

喫煙の悪影響メカニズムを医学的に解明

本学広田学長特命教授らの研究チーム

【本件のポイント】

- 喫煙は、HIF-1（低酸素誘導性因子 1）を活性化させる
- 喫煙は、気管支を損傷させる遺伝子発現も誘導する
- 呼吸器疾患の予防、根本的な治療に道筋

学校法人 関西医科大学（理事長・山下敏夫、学長・友田幸一、以下「本学」）附属生命医学研究所 侵襲反応制御部門 広田 喜一（ひろた きいち）学長特命教授らの研究チームが、喫煙が HIF-1 と呼ばれる転写因子・低酸素誘導性因子（※1）の活性化を誘導すること、及びこの現象が低酸素状態でなくても呼吸器系の細胞で起こることを、培養細胞とマウスを用いた実験で証明しました。

これにより、従来の研究で報告されていた“喫煙と慢性気管支炎、肺気腫、COPD（慢性閉塞性肺疾患）の因果関係”が一部解明されました。と同時に、これらの治療に対して HIF-1 という標的が発見されたといえ、さらなるメカニズム解明や新しい治療戦略の模索につながることを期待されています（※2）。

なお、今回の発見をまとめた広田教授ら研究チームの論文が 9/29（木）、Nature Publishing group の科学誌「Scientific Reports」に掲載されています。

※…別添資料として研究の背景紹介、用語集をお送りいたします

【論文掲載情報】

著 者	Hiroki Daijo , Yuma Hoshino , Shinichi Kai, Kengo Suzuki, Kenichiro Nishi, Yoshiyuki Matsuo, Hiroshi Harada & Kiichi Hirota
タ イ ト ル	Cigarette smoke reversibly activates hypoxia-inducible factor 1 in a reactive oxygen species-dependent manner
掲 載 誌	「Scientific Reports」 6, 34424; doi: 10.1038/srep34424 (2016).

【本件に関するお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（田村、岡田、佐脇、小森）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2126 ファクス：072-804-2547 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別 添 資 料「研究について」

■研究の背景

喫煙は、これまでの膨大な疫学的研究と基礎医学的な研究により、癌だけでなく虚血性心疾患(狭心症、心筋梗塞など)や脳卒中など循環器系、また肺炎や慢性閉塞性肺疾患(COPD)など呼吸器系の疾患の原因とされています。しかし、喫煙が COPD を引き起こす細胞生物学的なメカニズムについては分からないことが多く、「なぜタバコを吸うと呼吸器の病気になるのか。原因は分からないが関係がないわけではない」というのが現状でした。

今回、私たちは体の中の酸素分圧変化(細胞レベルにおける酸素不足)を感知して様々な生体応答を司る低酸素誘導性因子 1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)に着目し、喫煙と気道のリモデリング(※3)との関連を、培養細胞とマウスを用いた実験で解明することを試みました。ちなみにこの HIF-1 は近年大きな注目を浴びており、2016 年のアルバート・ラスカー賞(※4)は HIF-1 の酸素分圧依存的調節の解明により、米国・英国の研究者 3 名に授与されています。

■研究手法

ヒトの肺胞と気道上皮から培養した細胞(※5)をたばこ煙抽出液に暴露し、HIF-1 の活性化と、HIF-1 が発現調節を担っているとされていて、かつ気道のリモデリングに関連が深いと報告されている vascular endothelial growth factor (VEGF), Matrix metalloproteinases (MMPs) DNA damage response 1 (REDD1)などの、蛋白質の遺伝子発現を調べました。さらに、装置を用いて喫煙させたマウス喫煙モデルを使い、HIF-1 の活性化、遺伝子発現を調査しました。

■結果

培養細胞内では、たばこ煙抽出液への暴露によって HIF-1 α の蛋白質とメッセンジャーRNA の発現が、ともに増加しました。また、この誘導は 4 時間をピークとし、以後元の状態に戻っていくことが判明。さらに、VEGF, MMP, REDD1 などのメッセンジャーRNA 発現は HIF-1 の活性化に依存して増加することを発見しました。と同時にこの反応は、たばこ煙抽出液による細胞内活性酸素の増加が必須であり、活性酸素を減らす抗酸化剤処理を行うことで抑制できることが分かりました。

さらにマウス喫煙モデルを用いた検討では、喫煙が肺胞・気道上皮において HIF-1 α 蛋白質の発現を誘導することと、VEGF, MMP, REDD1 などのメッセンジャーRNA 発現の促進をもたらすことが示されました。

【本件に関するお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室(田村、岡田、佐脇、小森)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話: 072-804-2126 ファクス: 072-804-2547 メール: kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別 添 資 料 「用語集」

※1：「HIF-1（転写因子・低酸素誘導性因子）」

体内の酸素が少ない状態で発現・活性化（低酸素誘導性）し、それに対して様々な体の反応を引き起こす他の物質の発生・発現を誘導する（転写因子）するタンパク質のひとつ。本来は酸素不足がきっかけとなって発現するが、今回の研究では喫煙による活性酸素の増加によっても発現・活性化することが分かった。

※2：「新しい治療戦略の模索」

現在 40 歳以上人口の 8.6%、約 530 万人の患者が存在するとされている COPD（慢性閉塞性肺疾患）は、根本的な治療法が開発されていない。また、喫煙との因果関係は疫学的に証明されているが、医学的にどのようなメカニズムで有害物質の吸入・暴露が呼吸器疾患を引き起こすのかは解明されていないのが現状である。そのため、今回の発見で呼吸疾患の原因因子（のひとつ）が判明したことで、これまでにない新たな治療アプローチが開発される可能性が生まれた。

※3：「気道のリモデリング」

気管支の炎症が慢性的に続いた結果、気道壁が厚くなり気管支の内腔が狭くなる現象。何らかの原因で水道ホースが内側に膨らんでしまい、一度に流れる水の量が減ることに近い。一度狭くなった気管支は元に戻らず、呼吸器系疾患の難治化につながる。

※4：「アルバート・ラスカー賞」

医学で主要な貢献をした人に与えられる、アメリカ医学会最高の賞である。ラスカー賞とも呼ばれる。ラスカー賞はしばしば「アメリカのノーベル生理学・医学賞」とも呼ばれる。実際、アルバート・ラスカー賞を受賞した人のうちの 76 人が、さらにノーベル生理学・医学賞を受賞した（2015 年時点）。(wikipedia から引用)

※5：「ヒトの肺胞と気道上皮から培養した細胞」

ヒト肺胞由来の細胞(A549 細胞)と気道上皮由来の細胞(BEAS-2B)。

【本件に関するお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（田村、岡田、佐脇、小森）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2126 ファクス：072-804-2547 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp