

令和 3 年 6 月 25 日現在

機関番号：17601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15929

研究課題名（和文）交感神経の過活動の制御を焦点とするARDSおよび肺癌への新たな治療戦略の検討

研究課題名（英文）Investigation of new therapeutic strategies for ARDS and lung cancer focusing on the regulation of sympathetic overactivity

研究代表者

坪内 拓伸（Hironobu, Tsubouchi）

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号：60573988

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：交感神経の過活動は炎症、癌の進展と関連する。グレリンが交感神経活性を強力に抑制することに着目し、グレリンシグナルとARDSと肺癌の発生および増大との関連を検討した。LPS投与マウスにおいて、薬理量の過剰なグレリン投与は肺炎症を軽減した。その効果は迷走神経切断処置においても認められた。グレリン受容体欠損マウスでは、LPS投与による炎症が減弱化していた。内因性のグレリンと薬理量のグレリン投与による炎症シグナルへの効果が異なることが示唆された。内因性グレリンの欠損したマウスでは、ウレタン腹腔内投与による肺癌の発生が有意の増加していた。グレリンシグナルの欠損が肺癌の発癌に影響する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、内因性グレリンの有無が難治性呼吸器疾患の一つであるARDSの病態の悪化に関与することが明らかになった。ARDSは有効な治療が確立されていない呼吸器疾患の一つであり、本研究で得られた知見が新しい治療法につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：Sympathetic overactivity is associated with inflammation and cancer progression. In LPS-treated mice, excessive doses of ghrelin reduced lung inflammation. In LPS-treated mice, excessive ghrelin administration reduced lung inflammation. The anti-inflammatory effect was also observed in vagotomized mice. Furthermore, the expression levels of pro-inflammatory cytokine in lungs of ghrelin receptor-deficient mice (GHSR-KO) were lower than those of wild type mice. These results suggest that endogenous ghrelin and pharmacological doses of ghrelin have different effects on inflammatory signals. The deletion of endogenous ghrelin caused development of lung cancer after intraperitoneal administration of urethane. It is suggested that defective ghrelin signaling may affect lung cancer carcinogenesis.

研究分野：呼吸器

キーワード：グレリン ARDS 肺癌

1. 研究開始当初の背景

ARDS および肺癌は予後が不良な難治性肺疾患である。ARDS においては確立された有効な治療法は無く、進行期肺癌においては全身化学療法が標準的な治療であるが治癒は困難である。以上から、ARDS および肺癌に対する新たな治療法の開発が急務といえる。

神経系には自律神経を介した免疫系とのクロストークによる炎症制御機構が存在する。迷走神経求心路の活性化は、迷走神経背側核を經由して末梢へ伝播し、消化管と肝臓と脾臓において 7nAChR 陽性マクロファージを活性化することで交感神経の過活動由来の炎症を抑制する。肺胞内に 7nAChR 陽性マクロファージが存在すること、7nAChR 欠損マウスでは塩酸刺激による肺の炎症が野生型と比較して過剰であることが報告されている。癌組織では nerve growth factor(NGF)、Brain-derived neurotrophic factor(BDNF)、stromal cell-derived factor 1(SDF-1)を介して交感神経分枝の誘導が促進される。交感神経の過活動は、癌増殖及び発癌や vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) の発現を介したリンパ管新生による転移促進機構に密接に関与する。また、重症肺炎および進行癌患者では、恒常的に交感神経の過活動が生じている。以上の知見から、副交感神経刺激による肺胞マクロファージの活性化を介した抗炎症効果、交感神経過活動の制御による肺癌の増大の抑制効果が予想されるが、これまで交感神経過活動の制御がもたらす肺の炎症と肺癌への影響は不明である。

2. 研究の目的

本研究は、肺傷害モデルと肺腺癌動物モデルに迷走神経切断処置を加え、交感神経過活動(副交感神経活性の抑制)が炎症と発癌/癌進展とマクロファージの機能変化に影響があるか、グレリンによる迷走神経活性化を介した炎症と癌進展の抑制効果を検討する。

