

〔図書〕 (計 1 件)

- ① 浅井一久, 平田一人 最新医学別冊「新しい診断と治療の ABC」呼吸器 2 喘息 (改訂第 2 版) 第 4 章 管理・治療 薬物療法・選択基準 2011 (共著、印刷中)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浅井 一久 (ASAI KAZUHISA)
大阪市立大学・大学院医学研究科・
病院講師
研究者番号 : 10382053

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし