

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：16401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659405

研究課題名(和文) COPDにおける全身性炎症発現機序の解明

研究課題名(英文) Mechanisms for systemic inflammation in COPD

研究代表者

横山 彰仁 (YOKOYAMA, AKIHITO)

高知大学・教育研究部医療学系・教授

研究者番号：30191513

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：外科手術時に内臓脂肪を採取でき、検討に適した120例を対象とした。COPDと考えられる喫煙歴があり閉塞性換気障害を有した群は、健常喫煙群あるいは非喫煙群と比較して、内臓脂肪の有意なマクロファージの増加は認めなかった。また、COPD群において、血清CRPの高低で比較すると、内臓脂肪マクロファージはCRPが高い例で多い傾向にあったが、有意差はなかった。全体の検討では、多変量解析により%VCとBMIは独立して内臓脂肪マクロファージと相関していた。以上から、内臓脂肪炎症はCOPDの全身性炎症に関与していないと考えられ、また、内臓脂肪炎症は肺機能(肺活量)と関連することが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We collected visceral fat tissues (n=120) during abdominal surgery for mainly early abdominal malignancies and investigated inflammatory cells including macrophages and cytokines. The COPD group having obstructive ventilatory impairment and smoking history did not have significantly increased number of macrophages which is a marker for fat tissue inflammation, when compared to non-smokers or healthy smokers. Further, in the COPD group with high serum CRP tended to have higher visceral fat macrophages than those with low CRP, but did not reach to be significant. In the entire study, both BMI and %VC were significantly correlated with the number of visceral fat macrophages independently by multivariate analysis. These results suggest that visceral fat inflammation is not involved in systemic inflammation of COPD, but is associated with lower lung volume.

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：COPD 併存症 内臓脂肪 全身性炎症

### 1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の特徴の1つは全身性疾患であるという点である。我々は頸動脈中膜内膜厚 (IMT) を測定し、同じ喫煙者であっても、肺機能低下を来たす者では、IMT も厚く、同じ喫煙量であっても気流制限がない場合は健常者と同等であることを明らかにした (Iwamoto H, Yokoyama A, et al. Am J Respir Crit Care Med 2009)。

この研究対象を用いて全身性炎症のマーカーである高感度 CRP を検討すると、喫煙によって増加し、COPD でさらに高値を呈した。多変量解析により、気道障害による CRP の増加は BMI のみと有意な相関が認められた。COPD による気道炎症が CRP 増加の主因であれば、このような相関は認めないことから、喫煙あるいは気道炎症が刺激となって脂肪の炎症を増強させ、アディポサイトカインの増加を介して CRP 産生を引き起こしている可能性が考えられた。

### 2. 研究の目的

そこで本研究では、脂肪組織が COPD の全身性炎症の由来である可能性を直接検討するため、喫煙者あるいは COPD 患者における全身性炎症と腹部脂肪の炎症、特にマクロファージ浸潤の程度との因果関係を明らかにする。

また、ヒトの腹部脂肪の炎症細胞、液性因子と喫煙、肺機能との関係を明らかにするため、非喫煙者と喫煙者の比較から、単純性肥満の脂肪炎症と喫煙者における脂肪炎症の差異、肺機能と脂肪炎症の関係を明確にする。

すなわち、本研究の目的は、(1) COPD における内臓脂肪炎症の関与の有無、(2) 内臓脂肪炎症と喫煙および肺機能との関連を明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

高知大学医学部附属病院・外科において早期がん等により腹部手術を行った 120 例において、内臓脂肪、血清を採取し、内臓脂肪マクロファージ (CD68 陽性細胞) やリンパ球を検討し、また血清の各種サイトカインを検討した。腹部手術前に喫煙歴、肺機能検査を施行し、手術の際に皮下脂肪および内臓脂肪を採取した。術前の採血時に血清を採取し保存。一部では腹部手術時に腹部内臓脂肪および皮下脂肪を採取。脂肪組織の一部は凍結切片にて免疫染色し、炎症細胞の種類、細胞浸潤程度 (特にマクロファージ) を確認する。また一部は生細胞を採取、細胞数、分画を得る。さらに培養し培養上清を保存する。炎症細胞数、浸潤程度あるいは血清あるいは培養上清中の液性因子と、喫煙、肺機能との関係を明らかにする。

