

喫煙と呼吸器系疾患研究の10年の歩み

田村 昌士*

はじめに

『喫煙科学研究—10年の歩み—』(1996年)が刊行されて以来、その後の呼吸器系の喫煙関連の研究は急速に進歩した。思い起こせば、私が日本専売公社の委託研究にはじめて参加したのは、1964年虎ノ門病院在職中に本間日臣先生指導の下で肺がんと慢性閉塞性肺疾患(COPD)の調査研究を行ったと記憶している。その後順天堂大学へ転勤となり、1978年公社より北米、カナダ、南米へ「喫煙と健康」に関する調査を命じられ、国際がん会議(ブエノスアイレス)ワークショップ発表を兼ねて出張したことがある。当時すでに各国では喫煙と健康について関心が高く、禁煙、分煙等を推進する国からの発表が少なくなかった。公社から南米産のたばこを購入して来るよう命じられて探したが、なかなか見つからず市内で売られていたのは殆ど米国产のたばこばかりだったのは大変皮肉な現象で、国の政策と商売は異なることを痛感した。国際会議終了後、米国、カナダの主要大学の公衆衛生部門と呼吸生理部門を訪れ、主として受動喫煙に関する調査研究について意見を聞き論文資料等を貰って帰国した。この調査研究内容については、公社で講演し責めを果たした。1986年財団発足後は岩手県酪農地帯の農夫肺発症の喫煙による抑制に関する研究を発表してきた。その後1990年大学退職まで実に26年間にわたって公社と財団のお世話になったことになる。2001年からは研究審議会委員として再び財団の喫煙科学研究に関わることになり感慨無量である。

このように喫煙と呼吸器系の研究は過去より連綿と続き、益々内容が複雑になり遺伝子工学の精密な方法を駆使する発表が大半を占めるようになってきた。本稿では喫煙と呼吸器領域に関する1996年から2005年までの研究発表について概説すると共に今後の課題についても触れることにしたい。

研究発表の評価について

喫煙と呼吸器系の研究発表は1996年より2005年まで65題発表されている。その間の評価は前半の2000年までは原沢審議会委員がなさり、後半の2005年までは私が審議会委員を引き継ぎ、更に2004年には貫和審議会委員が加わったが、翌年安藤審議会委員に交代し二人体制で評価に当たった。また2001年より福地、泉、工藤研究評価委員がこれを補佐する形で評価が行われた。

ここで各年度の研究年報を読み研究発表を聞いて気付いた問題点を列挙してみたい。

- 研究課題と内容に些か齟齬がある。
- 疾患概念をよく把握していないため、研究内容が少しずれている。
- 喫煙関係の研究結果が示されていない。
- 研究内容が多岐に亘り、焦点が不明確である。
- 年報の内容が年度毎に進歩が認められず同じような記述の繰り返しがある。
- 年報に引用文献はあるが、自己の発表や論文がない。

以上の点について個々に詳しくは触れないが、評価としてC、Dに評価された場合とくに気をつけて欲しいと思う。因みに文部科学省の科学研

* 元岩手医科大学教授、盛岡繋温泉病院顧問

究費申請書の審査では、① 研究目的の明確性、② 研究目的の独創性、③ 研究目的の適切性、④ 研究成果の貢献度、⑤ 研究計画の実行能力（スタッフ、施設の充実性、業績）等の点を重視して審査するが、これらを参考にして評価することも考えられよう。

研究課題の総括

前述のように呼吸器系の課題のうち 2000 年までは前任者が評価しており、私が直接関わっていないので簡単に述べ、2001 年以降の課題を中心に述べることにしたい。

2000 年まで（前期）の研究課題は 28 題発表されている。最も多いのは慢性気道障害・炎症関連の課題で 10 題発表された。内容としては障害発生に関連する炎症性サイトカインが多く取り上げられ、次いで免疫担当細胞、サーファクタントの役割、防衛機構などである。COPD 関連の課題は 6 題あり、老化モデル、喫煙曝露肺障害モデルにおける発症機構（炎症性サイトカイン、気道反応性、画像診断）などである。肺がん関連の課題は 4 題で、細胞性免疫、がん抑制遺伝子、気管支上皮過形成をとりあげている。肺がん合併の多い特発性間質性肺炎（IPF）関連の課題は 4 題で、がん抑制遺伝子、神経内分泌細胞、線維化抑制薬などの発表がみられる。その他過敏性肺炎の一種である鳥飼病に対する喫煙の発症抑制の発表もみられる。特定研究としては、1997 年から 3 年間「受動喫煙の生体影響に関する研究－受動喫煙と肺がんに関する症例対照研究」が 7 名のチームを編成して実施されたことを附記する。