3. 研究の方法

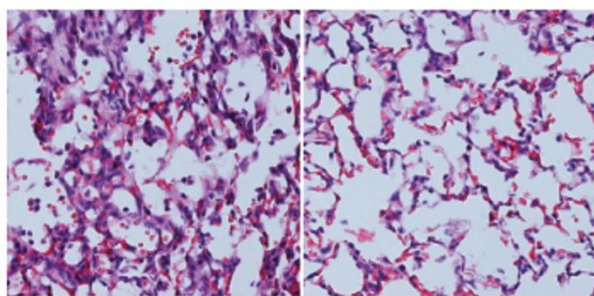
迷走神経切断の有無により肺傷害の程度が変化するかを検討するため、10週齢の C57BL6 マウスを迷走神経切断群および sham 手術群に分け、LPS 5mg/kg を気管内投与した。グレリンシグナルの有無による発癌への影響を検討するため、グレリン欠損マウスおよび野生型マウスにウレタン 1mg/kg を計 4 回腹腔内投与し(8週齢、12週齢、16週齢、20週齢) 60週齢で肺癌の有無を検討した。

4. 研究成果

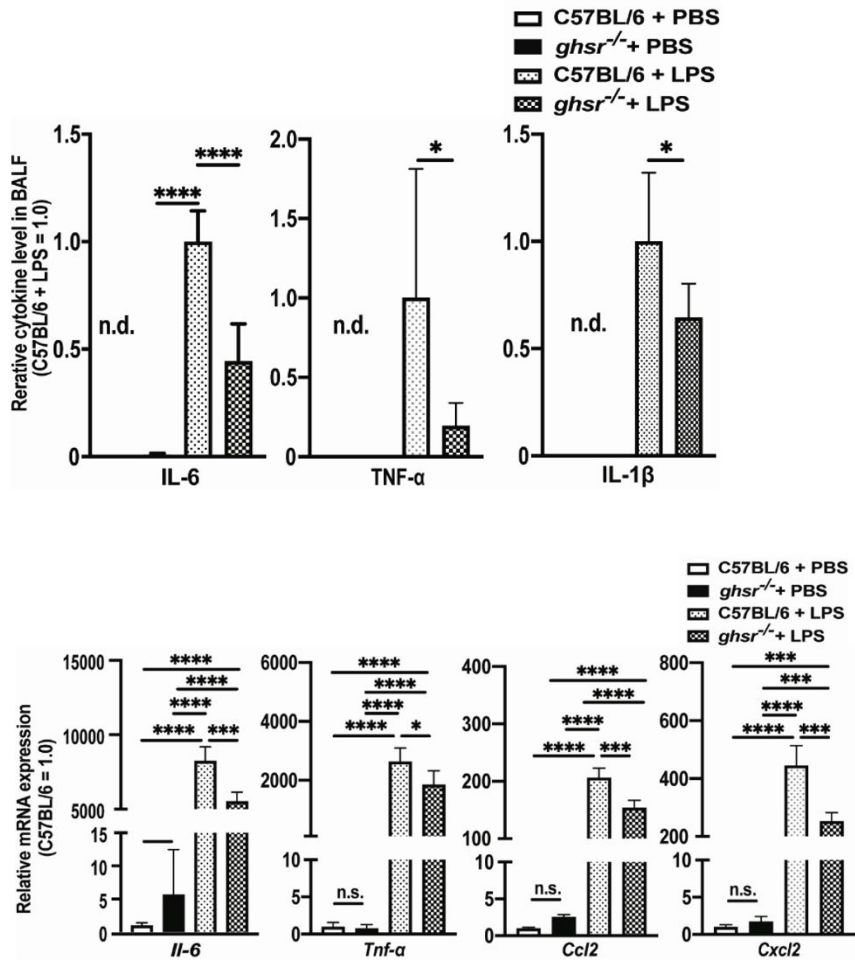
迷走神経切断群と sham 手術群において、LPS 5mg/kg を気管内投与した。両群間では TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等の炎症性サイトカインの発現において有意な差は認めなかった。薬理量のグレリン投与(10 nmol/匹)は迷走神経切断群と sham 手術群において、抗炎症効果が認められた。以上から、薬理量のグレリン投与は迷走神経を介さずに抗炎症作用を発揮する可能性が示唆された。次に、内因性グレリンシグナルの欠損が肺炎を悪化させるかを検討するため、グレリン受容体欠損マウスに LPS 5mg/kg を気管内投与し、肺炎の程度を比較検討した。その結果、グレリン受容体欠損マウスでは、肺炎が軽度であった。