### 4. 研究成果

(1) 喫煙歴があり閉塞性換気障害を有した 24 例は喫煙者 (n=51) あるいは非喫煙者 (n=3

5) に比較して、内臓脂肪の有意なマクロファージの増加は認めなかった。非喫煙閉塞性換気障害も同様であった。閉塞性換気障害群において、血清 CRP が高い群 (中央値を cut-off とした) において、低い群と比較して、内臓脂肪マクロファージは高い傾向にあったが、有意差はなかった。

(2) 今回の検討に用いた 120 例について、肺機能と血清高感度 CRP は %VC と有意な逆相関を認めたが、FEV1/FVC とは関連しなかった。BMI および %VC と内臓脂肪マクロファージは有意な相関を認めたが、FEV1/FVC とは関連しなかった。多変量解析により %VC と BMI は独立して内臓脂肪マクロファージと関連していた。

(3) 以上から、内臓脂肪炎症は COPD の全身性炎症に関与していないと考えられた。また、内臓脂肪炎症と喫煙は関係しないが、肺機能 (肺活量) と関連することが明らかになった。現在、以上の点につき、論文を作成中である。

### 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 10 件)

- ① Yamane T, Yokoyama A, Kitahara Y, Miyamoto S, Haruta Y, Hattori N, Yamane K, Hara H, Kohno N. Cross-sectional and prospective study of the association between lung function and prediabetes. *BMJ Open*. 2013;3. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002179 (査読あり)
- ② Sakai M, Kubota T, Ohnishi H, Yokoyama A. A novel lung injury animal model using KL-6-measurable human MUC1-expressing mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;432:460-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.01.123. (査読あり)
- ③ Yang J, Ikezoe T, Nishioka C, Yokoyama A. A novel treatment strategy targeting shugoshin 1 in hematological malignancies. *Leuk Res*. 2013 ;37:76-82. doi: 10.1016/j.leukres, (査読あり)
- ④ Nishioka C, Ikezoe T, Yang J, Uda K, Yokoyama A. The combination of IκB kinase β inhibitor and everolimus modulates expression of interleukin-10 in human T-cell lymphotropic virus type-1-infected T cells. *Immunology* 2013 ;138:216-27. doi: 10.1111/imm.12035, (査読あり)
- ⑤ Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, Kuwabara K, Tomii K, Otsuka K, Fujimura M, Ohkura N, Tomita K, Yokoyama A, Ohnishi H, Nakano Y, Oguma T, Hozawa S, Nagasaki T, Ito I, Oguma T, Inoue H, Taj

iri T, Iwata T, Izuhara Y, Ono J, Ohta S, Tamar i M, Hirota T, Yokoyama T, Niimi A, Mishima M. Increased periodin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:305-312. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.050. (査読あり)

- ⑥ Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig*. 2012;50:3-13. doi: 10.1016/j.resinv.2012.02.001. (査読あり)
- ⑦ Horimasu Y, Hattori N, Ishikawa N, Kawase S, Tanaka S, Yoshioka K, Yokoyama A, Kohno N, Bonella F, Guzman J, Oshimo S, Costabel U. Different MUC1 gene polymorphisms in German and Japanese ethnicities affect serum KL-6 levels. *Respir Med*. 2012;106:1756-64. doi: 10.1016/j.rmed.2012.09.001. (査読あり)
- ⑧ Ishikawa N, Hattori N, Tanaka S, Horimasu Y, Haruta Y, Yokoyama A, Kohno N, Kinnula VL. Levels of surfactant proteins A and D and KL-6 are elevated in the induced sputum of chronic obstructive pulmonary disease patients: a sequential sputum analysis. *Respiration*. 2011;82(1):10-8. doi: 10.1159/000324539. (査読あり)
- ⑨ Nakashima T, Yokoyama A, Ohnishi H, Yamasaki M, Shiode M, Haruta Y, Hattori N, Hozawa S, Yamakido H, Kohno N. Chronic Hepatitis C Virus Infection is Associated with More Severe Asthma. *Allergol Int* 2011 ;60: 299-304 doi: 10.2332/allergolint.10-0A-0240. (査読あり)
- ⑩ Doi M, Hattori N, Yokoyama A, Onari Y, Kanehara M, Masuda K, Tonda T, Ohtaki M, Kohno N. Effect of mustard gas exposure on incidence of lung cancer: a longitudinal study. *Am J Epidemiol*. 2011;173:659-66. doi: 10.1093/aje/kwq426. (査読あり)

