

慢性閉塞性肺疾患の病態解析と治療戦略に関する研究

慢性閉塞性肺疾患（COPD）をどのように考えるのか

COPD 診断・治療の最終ゴールは、COPD 病態とは何かを適切に捉えて、適切な治療戦略を患者に合わせて考慮することである。COPD 病態に対する気管支拡張薬による労作時息切れの改善は、安静時そして労作時 Air trapping の改善による。気管支拡張薬の投与で過膨張の改善が生じる場合が理論的には COPD 病態である。

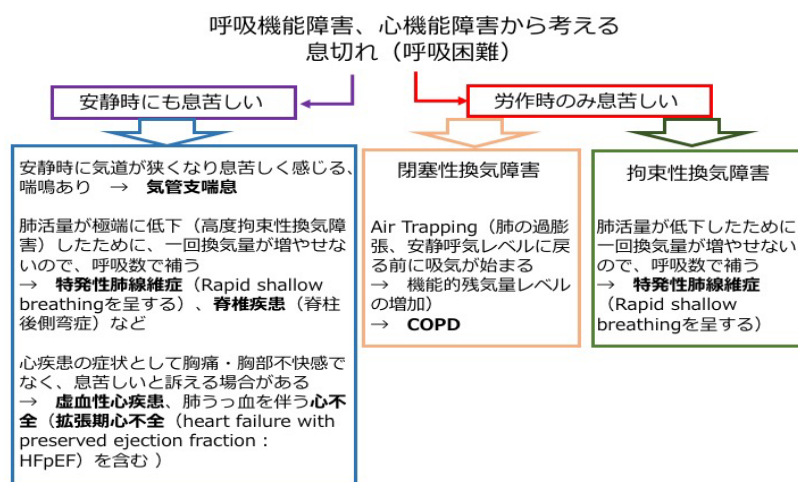
最初に COPD 病態とは何かを適切に捉えて、適切な治療戦略を患者に合わせて考慮することが必要である。COPD 診断のポイントとして以下の 1)~4)が挙げられる。

- 1) 長期にわたる喫煙歴やそれに相当する危険因子がある場合 COPD を疑う。高齢になればなるほど COPD の罹患率は高くなる。
- 2) 進行すれば労作時呼吸困難が主症状であるが、軽症や身体活動性が低下している場合は自覚症状に乏しいこともある。痰が詰まる感じ、痰の喀出、咳を訴えることも多い。
- 3) 気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーで 1 秒率 (FEV₁/FVC) が 70%未満であることが、COPD 診断の必要条件である。
- 4) 鑑別診断が重要である。画像診断、生理学的検査などにより、症状が類似する疾患や、気流閉塞を来す他疾患を除外する必要がある。

「COPD」は common disease の一つであり、日本人 40 歳以上の 10%以上に閉塞性換気障害を認めている。臨床の現場で治療が必要になるのは、明らかな自覚症状を有する「COPD 患者」である。鑑別診断を考える時、軽症 vs. 重症、若年 vs. 高齢（身体活動性が低下）は意識しておく必要がある。臨床では多面的に COPD の鑑別診断を考える必要がある。

呼吸機能/心機能障害から考える息切れ

息切れ（呼吸困難）は自覚症状であり、他人が同じ感覚を有しているかどうかは不明である。そのため、息苦しいという言葉を患者さんが用いた時、様々な病態が含まれている可能性がある。呼吸機能障害、心機能障害から考える安静時および労作時息切れに関して、臨床で多く認められる病態と病名を整理した（図）。鑑別診断は必要だが、実際には病態の併存（それぞれの病態に閉塞性換気障害の合併）はありうる。COPD 病態の特徴は、閉塞性換気障害による労作時息切れ、エアートラッピング (air trapping) 現象（安静呼気レベルに呼吸が戻る前に吸気が始まることによる機能的残気量の増加、肺の過膨張）による息切れである。気管支喘息、特発性肺線維症では、理論的には COPD で見られるような機序での息苦しさは起こらない。虚血性心疾患、心不全は、長期に亘る喫煙者に見られることもあり、COPD 病態が併存している可能性がある。

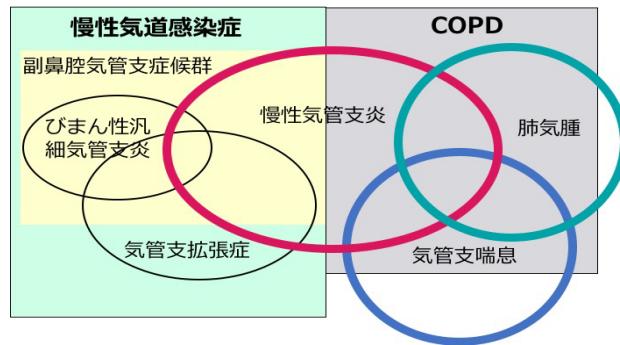


呼吸機能障害、心機能障害から考える息切れ

慢性気道感染症と COPD

COPD との鑑別を要する病態・疾患群として「慢性気道感染症」がある。なぜ「慢性気道感染症」との鑑別が必要なのか？ 治療の第一選択薬が、COPD では気管支拡張薬、慢性気道感染症ではマクロライド系抗菌薬を含む抗菌薬である。慢性気道感染症でも閉塞性換気障害を呈することがある。閉塞性換気障害に対し

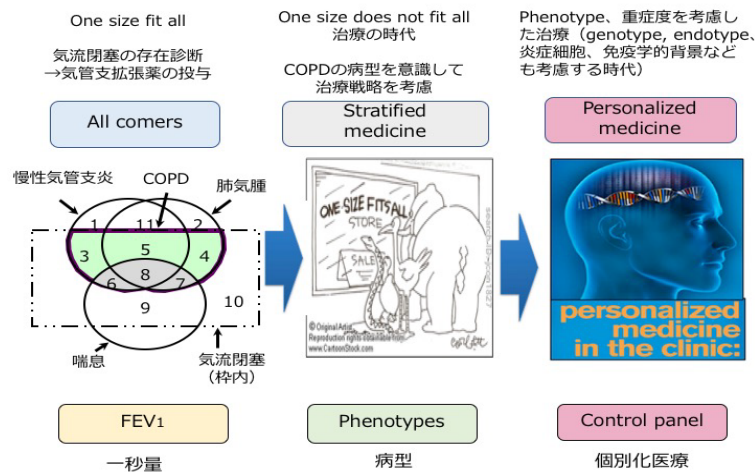
ては気管支拡張薬が有効である。しかし、慢性気道感染症に対する治療の第一選択は気道感染症の制御である。副鼻腔気管支症候群、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症を代表的とする慢性気道感染症の治療の第一選択薬は気管支拡張薬ではない。慢性気道感染症の視点から考慮すべき疾患群と閉塞性換気障害を定義とする COPD を同時に、しかし異なる観点で考慮（鑑別診断）すべきである。COPD 病態の一部は慢性気道感染症としての慢性気管支炎である。慢性気管支炎の定義は継続する咳嗽、喀痰であり、この症状は COPD の自覚症状の一部でもあり、気管支拡張薬の一部でもありうる（図）。