野生型

グレリン受容体欠損



次に、グレリン受容体欠損が LPS 誘導性肺傷害を軽減させるメカニズムについて検討した。グレリン受容体欠損マウスから腹腔内マクロファージを回収し、マクロファージの培養液中に LPS を添加(1 μ g/ml に調整)し、2時間刺激した後にマクロファージのサイトカイン産生について検討した。その結果、グレリン受容体欠損マウスのマクロファージは、LPS 刺激によるサイトカイン産生が低下していた。

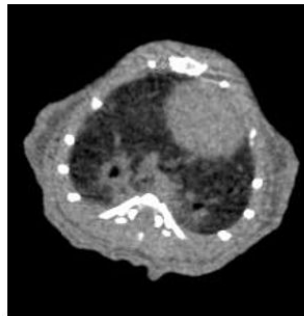


グレリン欠損マウスまたは野生型マウスへウレタン (1mg/kg) を腹腔内投与した結果、60 週齢時での解析では、グレリン欠損マウスの肺内結節の個数は有意に増加していた。以上から、内因性グレリンシグナルの欠損は、発癌および癌進展に関与することが示唆された。

野生型



グレリン欠損



以上から、内因性グレリンシグナルの欠損は、炎症の応答障害と発癌および癌進展に関与することが示唆された。また薬理量のグレリン投与は迷走神経を介さずに抗炎症をもたらすことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsumoto Nobuhiro, Tsubouchi Hironobu, Setoguchi Kensuke, Horiguchi Takanori, Shigekusa Takafumi, Tsuchida Shinpei, Matsuo Ayako, Oda Yasuharu, Yanagi Shigehisa, Maruyama Haruhiko, Nakazato Masamitsu	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinico-radiologic Characteristics of Pulmonary Visceral Larva Migrans Caused by <i>Ascaris suum</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 6129-6120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.6109-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuo Ayako, Tanida Ryota, Yanagi Shigehisa, Tsubouchi Hironobu, Miura Ayako, Shigekusa Takafumi, Matsumoto Nobuhiro, Nakazato Masamitsu	4. 巻 892
2. 論文標題 Significance of nuclear LOXL2 inhibition in fibroblasts and myofibroblasts in the fibrotic process of acute respiratory distress syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 173754-173754
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejphar.2020.173754	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishida Takahiro, Tsubouchi Hironobu, Hamada Takeomi, Imamura Naoya, Hiyoshi Masahide, Yano Koichi, Kangawa Kenji, Nakazato Masamitsu, Nanashima Atsushi	4. 巻 18
2. 論文標題 Plasma desacyl ghrelin to acyl ghrelin ratio is a predictor of postoperative complications and prognosis after pancreaticoduodenectomy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 4974-4983
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2019.10821	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hironobu Tsubouchi
2. 発表標題 Ghrelin attenuates lipopolysaccharide-Induced acute lung injury independently of vagus nerve circuit
3. 学会等名 The 24th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪内 拡伸
2. 発表標題 肥満関連喘息におけるグレリンの役割の検討
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坪内 拡伸
2. 発表標題 尿中微量蛋白質断片解析による新規肺腺癌診断マーカーの探索
3. 学会等名 第55回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------