[学会発表] (計6件)

- ① Kawase S, Miyamoto S, Ohnishi H, Kubota T, Namikawa T, Hanazaki, Yokoyama A. Low Lung Volume Is Associated With Adipose Tissue Inflammation 2013 American Thoracic Society International Conference, May17-22, 2013, Philadelphia convention center, Philadelphia, USA
- ② S Kawase, M Takaoka, S Miyamoto, H Ohnishi, T Kubota, T Namikawa, K Hanazaki, A Yokoyama. Low lung volume i

s associated with visceral adipose tissue inflammation. European Respiratory Society Annual Congress, September7-11, 2013, Barcelona convention center, BARCELONA Spain

- ③ Akihito Yokoyama. Assessment of comorbidities in COPD. 18<sup>th</sup> Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory November11-14, 2013, パシフィコ横浜, 横浜
- ④ Shigeo Kawase, Shintaro Miyamoto, Hiroshi Ohnishi, Tetsuya Kubota, Tsutomu Namikawa, Kazuhiro Hanazaki, Akihito Yokoyama. Low Lung Volume Is Associated With Visceral Adipose Tissue Inflammation. 18<sup>th</sup> Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory November11-14, 2013, パシフィコ横浜, 横浜
- ⑤ Shigeo Kawase, Masato Takaoka, Mizu Sakai, Shintaro Miyamoto, Hiroshi Ohnishi, Tetsuya Kubota, Kazumasa Orihashi, Kazuhiro Hanazaki, Akihito Yokoyama. Preoperative Pulmonary Dysfunction And Comorbidities In Patients Undergoing Surgery. 18<sup>th</sup> Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory November11-14, 2013, パシフィコ横浜, 横浜
- ⑥ Takashi Yamane, Akihito Yokoyama, Yoshihiro Kitahara, Yoshinori Haruta, Kiminori Yamane, Noboru Hattori, Hitoshi Hara, Nobuoki Kohno. Lung function is inversely related to the incidence of prediabetes. EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, ANNUAL CONGRESS, 24-28september 2011, Amsterdam convention center, Netherlands

[図書] (計6件)

- ① 横山彰仁. 縦隔気腫. 今日の治療指針 2013, 医学書院 2013 : 322-323
- ② 横山彰仁. CO2ナルコース. 今日の治療と看護. 南江堂 2013 : 404-405
- ③ 横山彰仁. 薬剤性肺炎・ガス・粉じんによる肺疾患. 朝倉内科学 第10版 PP810-812
- ④ 横山彰仁. 肺胞低換気症候群. 医歯薬出版 2013 : 402-404
- ⑤ 大西広志、横山彰仁. 一般検査所見の評価. 特発性間質肺炎の治療と管理. 克誠堂出版 2013 pp25-30
- ⑥ 横山彰仁. 血液検査の読み方. 間質肺炎を究める. メディカルビュー社 2012, pp 38-42

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横山 彰仁 (YOKOYAMA, Akihito)  
高知大学教育研究部医療学系・教授  
研究者番号 : 30191513

(2) 研究分担者

窪田 哲也 (KUBOTA, Tetsuya)  
高知大学教育研究部医療学系・准教授  
研究者番号： 30274377

池添 隆之 (IKEZOE, Takayuki)  
高知大学教育研究部医療学系・講師  
研究者番号： 30294833

大西 広志 (OHNISHI, Hiroshi)  
高知大学教育研究部医療学系・助教  
研究者番号： 90553876