COPD と慢性気道感染症 病名による位置付け

鑑別診断は COPD 診断の歴史の変遷に影響される

鑑別診断をする一番の理由は、COPD 患者に適切な治療を施行することである。鑑別診断の考え方は、COPD の診断の歴史の変遷の影響を受けて、時代と共に変化している。COPD 治療の考え方の歴史の変遷を考えると、1) ガイドラインに沿った治療（肺気腫、慢性気管支炎、気管支喘息というベン図に基づき COPD を考慮し、治療の選択肢も多くなかった時代、気流閉塞があればすべての患者に気管支拡張薬を投与する）→ 2) One size does not fit all の治療（COPD の定義は閉塞性障害であるが、全ての患者に気管支拡張薬による同様な効果はないことを認識した時代）→ 3) Phenotype、重症度を考慮した治療（いわゆる個別化医療、genotype、endotype、炎症細胞、免疫学的背景なども考慮する時代）、Personal Computer (PC) のコントロールパネルと同様の考え方が必要な時代となる（図）。



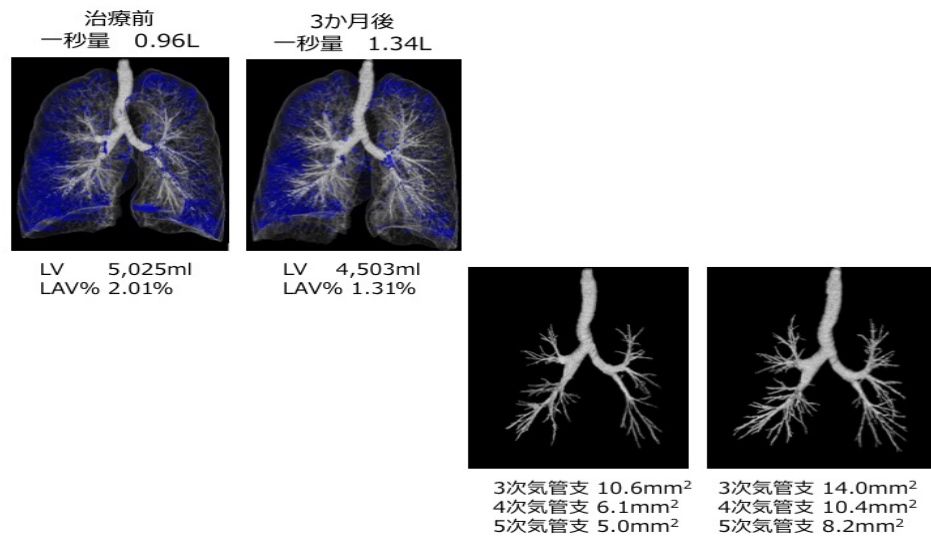
COPD 治療の考え方の歴史の変遷 (Thorax 2014;69:857 より引用改変)

COPD 病態に対してなぜ気管支拡張薬の効果があるのか？

COPD 治療の第一選択薬は気管支拡張薬である。気管支拡張薬がまず最優先であるのか？ 気管支拡張薬は閉塞性換気障害 (FEV₁/FVC <70%) で診断された COPD 患者全てに同様な効果があるのか？ ガイドラインに鑑別診断として挙げられている病態を鑑別する意味は？ などの疑問を考えることに鑑別診断の意義がある。

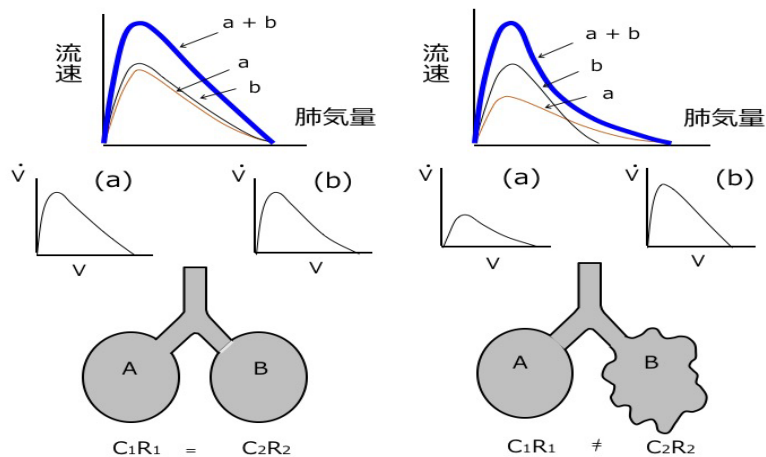
気管支拡張薬は COPD の気管支平滑筋を弛緩させ FEV₁/FVC ないしは FEV₁ を改善するので効果があるのか？ 確かにそれも一部あるはずである。それだけで説明がつくのか？ 気管支拡張薬投与は COPD 患者の労作時息切れを改善することを一番の目的としている。では、どのような患者に最も有益なのか？ 理論的には、労作時息切れの改善効果は安静時そして労作時 Air trapping の改善効果による。すなわち、残気量ないしは機能的残気量の減少による予備吸気量 (inspiratory capacity : IC) の増加、運動予備能力の改善による。気管支拡張薬は IC の増加、全肺気量 (total lung capacity : TLC) の減少がもたらされる場合に、最も効果があると想定される。

気管支拡張薬 (チオトロピウム + インダカテロール) 投与が奏功し、労作時呼吸困難の程度が改善した重症 COPD 症例において、投与前および 3 ヶ月後に、胸部 CT による肺気量、低吸収領域 (low attenuation volume : LAV) 、気管支断面積を測定した一例の画像を示す。



気管支拡張薬投与により肺気量が減少した一例

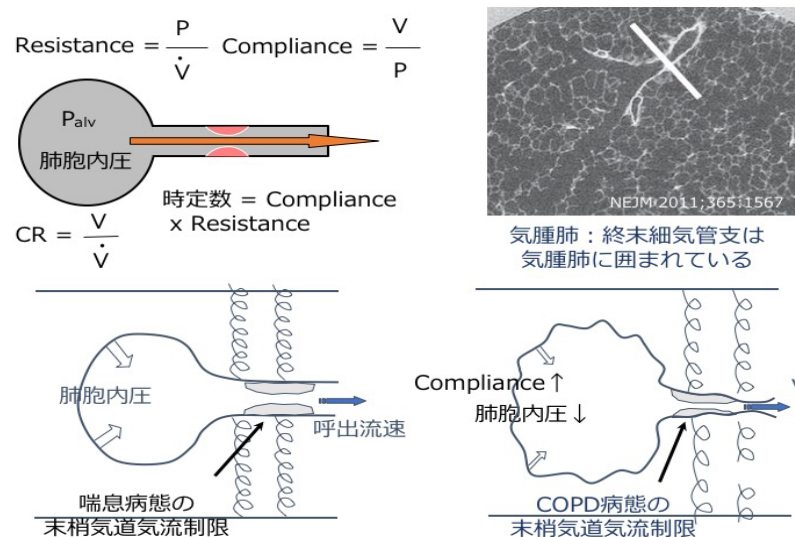
COPD の鑑別診断として気管支喘息、また ACO (Asthma and COPD Overlap : 喘息と COPD のオーバーラップ) が挙げられる。この鑑別を気管支拡張薬の有効性、気流閉塞の改善の観点から考えてみる。肺は無数の気道および肺胞構造のコンパートメントで成立している。健常肺および気道を有しているヒトでは、どの肺・気道コンパートメントもほぼその時定数 (肺コンプライアンス Compliance x 気道抵抗 Resistance) は一定であり、概念的には図 5 の左図のようになり、臨床的結果としてフローボリューム曲線の下降脚はほぼまっすぐになる。COPD では肺全体で考えると、健常な肺・気道コンパートメントと、いわゆる気腫肺のコンパートメントが混在している。COPD が進展してくると気腫肺のコンパートメントが増加してくるはずである。このように、時定数の異なるコンパートメントの集合体が COPD 肺である。フローボリューム曲線の下降脚が下に凸の形になる (図)。