2001 年以降（後期）の研究課題は前期より多く 37 題発表されており、もっとも多いのは COPD 関連の 18 題と過半数を占め前期より大幅に増加した。前期の課題にみられた慢性気道炎症を一部含んでいること、また 2001 年に WHO/NHLBI の委員会が COPD とほぼ同義的にみなされる GOLD (Global Obstructive Lung Disease) のワークショップ・レポートを発表し、わが国の COPD ガイドラインに影響を与えたこ

となどが課題増加を促したかもしれない。COPD は従来よりその発症機序としてオキシダント・アンチオキシダント不均衡説とエラスターゼ・アンチエラスターゼ不均等説が称えられている。課題の内容からオキシダントあるいはアンチオキシダント関連が 5 題、エラスターゼあるいはアンチエラスターゼ関連が 3 題と多く、その他 COPD 発症に関連するサイトカイン（TGF- β 、IL-13 など）、サーファクタント（SP-A、SP-D）、炎症マーカー（IL-6）、エイコサノイドなどについても発表され、しかも多くは COPD 感受性を規定する遺伝子多型を同定する研究が関連分析や連鎖解析を用いて行われている。例えば肺気腫発症にヘムオキシゲナーゼ 1（HO-1）遺伝子多型性の関与が発表された（山谷グループ）。一方、COPD 発症モデルとして黒尾ら¹⁾が発見した肺気腫自然発症の *klotho* マウスを対象とする研究発表（永井・須賀グループ）²⁾は興味がある。また気腫化まで進行しないが肺胞拡張を示す老化マーカー（SMP30）ノックアウトマウスや *SLPI* 遺伝子ノックアウトマウス作成に関する研究も注目される。

次に肺がん関連の課題として 5 題発表されている。肺がん発症には、喫煙などの環境因子と薬物代謝酵素遺伝子や DNA 修復遺伝子などの遺伝要因が関連していると考えられている。喫煙関連は 3 題でその内容は異型扁平上皮化生、個体の免疫応答、非喫煙者腺がん、悪性胸膜中皮腫などに対する喫煙の影響について発表している。DNA 修復遺伝子関連は 1 題でベンツピレン発がん機構の研究であり、その他画像診断も発表された。

IPF 関連の課題は 3 題しかみられなかったのは、喫煙との関連性について疫学的に賛否両論があるためかもしれない。IPF 発症機序はまだ不明であるが、繰り返す肺胞上皮障害に対する過剰な組織修復が起こって発症し、それに家族内発症³⁾がみられることも考慮し遺伝的素因が関連している可能性が指摘されている。IPF 関連遺伝子としては、肺胞上皮障害に関連すると推察される炎症因子としてサイトカイン

(IL-1, TNF など)、ケモカイン (IL-8, CXCR など) 関連遺伝子、IPF で急増するサーファクタント (SP-A, SP-D)、線維芽細胞増殖に関わる TGF- β や ACE 関連遺伝子、組織修復に関わる線溶系関連遺伝子 (PAI-1) などが注目されている。研究課題 3 題のうち、サーファクタント関連が 2 題、TGF- β 関連が 1 題発表された。また IPF 以外の間質性肺炎としては、鳥飼病における喫煙による発症抑制、膠原病性間質性肺炎と喫煙、抗がん剤ゲフィチニブによる薬剤性肺炎と SP-A の 3 題の発表があった。過敏性肺炎発症に対し喫煙が抑制的に働くことはすでに農夫肺 (田村・小西グループ) について知られていたが、鳥飼がんについてもモデルを作成し、主として Th1/Th2 バランスの異常について興味ある知見が発表された (吉沢グループ)。

IPF に肺がん合併が多いことは従来より注目され論議されてきた重要な課題である。IPF と肺がん発症に関連した課題は 3 題発表されているが、どれも内容の濃い研究発表であった。すなわち IPF 患者の発がん過程で TGF- β 耐性因子の役割が重要であり (工藤グループ)、また *p16* 遺伝子プロモーター領域のメチル化 (がん化) と IPF にホモ接合型変異が多いことに注目し (深山グループ)、一方肺胞上皮分化度マーカー RAGE の組織免疫染色によって腺がん病変の分化能を明らかにできる (松下グループ) などの興味ある発表が行われた。

