

【学生優秀発表賞受賞記念文】

第 46 回日本基礎老化学会大会 寄稿文

小笠原 長耀

熊本大学大学院薬学教育部博士前期課程 1 年

この度は、名高い学会において優秀賞を頂戴し、誠に光栄に思います。

研究を始めた当初は、先生方や先輩方に多大な迷惑をかけておりましたが、いつも辛抱強く、丁寧に指導していただいたおかげでこの賞を受賞することができました。

これからも初心を忘れずに、自分なりに努力して患者様の健康に貢献できるよう研究に精進していきます。記念文の寄稿にあたり自己紹介および研究内容を記載させていただきます。

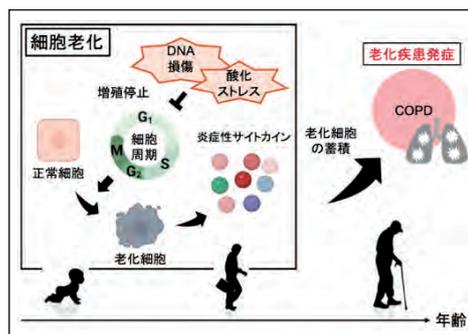


図 1 老化疾患発症概略

【自己紹介】 私は愛媛県で生まれ、高校卒業まで蜜柑と過ごしてきました。幼少期から父と釣りに興じていたことから生物に興味がありました。また、母が医療従事者であったことから漠然と医療にも関心を持っていました。そして、高校生の時、生物を学んでいくうちに人体の仕組みの面白さに取り憑かれました。同時期に医師や薬剤師等による講演を聞く機会があり、彼らの「薬一つで数えきれない患者さんの命を救うことができる」の言葉に感心しました。そこで、生物の面白さを薬学の分野でこそ発揮したいと思い、九州の大学の中でも研究活動が盛んである本大学に入学しました。現在は寿命だけでなく健康寿命延伸を目指しており、肺の老化疾患である慢性閉塞性肺疾患 (COPD) と合併症の治療に向け老化の観点からアプローチしています。

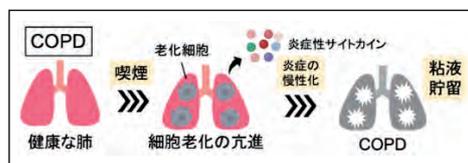


図 2 COPD 発症概略

【研究内容】 I 研究の背景・目的

細胞老化とは、DNA 損傷、酸化ストレス等により細胞が分裂の限界を迎えた増殖停止状態のことを指します。[1] 老化した細胞 (老化細胞) は、加齢に伴い蓄積し、炎症性サイトカインを産生することで各臓器の様々な疾患に関与することが示唆されています [2, 3] (図 1)。特に、肺の老化疾患とされる慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、主原因とする喫煙が肺細胞老化を誘導し、病態発症または進行に寄与していると考えられています [4] (図 2)。しかし、細胞老化が COPD の発症や病態に与える影響は不明な点が多いままです。そこで、本研究では、COPD の重症度と上皮型 Na⁺ チャネル (ENaC) の発現量が正相関すること [5] に着目し、プレオマイシン (BLM) による細胞老化誘導 [6] が COPD の発症と進行

に寄与するのか ENaC の発現に着目して明らかにすることを目的としました。

II 研究の意義・独創性

本研究の最大の意義は、COPD 治療において、ENaC と細胞老化を標的とした新たな治療標的を確立する可能性を生み出すことにあります。現在、COPD の治療は対症療法 (気管支拡張薬) に留まっており、高齢 COPD 患者では感受性が低下することが報告されています。[7] 従って、高齢患者にも有効性が高い新規治療法の確立が急務であり、本研究はこの現状を打破する基礎的な研究になりうると考えています。また、本研究室は気道上皮特異的に β ENaC を過剰発現することで確立した独自の COPD モデルマウス (C57BL/6J- β ENaC-Tg) を所有しています。[8] 本モデルは従来の COPD モデルマウスでは再現できなかった粘液貯留をはじめ肺気腫や炎症病態を複合的に呈し、ヒト臨床病態を忠実に再現しています。私は本モデルに BLM を経気管投与し、肺特異的に老化シグナルを誘導することで、細胞老化が臨床に近い COPD 肺に与える影響を簡便に評価できる点で独創的であると考えます。

Ⅲ これまでの実験結果・準備状況

正常ヒト気道上皮細胞、野生型マウスにBLMを処理したところ、BLM濃度依存的に老化因子、ENaCの遺伝子発現が増加しました(図3)。この結果から、細胞老化はCOPDの発症に寄与することが示唆されました。次に、COPDモデル細胞、COPDモデルマウスにBLMを処置したところ、老化因子、ENaCの遺伝子発現が増加しました(図4)。この結果から、細胞老化がCOPDの進行に寄与する可能性が示唆されました。以上より本研究はCOPD肺病態における老化誘導シグナル-ENaC関連の重要性を示唆するとともに、新たなCOPD病態関連因子、老化因子を探索するための基盤的技術を提供するものです。現在は個体老化がCOPDの発症、進行に与える影響を検討するため、老齢COPDモデルマウス作製の準備段階です。

評価項目	老化因子	ENaC
正常気道上皮細胞	↑↑	↑↑
C57BL6/J	↑↑	↑

(vs. con)

図3 正常におけるBLMの影響

評価項目	老化因子	ENaC
COPDモデル細胞	↑↑	↑↑
COPDモデルマウス	↑↑	→

(vs. con)

図4 COPDモデルにおけるBLMの影響

参考文献

- Haff RF & Swim HE Serial propagation of 3 strains of rabbit fibroblasts; their susceptibility to infection with vaccinia virus. Proc Soc Exp Biol Med 93: 200-204 1956
- D. J. Baker, B. G. Childs, M. Durik *et al* Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan, Nature 530 (7589), 184 2016
- D. J. Baker, T. Wijshake, T. Tchkonja, N. K. LeBrasseur, B. G. Childs, B. van de Sluis *et al*. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders, Nature, 479 (7372), 232, 2011.
- Mikawa R, Sato T, Suzuki Y *et al* p19^{Arf} Exacerbates Cigarette Smoke-Induced Pulmonary Dysfunction, Biomolecules, 10: 462, 2020
- Zhao R, Liang X, Zhao M *et al* Correlation of Apical Fluid-Regulating Channel Proteins with Lung Function in Human COPD Lungs. PLoS One, 2014
- Ae Rin Baek, Jisu Hong, Ki Sung Song *et al*. Spermidine attenuates bleomycin-induced lung fibrosis by inducing autophagy and inhibiting endoplasmic reticulum stress (ERS)-induced cell death in mice Experimental & Molecular Medicine 2020
- Santulli G & Iaccarino G *et al* Pinpointing beta adrenergic receptor in ageing pathophysiology: victim or executioner? Evidence from crime scenes. Immunity & Ageing 2013
- Shuto T, Kamei S, Noman H *et al* Pharmacological and genetic reappraisals of protease and oxidative stress pathways in a mouse model of obstructive lung diseases. Scientific Reports 2016