時定数の不均等と COPD における閉塞性換気障害

気管支拡張薬の効果は COPD 病態と喘息病態では理論的に異なる。喘息病態では肺泡構造の破壊はない。その airflow 制限は広く気道平滑筋の増加を伴う気道収縮による。一般に慢性・難治性喘息では、中枢気道よりも末梢気道炎症・末梢気道の airflow 制限が生じていると考えられている。気管支拡張薬としてβ2 刺激薬が能動的に気道平滑筋の弛緩をもたらす。アセチルコリン (Ach) によるコリン作動性気道収縮も一部関与しているはずであるので、抗コリン薬も特に慢性難治性喘息では効果がある。喘息病態では、末梢気道周囲の肺泡構造は保持されているので、気管支拡張薬による過膨張の改善が生じたとしても軽度である。

一方 COPD 肺は気腫病変を有するのが特徴である。胸部 CT による phenotype (表現型) として気腫型と非気腫型があることが認識されているが、程度の差異はあるが気腫は存在している。マイクロ CT による切除された気腫肺の検討 (NEJM 2011;365:1567) でも、終末および呼吸細気管支は気腫肺に囲まれている。時定数から考えると、COPD 肺・気道ではコンプライアンスの上昇 (肺泡内圧の低下)、気道抵抗の上昇が生じており、時定数は高値を示している。COPD 末梢気道では気道周囲の線維化が生じていることが示されているが、平滑筋の増加は顕著ではない。COPD 肺はその免疫学的背景・細胞学的病態は多様であり、気管支拡張薬として抗コリン薬の方がβ2 刺激薬よりも効果が強い場合が多いが、必ずしも一定ではない。COPD 病態における気管支拡張薬の臨床的効果は、図 3 に示したように一秒量の増加というよりは過膨張の改善である。気管支の断面積の増加が認められているが、気管支が拡張したというよりは、過膨張の程度が軽減したために気管支が拡張したと考える方が自然である。すなわち、気管支拡張薬の投与で過膨張の改善が生じる場合が理論的には COPD 病態である (図)。



COPD における閉塞性換気障害の理解が鑑別診断につながる (NEJM 2011;365:1567 より引用改変)

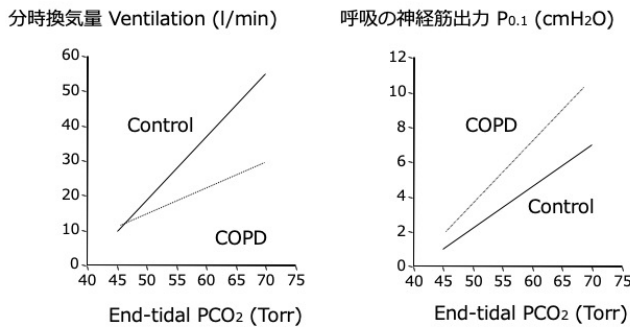
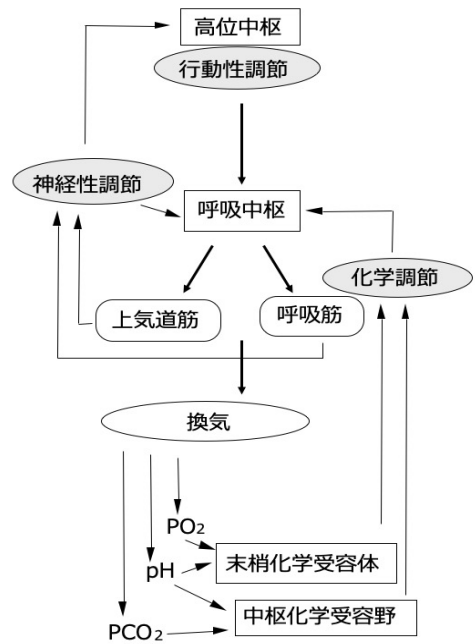
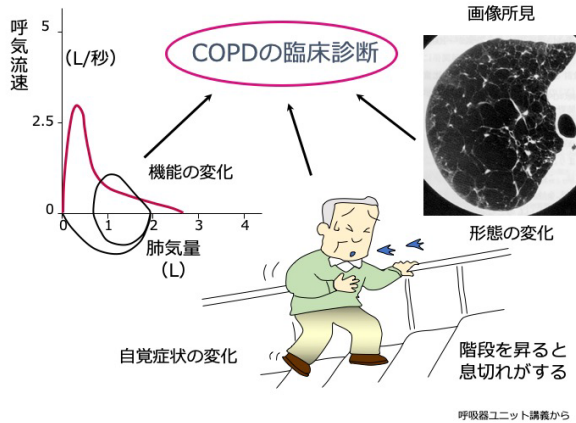
COPD の診断から治療へ

COPD 鑑別診断の最終ゴールは、COPD 病態とは何かを適切に捉えて、適切な治療戦略を患者に合わせて考慮することである。

- 1) COPD 病態の特徴は、閉塞性換気障害による労作時息切れ、air trapping 現象 (安静呼気レベルに呼吸が戻る前に吸気が始まることによる機能的残気量の増加、肺の過膨張) による息切れである。気管支喘息、特発性肺線維症では、理論的には COPD で見られるような機序での息苦しさは起こらない。虚血性心疾患、心不全は、長期に亘る喫煙者に見られることもあり、COPD 病態は合併している可能性がある。
- 2) 慢性気道感染症の視点から考慮すべき疾患群と閉塞性換気障害を定義とする COPD を同時に、しかし異なる観点で考慮 (鑑別診断) すべきである。
- 3) 鑑別診断の考え方は、COPD の診断の歴史的変遷の影響を受けて、時代と共に変化している。
- 4) COPD 病態に対する気管支拡張薬による労作時息切れの改善は、安静時そして労作時 Air trapping の改善による。すなわち、残気量ないしは機能的残気量の減少による予備吸気量 (inspiratory capacity : IC) の増加、運動予備能力の改善による。
- 5) 気管支拡張薬の投与で過膨張の改善が生じる場合が理論的には COPD 病態である。

COPD における呼吸調節研究

COPD の臨床では閉塞性換気障害が重要視されている。自覚症状としての労作時呼吸困難、機能の変化、画像の変化を総合して COPD の臨床診断をする。閉塞性換気障害の程度と自覚症状・運動能力は必ずしも強い関係にはない。呼吸困難は高位中枢で認識される感覚であり、肺の機能変化と必ずしも一致しない。COPD が胸部画像所見から気腫型、非気腫型と区別されていない時代、肺気腫、慢性気管支炎という病名が用いられていた。COPD は気道の粘性抵抗が高く気流制限が生じている。呼吸の神経筋出力 (Occlusion pressure) と実際の換気出力 (分時換気量) の関係が健常人とは異なる。巽浩一郎らは、呼吸の神経筋出力を増加させても、必ずしも換気量の増加には繋がらないことを示した (Am Rev Respir Dis 1986;133:552-557)。



Tatsumi K, et al. Am Rev Respir Dis 1986;133:552-557

COPD における画像研究

日本人の COPD は、90%以上は肺気腫であると 2000 年頃までは皆が思っていた。しかし、厚労省研究班で全国の呼吸器専門医が持ち寄った胸部 CT 画像解析の結果、COPD には気腫病変優位型と気道病変優位型 (細気管支炎型) があることが示された (Respirology 2001;6:S25-31)。この事実を契機に、COPD の胸部 CT 画像研究が展開していった。