次に喫煙と気道易感染性に関連する呼吸器感染症について 3 題発表された。2 題は自然免疫調整機構に関連するもので、抗菌タンパク (WAP, SWAM) が感染防衛に関与し、また SP-A は TNF- α 産生を抑制するという。他の 1 題は樹状細胞によるフラクタルカインがレジオネラ菌感染を防衛するという発表であった。

その他の呼吸器系関連演題として 3 題発表された。びまん性汎細気管支炎 (DPB) と嚢胞性線維症 (CF) は類似の疾患である。DPB は CF の病因分子である *CFTR* 遺伝子解析の結果、CF 関連疾患の可能性があり、わが国の CF では欧米と異なる *CFTR* 遺伝子変異が認められると報告され

た (吉村グループ)。睡眠時無呼吸症候群 (SAS) と乳幼児突然死症候群 (SIDS) の発症にオレキシンの関与が注目されており、また SIDS の母親に喫煙者が多いと云われているので、オレキシンノックアウトマウスに対する喫煙の影響に関する研究も興味ある発表である。また耳鼻科領域から喫煙者の口腔咽頭動態の生理学的研究発表もあった。

今回は研究課題のうち推薦された 5 題の各代表者に「トピックス」として別に詳述していただいたので参照されたい。

今後の検討課題

この 10 年間喫煙と呼吸器領域に関する研究は前述のように多くの課題について行われてきたが、この度財団のご配慮により工藤研究評価委員がグループリーダーとなり 21 世紀型の特定研究として「喫煙関連呼吸器疾患の分子マーカーと予防戦略」という課題で平成 19 年度より 3 年間研究することとなった。従来より COPD、肺がん、IPF などの発症に関連する遺伝子多型については個々に研究発表されてきたが、チームを編成し集中的に検索すれば、関連分析や連鎖解析も効率よく実行し易くなるし、またその成果は発病予防に役立つことは明らかであり有意義な研究になることが期待される。

一方、個別の研究として喫煙と深い関連性のある研究課題として喫煙による急性好酸球性肺炎および喫煙者に多い肺ラングハンス細胞肉芽腫症の発症機序について追求していただきたい。幸いなことに前者は禁煙によりほぼ治癒し、後者も禁煙により軽快するとの報告がみられる。

最近、農夫肺や鳥飼病などの過敏性肺炎や肺サルコイドーシスなどのいわゆる肉芽腫性肺疾患の発症率が喫煙者では低いという原因について興味ある論評⁴⁾が発表された。これは Wang ら⁵⁾の論文に基づいている。すなわちニコチン性アセチルコリン受容体の $\alpha 7$ サブユニットは、コリン作動性抗炎症経過によるサイトカイン合成阻害に不可欠である。ニコチンは $\alpha 7$ 型受容体の強力なアゴニストであり、したがって喫煙

による過敏性肺炎発症抑制は肺胞マクロファージの $\alpha 7$ 型受容体のニコチンによる活性化が TNF- α などの炎症性サイトカイン放出を阻害するためと理解される。さらに $\alpha 7$ 型受容体あるいは下流のシグナル伝達経路を標的にすれば、過敏性肺炎やサルコイドーシスの新しい抗炎症・免疫抑制療法を導入できるかもしれない。この問題に興味をもち挑戦しようという研究者に期待したい。

おわりに

2005 年まで 10 年間の呼吸器系領域の研究発表について概括し、さらに今後の課題について言及した。研究内容はとくに遺伝子工学的手法の急速な進歩に伴い 10 年以前のそれと様相を異にしてきており、十分理解し難い点がないわけではない。熱心に研究した成果をできるだけ正確にしかも適確に評価することの重大なる責務を痛感すると共に、今後の研究に期待したい。

文 献

- 1) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45-51.
- 2) Suga T, Kurabayashi M, Sando Y et al. Disruption of the klotho gene causes pulmonary emphysema in mice. Defect in maintenance of pulmonary integrity during postnatal life. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 26-33.
- 3) Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 573-9.
- 4) Floto RA, Smith KG. The vagus nerve, macrophages, and nicotine. *Lancet* 2003; 361: 1069-70.
- 5) Wang H, Yu M, Ochani M et al. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003; 421: 384-8.