

Development of novel anti-inflammatory therapy through regulation of heme oxygenase-1 production by monocytes

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-06-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Yachie, Akihiro メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00051175

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



ヘムオキシゲナーゼ1 産生制御による単球機能の 調節と炎症治療戦略の開発

(研究課題番号 16591014)

平成16年度～平成17年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C))
研究成果報告書

平成 18 年 3 月

研究代表者 谷内江昭宏
(金沢大学大学院医学系研究科教授)

金沢大学附属図書館



0800-04269-7

N
—
—
—

ヘムオキシゲナーゼ 1 産生制御による単球機能の 調節と炎症治療戦略の開発

(研究課題番号 16591014)

平成 16 年度～平成 17 年度科学研究費補助金（基盤研究（C））
研究成果報告書

平成 18 年 3 月

研究代表者 谷内江昭宏
(金沢大学大学院医学系研究科教授)

はしがき

H0-1 はヘムを代謝し、一酸化炭素、ビリルビン、フェリチンなどを生成、これらの働きを介して強力な細胞保護作用ならびに微小循環還流圧調節作用を発揮する。我々は、世界で第一例目となる H0-1 欠損症を診断、その臨床像、遺伝子異常、病態発症機構に関して解析し報告した。さらに本症例に関して血管内皮、腎尿細管レベルでの酸化ストレスによる細胞傷害発症機構と H0-1 による細胞保護機能に関して詳細な検討を重ね報告している。

これらの知見から、血管内皮、尿細管上皮および単球／マクロファージが主要な H0-1 産生細胞であることが明らかにされたが、なかでも単球は循環細胞であるという性質上多様な臓器における炎症に関与すると考えられる。単球による H0-1 産生と炎症との関連について、これまでの申請者らは以下のことが明らかにした。1) 末梢血単核球の内、種々のストレス刺激により単球に特異的に H0-1 産生が誘導される。2) 敗血症や川崎病、肺炎などの強い全身炎症を伴う疾患では、患者末梢血単球による H0-1 産生が強く検出されている。3) このような末梢血単球による H0-1 産生は正常対照、あるいは全身炎症反応が軽度の疾患では極めて低レベルで検出されるのみである。これらの事実は、単球が炎症惹起の主役である可能性と同時に、この細胞が H0-1/C0 を介して、強力な炎症抑制機能を発揮している可能性を示している。

一方、末梢血単球は炎症性サイトカインの産生を介して種々の炎症性疾患の病態に関与していること、また動脈硬化性病変ではマクロファージが炎症促進に重要な役割を果たしていることが示唆されている。特に小児科領域では、川崎病の長期予後との関連で単球機能と動脈硬化性病変形成との関連が重要な関心事である。最近、単球の炎症促進的役割に対して、単球の一部が異なる亜群を形成、表面抗原発現やケモカイン受容体発現、さらにサイトカイン産生スペクトラムからは炎症抑制の機能を有する可能性が示唆されている。川崎病のような血管炎伴う疾患群においては、このような炎症抑制機能を有する単球亜群の動態が、血管病変の重症度と密接に関連してくると予想される。申請者らによる予備的な検討では、CCR2 陰性単球亜群により選択的に H0-1 産生が認められること、これらの亜群が急性炎症性疾患では著明に増加していることが確認されている。ただし、インフルエンザのような、血管炎の合併をほとんど認めない急性炎症性疾患では CCR2 陰性単球亜群が著明に増加するのに対して、川崎病においてはこれらの亜群の増加は限られたレベルに留まる。これらの結果は、川崎病の血管合併症の重症化に単球による炎症制御機能の障害が関与している可能性を示唆している。

本研究では、以下に示すように異なる単球亜群による H0-1 産生の違いを検討、炎症性疾患における単球亜群の病態への関わりを明らかにする。また、単球の炎症調節機能のバランスを規定している因子を明らかにし、炎症制御作用を有する種々の薬剤の血管炎治療への応用の可能性を、H0-1 産生制御の観点から評価する。

研究組織

研究代表者：谷内江昭宏（金沢大学医学部教授）

研究経費

交付決定額（配分額）

金額単位（千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 16 年度	1,900 円	0 円	1,900 円
平成 17 年度	1,700 円	0 円	1,700 円
総 計	3,600 円	0 円	3,600 円