COPDのPhenotype (CTによる分類)

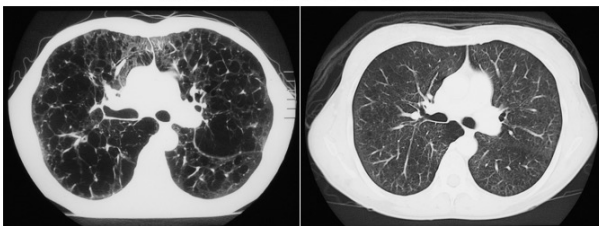
気腫病変優位型

Emphysema-dominant phenotype

気道病変優位型

Airway disease-dominant phenotype

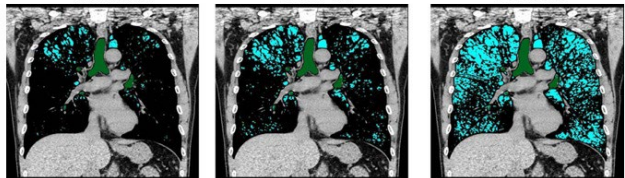
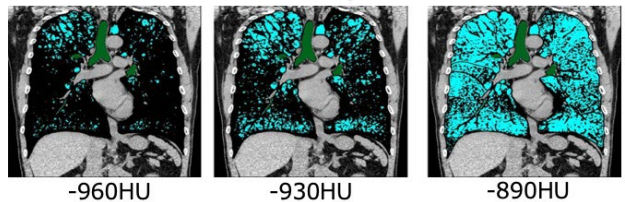
閉塞性換気障害 (1 秒率) は同じでも



Tatsumi K, et al. Respirology 9:331, 2004

気腫 (LAV%) は閾値設定により大きく変わる

吸気CT images

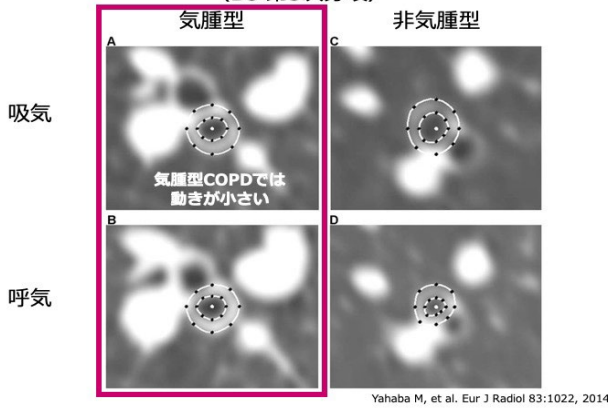


呼気CT images

Yanagawa N, et al. Acta Radiologica 56:438, 2015

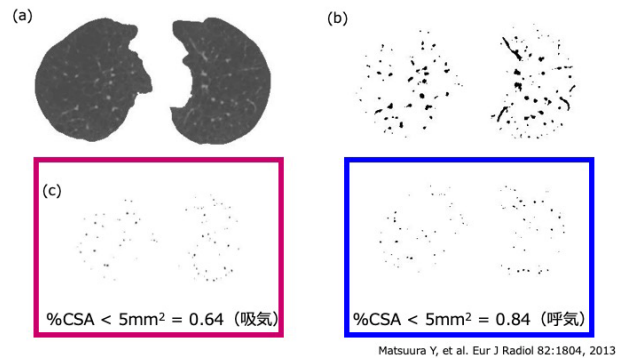
COPD の画像研究では気腫病変および気道病変の検討が必要である、LAV%で測定した気腫は CT の閾値設定により大きく異なることを梁川範幸らが示した (Acta Radiologica 2015;56:438-446)。気腫型と非気腫型では吸気と呼気で気道の動きが異なることを矢幅美鈴らが示した (Eur J Radiol 2014;83:1022-8)。さらに肺血管病変を肺の小血管断面積 (%CSA) で測定することが可能であり、吸気では%CSAが減少することを松浦有紀子らが示した (Eur J Radiol 2013;82:1804-10)。

気腫型と非気腫型で吸気/呼気の気道の動きが異なりそう (B8 第5次分岐)



CTでの肺の小血管測定

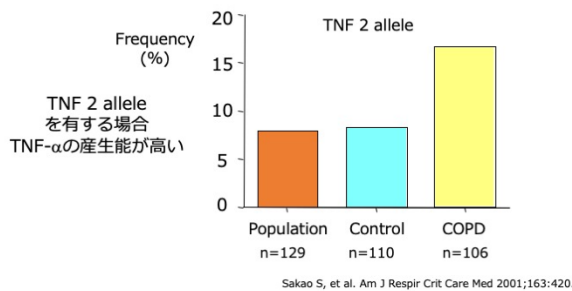
吸気では肺の小血管断面積↓



COPD における遺伝子多型

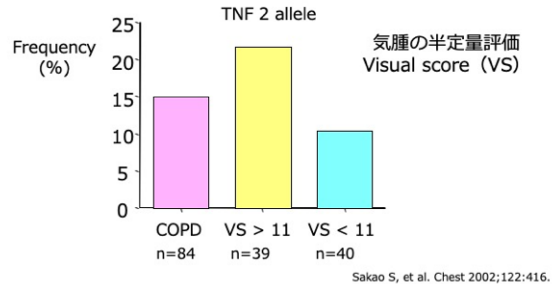
気腫 (肺胞構造の破壊) には肺の炎症↑が関与?

喫煙COPDの発症素因にTNF-α遺伝子多型が関与



気腫 (肺胞構造の破壊) には肺の炎症↑が関与?

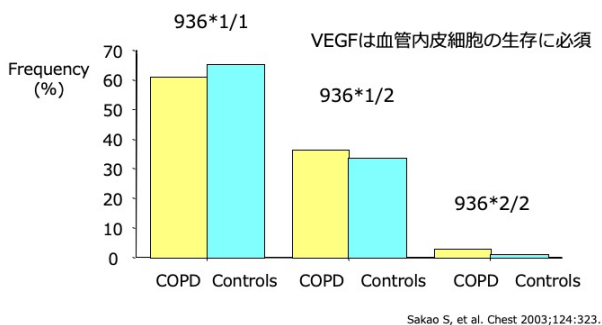
TNF-α遺伝子多型が気腫病変の存在に関与



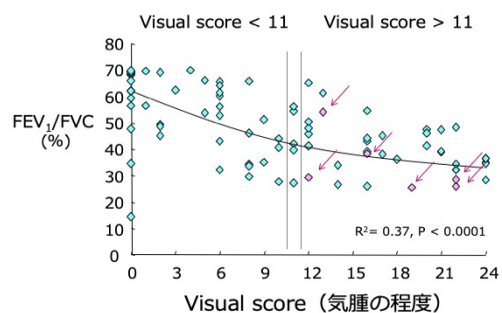
COPD の気腫病変発症には TNFα遺伝子多型が関与していた (Am J Respir Crit Care Med 2001;163:420-422)。また TNFα遺伝子多型は気腫病変の存在に関与していた (Chest 2002;122:416-420)。喫煙 COPD の発症素因に VEGF 遺伝子多型は関与していなかった (Chest 2003;124:323-327)。TNFα遺伝子多型と VEGF 遺伝子多型の双方が重なる場合は気腫病変成立に関与している可能性がある。また、肺の炎症は肺血管の炎症・消失に関与していると考えられる。

気腫 (肺胞構造の破壊) には肺の炎症↑が関与?

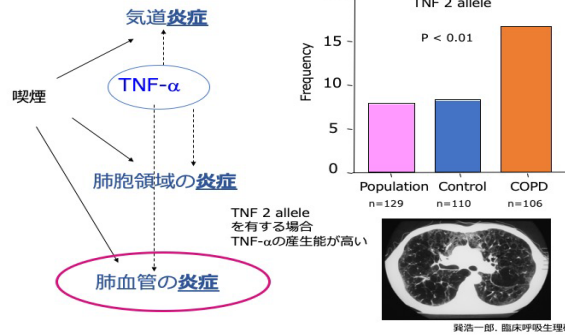
喫煙COPDの発症素因にVEGF遺伝子多型は関与せず



TNF-α遺伝子多型とVEGF遺伝子多型の双方がある場合は、気腫病変成立に関与?



肺の炎症は肺血管の炎症・消失にも関与？

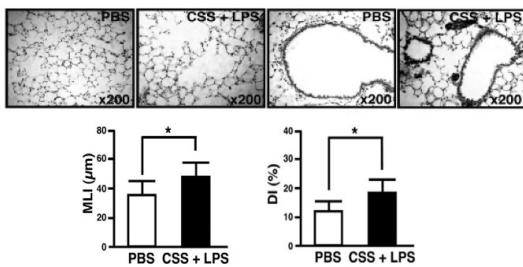


II 型肺胞上皮細胞での炎症機序と気腫

喫煙などの刺激は肺胞上皮ないしは細気管支肺胞移行部に作用して修復不能な炎症が惹起され、肺胞構造の破壊である気腫病変が起こると考えられる。肺胞 II 型上皮において SP-C promoter 領域に p38 を特異的に活性化する MKK6 を結合した Transgenic mice を作成、II 型肺胞上皮細胞における p38 の活性化は COPD の病態形成において重要な役割を果たす可能性を検討した (J Recept Signal Transduct Res 2014;34:299-306)。それを証明するために、長期喫煙暴露でなく、より短期間のマウス COPD モデル作出を試みた。タバコ溶液である CSS に、COPD 肺炎症を惹起させる LPS を組み合わせ投与することにより 1 ヶ月で完成する気腫モデルを作成した。CSS と LPS の組み合わせで肺胞構造の破壊を強く認め、II 型肺胞上皮細胞での p38 の活性化により気腫病変の形成が促進された。

1ヶ月での気腫マウスモデルの作成

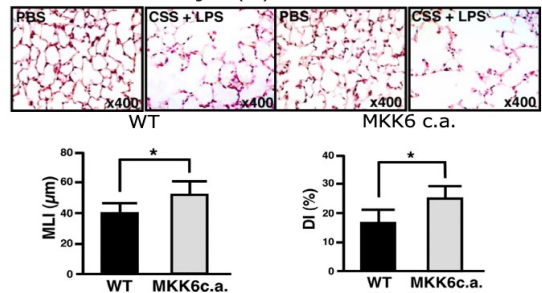
CSSとLPSの組み合わせで肺胞構造の破壊を認めた



Amano H, et al. J Recept Signal Transduct Res 2014;34:299.

II型肺胞上皮でのp38の活性化 → 気腫病変促進

MKK6 c.a.-transgenic (TG) miceでは気腫形成が増強した



Amano H, et al. J Recept Signal Transduct Res 2014;34:299.

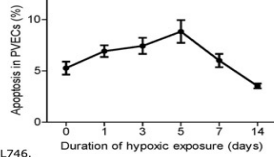
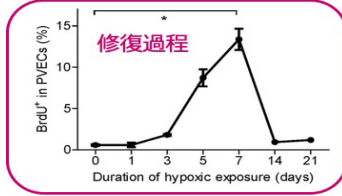
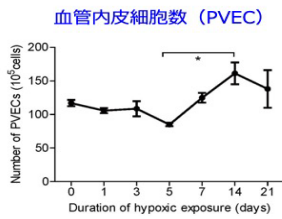


慢性低酸素に肺血管内皮細胞はどのように反応するのか？

COPD は病態の進展により肺胞構造の改築が進行、低酸素血症を呈する。この慢性低酸素は動物モデルでは肺高血圧症を惹起しうることが知られているが、低酸素が肺細胞にどのように影響しうるかは理解されていなかった。

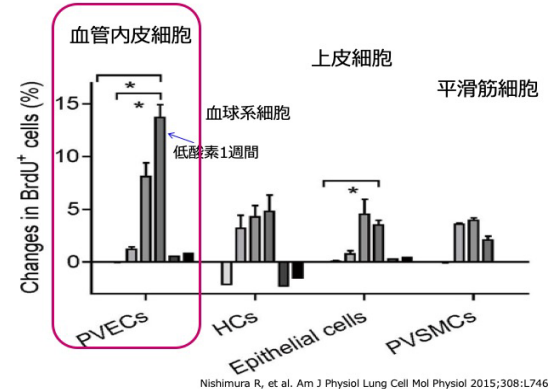
低酸素性肺高血圧症モデルでは、平滑筋細胞の増殖 (中膜肥厚) は生じるが PAH のような内膜肥厚は生じない。マウスに 3 週間に低酸素曝露を施行すると血管内皮細胞数は微増していた。BrdU を使用して肺構成細胞への低酸素の影響を FACS 解析すると、血管内皮細胞は低酸素曝露 1 週間の時点で最も強い増殖能を有していた。この増殖能の増加率は上皮細胞・平滑筋細胞よりも強く、低酸素による血管内皮細胞の増殖が、その後の形質転換などにより平滑筋細胞の増殖に繋がる可能性も考えられた。低酸素の影響を血管のサイズ別に免疫蛍光染色にて検討すると、肺血管内皮細胞増殖 (CD31⁺/Ki67⁺/CD45⁻) は毛細血管レベルで強く生じていた。さらに、骨髓細胞を GFP 陽性とした慢性低酸素キメラマウスでは、肺血管において増殖する血管内皮細胞 (Ki67⁺/CD31⁺) は GFP 陽性ではなく、組織常在性と推定された。慢性低酸素環境では、組織に常在する血管内皮前駆細胞の増殖がその病態の中心を占めることが推定された (Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2015;308:L746)。

**低酸素暴露により血管内皮細胞数 (PVEC) 増加
BrdU陽性細胞増加 (修復過程は働いている)**



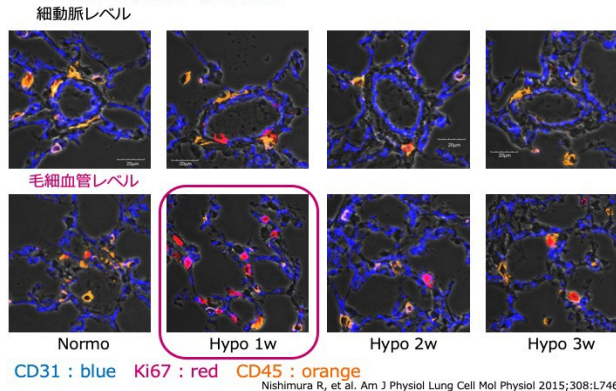
Nishimura R, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2015;308:L746.

低酸素暴露は血管内皮細胞 (PVEC) の増殖に特に影響



Nishimura R, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2015;308:L746.

**慢性低酸素暴露では肺血管内皮細胞の増殖
(CD31+/Ki67+/CD45-) が毛細血管レベルで強く生じる**



非気腫型 COPD における末梢血単核球トランスクリプトーム上の特徴的变化

非気腫型 COPD の成立機転に末梢血単核球 (PBMC) の遺伝子変化は関与しているのか? 非気腫型 COPD は気腫型 COPD と比較して、PBMC の遺伝子変化は病態成立にどの様に関与しているのか? を検討した。COPD は病名でなく、様々の病態を包括する閉塞性換気障害という機能的異常で表現される症候群である。COPD を年齢・性別を合わせた健常者との比較をした場合 COPD の全体像を捉えることはできない。しかし COPD 病態を規定する何らかの病態生物学的特徴は描写される可能性がある。非気腫型慢性閉塞性肺疾患における末梢血単核球トランスクリプトーム上の特徴的变化に絞ることにより、deep phenotyping に近づく解析として、気腫 vs.非気腫 phenotype の相違を解析した。

COPD の発症には、気道を含む肺の炎症・老化が強く関与することが知られているため、年齢を合わせた健常者との比較を行った。末梢血単核球の由来は造血幹細胞であり、末梢血単核球の機能が COPD 病態に影響していると仮定し、PBMC のトランスクリプトームにより、エンリッチメント解析 (Gene Ontology 解析、KEGG Pathway 解析) を行なった。

喫煙と加齢は骨髄におけるクローン性造血 (Clonal hematopoiesis:CH) の遺伝子異常を惹起すると報告されており、気腫病変の発症に関与しうる造血幹細胞における Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) の異常の一つである Tet2KO マウスは肺炎症モデルにおいて気腫病変を促進する。本研究の COPD では TET2, DNMT3A など CH 遺伝子異常発現が有意であった。慢性安定期 COPD の PBMC RNA 解析では、造血幹細胞系の組織修復を含む組織修復/DNA 修復系の遺伝子が多く発現、Th2 炎症/B 細胞/肥満細胞などの炎症は継続、肺血管内皮細胞障害に関係する遺伝子の発現、気腫形成に関係しうる遺伝子は elastase のみであった。

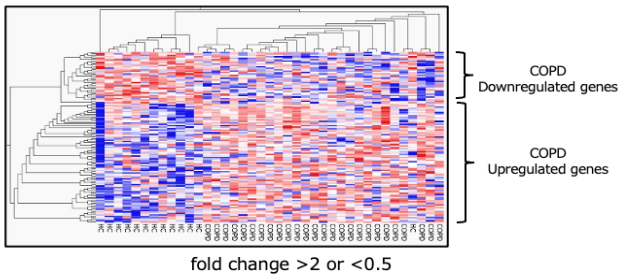
非気腫型 COPD は気腫型 COPD と比較して閉塞性換気障害の程度は軽度であった。非気腫型 COPD 群で upregulation している遺伝子は末梢気道リモデリングに関与していると考えられた。(1) XCL1, PRKCZ は、肺へのリンパ球、好酸球の浸潤、集積に関与、(2) TMEM102, CD200R1 は、早期の Th2 細胞分化、

Th2 細胞活性化に関与、(3) *B3GNT7*, *ST3GAL3* の upregulation は末梢気道組織破壊を防御（気腫化抑制）、(4) *ITGA3*, *COL6A1*, *HSPG2* は末梢気道リモデリングに関与、(5) *PDGFRB*, *PAK4* は末梢気道 ECM および平滑筋の肥厚、平滑筋収縮に関与、(6) Hedgehog シグナル経路は、コラーゲン沈着を含む ECM 沈着、気道上皮細胞増殖、上皮間葉系転換 (EMT)、線維芽細胞活性化に関与、(7) *SERPINF1*, *Isthmin 1* は気腫抑制に関与していると想定された。

非気腫型 COPD を含む COPD では骨髓由来末梢血単核球の遺伝子変化が病態形成に関与していた。

対象としたCOPD群と健常群ではPBMCの遺伝子発現パターンが異なっていた

<Heat map + 階層的クラスタリング>



COPD群で発現の亢進が認められた Hematopoietic cell lineage (造血幹細胞系) の遺伝子群

CD1A : 抗原提示細胞に作用してCD4+ Tリンパ球をTregに分化することを阻止

MME (membrane metalloendopeptidase) : リンパ球系の細胞分化、肺血管リモデリング

CSF-1 : macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) は肺マクロファージへの分化を刺激

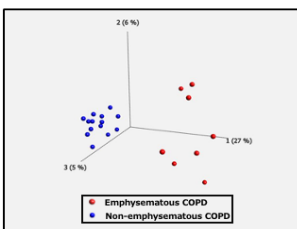
IL1R1 : 炎症を開始・継続するサイトカインIL-1βの受容体

KEGG pathway (upregulated genes)

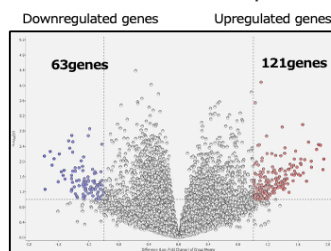
Term	P-value	DEGs
Hematopoietic cell lineage	3.50E-06	<i>HLA-DRB5</i> , <i>CSF1</i> , <i>MME</i> , <i>IL1R1</i> , <i>IL1R2</i> , <i>CD1A</i>

気腫COPD vs. 非気腫COPDではPBMC遺伝子発現に相違が認められた

<主成分解析(PCA)>



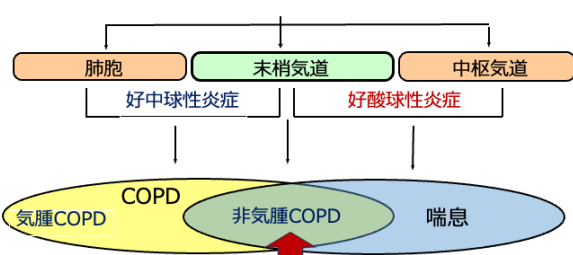
<2群間解析 (volcano plot) >



fold change=2, p=0.05 183 genes

非気腫COPDでは、末梢気道炎症、リモデリングに関係する遺伝子発現がupregulationしていた

理論的なCOPDと喘息の炎症部位



PBMCの遺伝子発現では、非気腫性COPDはこの位置と考えられた

COPD群のKEGG pathway解析でHematopoietic cell lineage 関係遺伝子がDEGsとして強く認められた

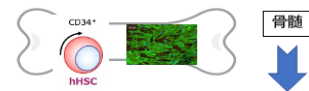
KEGG pathway解析でのDEGs (upregulation genes)

Term	P-value	DEGs
Hematopoietic cell lineage	3.50E-06	<i>HLA-DRB5</i> , <i>CSF1</i> , <i>MME</i> , <i>IL1R1</i> , <i>IL1R2</i> , <i>CD1A</i>
Protein digestion and absorption	0.00905	<i>CPA3</i> , <i>MME</i> , <i>COL24A1</i>
Complement and coagulation cascades	0.04867	<i>PROS1</i> , <i>TFPI</i>
NF-kappa B signaling pathway	0.06947	<i>IL1R1</i> , <i>BLNK</i>
Th17 cell differentiation	0.07298	<i>HLA-DRB5</i> , <i>IL1R1</i>

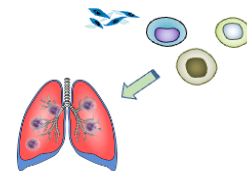
COPD病態に関係するPBMCの遺伝子群としては造血幹細胞系の遺伝子群の関与が大きそう

Hematopoietic cell lineageのDEGsは他のTermsにも含まれていた

非気腫型COPDを含むCOPDでは骨髓由来末梢血単核球の遺伝子変化が病態形成に関与



末梢血単核細胞 PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells)



末梢血単核球の機能変化がCOPD病態に影響していると考えられた

非気腫型COPD群でupregulationしたDEGs (遺伝子)

XCL1, *PRKCZ*は、肺へのリンパ球、好酸球の浸潤、集積に関与

遺伝子オントロジー (生物学的過程) でのDEGs (upregulation genes)

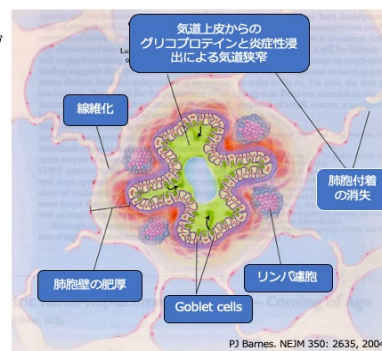
Term	P-value	DEGs
Positive regulation of T-helper 2 cell cytokine production	0.00075	<i>XCL1</i> , <i>PRKCZ</i>
Regulation of T-helper 2 cell cytokine production	0.00158	<i>XCL1</i> , <i>PRKCZ</i>
Positive regulation of Type 2 immune Response	0.00271	<i>XCL1</i> , <i>PRKCZ</i>
Regulation of T cell cytokine production	0.00521	<i>XCL1</i> , <i>TRPM4</i>
Positive regulation of T cell cytokine production	0.00707	<i>XCL1</i> , <i>PRKCZ</i>
Regulation of T cell cytokine production	0.00845	<i>CD200R1</i> , <i>TMEM102</i>
Positive regulation of T cell migration	0.00994	<i>TMEM102</i> , <i>XCL1</i>

XCL1 (X-C Motif Chemokine Ligand 1, lymphotactin)

PRKCZ (protein kinase C zeta gene)

細胞外マトリクス（ECM）と受容体相互作用に関係する遺伝子群の upregulationは非気腫型COPDの末梢気道リモデリングに関与すると想定された

COPD末梢気道リモデリング



【COPD 原著論文】

1. Kimura H, Tatsumi K, Kuriyama T, Sugita T, Watanabe S, Nishibayashi Y, Honda Y. Effects of chlormadinone acetate, a synthetic progesterone, on restoring impaired load compensation in chronic obstructive pulmonary disease. *Tohoku J Exp Med* 1986;149:119-132.
2. Tatsumi K, Kimura H, Kunitomo F, Okita S, Tojima H, Yuguchi Y, Kuriyama T, Watanabe S, Honda Y. Effects of chlormadinone acetate on ventilatory control in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:552-557.
3. Tatsumi K, Kimura H, Kunitomo F, Kuriyama T, Watanabe S, Honda Y. Sleep arterial oxygen desaturation and chemical control of breathing during wakefulness in COPD. *Chest* 1986;90:68-73.
4. Tatsumi K, Kimura H, Kunitomo F, Kuriyama T, Watanabe S, Honda Y. Effect of chlormadinone acetate on sleep arterial oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987;91:688-692.
5. Kimura H, Suda A, Sakuma T, Tatsumi K, Kawakami Y, Kuriyama T, Institutions participating in the Respiratory Failure Research Group in Japan. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and late sequelae of pulmonary tuberculosis. *Intern Med* 1998;37:354-359.
6. Nakamura A, Kasamatsu N, Hashizume I, Shirai T, Hanzawa S, Momiki S, Sasaki K, Kinoshita M, Okada O, Tatsumi K, Kuriyama T. Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration* 2000;67:502-506.
7. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, Shino Y, Shirasawa H, Kuriyama T. Association of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:420-422.
8. Tatsumi K. Epidemiological survey of chronic obstructive pulmonary disease in Japan. *Respirology* 2001;6:S25-31.
9. Iioka Y, Tatsumi K, Sugito K, Moriya T, Kuriyama T. The effect of insulin-like growth factor on weight gain in chronic hypoxic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;39:636-642.
10. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, Watanabe R, Shino Y, Shirasawa H, Kuriyama T. Association of TNF- α gene promoter polymorphism with low attenuation areas on HRCT in patients with COPD. *Chest* 2002;122:416-420.
11. Iioka Y, Tatsumi K, Sugito K, Moriya T, Kuriyama T. The effect of insulin-like growth factor on nitrogen balance during hypoxic exposure. *Eur Resp J* 2002;20:293-299.
12. Sakao S, Tatsumi K, Hashimoto T, Igari H, Shino Y, Shirasawa H, Kuriyama T. Vascular endothelial growth factor and the risk of smoking-related COPD. *Chest* 2003;124:323-327.

13. Tatsumi K, Sakao S, Igari H, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease: Results of a nationwide epidemiological survey in Japan. *Respirology* 2004;9:331-336.
14. Hamaoka T, Tatsumi K, Saito Y, Arai Y, Horie Y, Masuyama S, Tanabe N, Takiguchi Y, Ikehira H, Obata T, Sasaki Y, Syuzi Tanada S, Kuriyama T. Metabolic activity in skeletal muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease studied by ³¹P-MRS. *Respirology* 2005;10: 164-170.
15. Shinozuka N, Tatsumi K, Nakamura A, Terada J, Kuriyama T. A traditional herbal medicine, Hochuekkito, improves systemic inflammation in patients with COPD. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:313-314.
16. Tatsumi K, Fukuchi Y. Carbocysteine improves quality of life in patients with COPD. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1884-1886.
17. Iesato K, Tatsumi K, Saito K, Ogasawara T, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T, Shirasawa H. Tiotropium bromide attenuates respiratory syncytial virus replication in epithelial cells. *Respiration* 2008;76:434-441.
18. Mizuno S, Takiguchi Y, Fujikawa A, Motoori K, Tada Y, Kurosu K, Sekine Y, Yanagawa N, Hiroshima K, Muraoka K, Mitsushima T, Niki N, Tanabe N, Tatsumi K, Kuriyama T. Chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung disease in patients with lung cancer. *Respirology* 2009;14:377-383.
19. Tatsumi K, Shinozuka N, Nakayama K, Sekiya N, Kuriyama T, Fukuchi Y. Hochuekkito improves systemic inflammation and nutritional status in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:169-70.
20. Suzuki H, Sekine Y, Yoshida S, Suzuki M, Shibuya K, Takiguchi Y, Tatsumi K, Yoshino I. Efficacy of perioperative administration of long-acting bronchodilator on postoperative pulmonary function and quality of life in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. Preliminary results of a randomized control study. *Surg Today* 2010;40:923-30.
21. Nakamura M, Sakurai T, Tatsumi K. Early detection of COPD in patients with dyspnea on exertion in general practice. *Jpn J Clin Physiol* 2010;40:199-205.
22. Shigeta A, Tada Y, Wang JY, Ishizaki S, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Kasahara Y, Iesato K, Tanabe N, Takiguchi Y, Sakamoto A, Tokuhisa T, Shibuya K, Hiroshima K, West J, Tatsumi K. CD40 amplifies Fas-mediated apoptosis: a mechanism contributing to emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;303:L141-151.
23. Matsuura Y, Kawata N, Yanagawa N, Sugiura T, Sakurai Y, Sato M, Iesato K, Terada J, Sakao S, Tada Y, Tanabe N, Suzuki Y, Tatsumi K. Quantitative assessment of cross-sectional area of small pulmonary vessels in patients with COPD using inspiratory and expiratory MDCT. *Eur J Radiol* 2013;82:1804-10.
24. Sekine Y, Fujisawa T, Suzuki K, Tsutatani S, Kubota K, Ikegami H, Isobe Y, Nakamura M, Takiguchi Y, Tatsumi K. Detection of chronic obstructive pulmonary disease in community-based annual lung cancer screening: Chiba COPD Lung Cancer Screening Study Group. *Respirology* 2014;19:98-104.
25. Amano H, Murata K, Matsunaga H, Tanaka K, Yoshioka K, Kobayashi T, Ishida J, Fukamizu A, Sugiyama F, Sudo T, Kimura S, Tatsumi K, Kasuya Y. p38 Mitogen-activated protein kinase accelerates emphysema in mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. *J Recept Signal Transduct Res* 2014;34:299-306.
26. Yahaba M, Kawata N, Iesato K, Matsuura Y, Sugiura T, Kasai H, Sakurai Y, Terada J, Sakao S, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K. The effects of emphysema on airway disease: Correlations between multi-detector CT and pulmonary function tests in smokers. *Eur J Radiol* 2014;83:1022-8.
27. Yanagawa N, Kawata N, Matsuura Y, Sugiura T, Suzuki T, Kasai H, Irie R, Iesato K, Tada Y, Tanabe N, Suzuki Y, Tatsumi K. Effect of threshold on the correlation between airflow obstruction and low attenuation volume in smokers assessed by inspiratory and expiratory MDCT. *Acta Radiologica* 2015;56:438-446.

28. Swastika W, Onishi T, Haneishi H, Masuda Y, Kawata N, Matsumoto K, Suzuki T, Iesato K, Tada Y, Sugiura T, Tanabe N, Tatsumi K. Evaluation of COPD's diaphragm motion extracted from 4D-MRI. *Medical Imaging* 2015;doi:10.1117/12.2081090.
29. Suzuki T, Tada Y, Kawata N, Matsuura Y, Ikari J, Kasahara Y, Tatsumi K. Clinical, physiological, and radiological features of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:947-954.
30. Suzuki T, Tada Y, Kawata N, Ikari J, Kasahara Y, Sakurai Y, Iesato K, Nishimura R, West J, Tatsumi K. Influence of pulmonary emphysema on COPD assessment test-oriented categorization in GOLD document. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1199-1205.
31. Sakurai T, Iesato K, Sakao S, Saito K, Tatsumi K, Shirasawa H. Lysozyme hydrochloride inhibits cytokines in epithelial cells with respiratory syncytial virus infection: a brief report. *Int J Pharm Sci Drug Res* 2015;7:126-128.
32. Fujita T, Yoshioka K, Umezawa H, Tanaka K, Naito Y, Nakayama T, Hatano M, Tatsumi K, Kasuya Y. Role of CD69 in the pathogenesis of elastase-induced pulmonary inflammation and emphysema. *Biochem Biophys Rep* 2016;7:400-407.
33. Inagaki T, Yahaba M, Terada J, Kawata N, Asano Y, Murata A, Amata A, Tanabe N, Tatsumi K. Selecting a suitable portable oxygen carrier for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: difference between a cylinder cart and backpack. *J Clin Respir Dis Care* 2016;2:4.
34. Seyama K, Hirai T, Mishima T, Tatsumi K, Nishimura M, The Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. A nationwide epidemiological survey of alpha₁-antitrypsin deficiency in Japan. *Respir Investig* 2016;54:201-206.
35. Fukuchi Y, Tatsumi K, Inoue H, Sakata Y, Shibata K, Miyagishi H, Marukawa Y, Ichinose M. Prevention of COPD exacerbation by lysozyme: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;1:831-838.
36. Sakurai-Iesato Y, Kawata N, Tada Y, Iesato K, Matsuura Y, Yahaba M, Suzuki T, Ikari J, Yanagawa N, Kasahara Y, West J, Tatsumi K. The relationship of bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease classified according to the global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) combined chronic obstructive pulmonary disease (COPD) assessment system. *Intern Med* 2017;56:1781-1790.
37. Takayanagi S, Kawata N, Tada Y, Ikari J, Matsuura Y, Matsuoka S, Matsushita S, Yanagawa N, Kasahara Y, Tatsumi K. Longitudinal changes in structural abnormalities using MDCT in COPD: do the CT measurements of airway wall thickness and small pulmonary vessels change in parallel with emphysematous progression? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:551-560.
38. Tanaka N, Ikari J, Anazawa R, Suzuki M, Katsumata Y, Shimada A, Suzuki E, Matsuura Y, Kawata N, Tada Y, Tatsumi K. S100A12 inhibits fibroblast migration via the receptor for advanced glycation end products and p38 MAPK signaling. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2019;55:656-664.
39. Anazawa R, Kawata N, Matsuura Y, Ikari J, Tada Y, Suzuki M, Takayanagi S, Matsuoka S, Matsushita S, Tatsumi K. Longitudinal changes in structural lung abnormalities using MDCT in chronic obstructive pulmonary disease with asthma-like features. *PLoS One*. 2019;14:e0227141.
40. Suzuki E, Kawata N, Shimada A, Sato H, Anazawa R, Suzuki M, Shiko Y, Yamamoto M, Ikari J, Tatsumi K, Suzuki T. Prognostic nutritional index (PNI) as a potential prognostic tool for exacerbation of COPD in elderly patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023 Jun 7;18:1077-1090.

41. Imamoto T, Kawasaki T, Sato H, Tatsumi K, Ishii D, Yoshioka K, Hasegawa Y, Ohara O, Suzuki T. Different transcriptome features of peripheral blood mononuclear cells in non-emphysematous chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(1):66.
42. Ikari J, Katsumata M, Urano A, Imamoto T, Suzuki Y, Nishiyama A, Yokota H, Ono K, Okamoto K, Abe E, Kamata T, Fujii S, Okumura K, Ota J, Suzuki E, Kawata N, Ozawa Y, Masuda Y, Matsushita K, Sakao S, Uno T, Tatsumi K, Suzuki T. Dynamic chest radiographic evaluation of the effects of tiotropium/olodaterol combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: the EMBODY study protocol for an open-label, prospective, single-centre, non-controlled, comparative study. *BMJ Open Respir Res.* 2024;11(1):e002374.

【COPD 総説】

1. Tatsumi K. Pharmacotherapy options in COPD according to the new guidelines of the Japanese Respiratory Society. *JMAJ* 2011;54:105-109.
2. Sakao S, Tatsumi K. The importance of epigenetics in the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2011;16:1056-63.
3. Takiguchi Y, Sekine I, Iwasawa S, Kurimoto R, Tatsumi K. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for lung cancer. *World J Clin Oncol* 2014;5:660-6.

【COPD 著書】

1. Tatsumi K. Persistent cough-chronic cough-sputum. In: *Textbook of Traditional Japanese Medicine Part1: Kampo.* (Health and Labour Sciences Research Grant: Research on the standardization of traditional Japanese medicine promoting integrated medicine) 2012;121-123.

(文責 2024.12.20 巽浩一郎)