研究発表

（1）学会誌等

1. Ohta K, Yachie A. Development of vascular biology over the past 10 years: heme oxygenase-1 in cardiovascular homeostasis. J Endovasc Ther. 2004; 11 Suppl 2:II 140-50.
2. Maruhashi K, Kasahara Y, Ohta K, Wada T, Ohta K, Nakamura N, Toma T, Koizumi S, Yachie A. Paradoxical enhancement of oxidative cell injury by overexpression of heme oxygenase-1 in an anchorage-dependent cell ECV304. J Cell Biochem. 2004; 93: 552-62.
3. Nagy E, Jeney V, Yachie A, Szabo RP, Wagner O, Vercellotti GM, Eaton JW, Balla G, Balla J. Oxidation of hemoglobin by lipid hydroperoxide associated with low-density lipoprotein (LDL) and increased cytotoxic effect by LDL oxidation in heme oxygenase-1 (HO-1) deficiency. Cell Mol Biol 2005; 51: 377-85.
4. Mizuno K, Toma T, Tsukiji H, Okamoto H, Yamazaki H, Ohta K, Ohta K, Kasahara Y, Koizumi S, Yachie A. Selective expansion of CD16highCCR2- subpopulation of circulating monocytes with preferential production of haem oxygenase (HO)-1 in response to acute inflammation. Clin Exp Immunol. 2005;142: 461-70.
5. Balla J, Vercellotti GM, Jeney V, Yachie A, Varga Z, Eaton JW, Balla G. Heme, heme oxygenase and ferritin in vascular endothelial cell injury. Mol Nutr Food Res. 2005; 49: 1030-43.
6. Shimizu M, Ohta K, Yang Y, Nakai A, Toma T, Saikawa Y, Kasahara Y, Yachie A, Yokoyama H, Seki H, Koizumi S. Glomerular proteinuria induces heme oxygenase-1 gene expression within renal epithelial cells. Pediatr Res. 2005; 58: 666-71.
7. 谷内江昭宏 気道炎症制御とヘムオキシゲナーゼ、CO アレルギー・免疫 2005; 12: 772-78.

(2) 口頭発表等

1. 太田和秀、清水正樹、楊永紅、中井明子、東馬智子、犀川太、笠原善仁、谷内江昭宏、小泉晶一 細胞防御因子としてのヘムオキシゲナーゼ (HO) -1 : ヒト腎臓内での mRNA の発現様式 第 107 回日本小児科学会 2004 年 4 月 岡山
2. Yachie, A., Mizuno, K., Toma, T., Tsukiji, H., Kasahara, Y., Koizumi, S. Selective expansion of CD16⁺CCR2⁻ subpopulation of circulating monocytes with preferential production of heme oxygenase (HO)-1 in response to acute inflammation. FASEB 2004, April Washington D.C. USA
3. 清水正樹、太田和秀、楊永紅、中井明子、瀬野晶子、谷内江昭宏、小泉晶一 ヒト腎臓内におけるヘムオキシゲナーゼ (HO) -1 の segment-specific な発現とその機能 第 39 回日本小児腎臓病学会 2004 年 7 月 熊本
4. Shimizu, M., Ohta, K., Yang, Y., Nakai, A., Yachie, A., Yokoyama, H., Koizumi, S. Glomerular proteinuria induce heme oxygenase-1 (HO-1) within various renal epithelial cells. Shimizu, M., Ohta, K., Yang, Y., Nakai, A., Yachie, A., Yokoyama, H., Koizumi, S. Glomerular proteinuria induce heme oxygenase-1 (HO-1) within various renal epithelial cells. 37th Annual Meeting of American Society of Nephrology 2004, Oct. St. Louis, USA
5. Jeney, A., Nagy, E., Yachie, A., Szabo, P., Wagner, O., Vercellotti, G.M., Eaton, J.W., Balla, G., Balla, J. Oxidation of hemoglobin by lipid hydroperoxide associated with LDL and increased cytotoxic effect by LDL oxidation in heme oxygenase-1 deficiency. HO Conference 2005. The 4th International Congress. 2005, Oct. Boston, USA
6. Yamazaki, H., Ohta, K., Hashida, Y., Ishizaki, A., Koizumi, S., Yachie, A. Steroid in combination with haptoglobin induced enhanced and prolonged HO-1 production within circulating monocytes during pediatric cardiac surgery. HO Conference 2005. The 4th International Congress. 2005, Oct. Boston, USA

(3) 出版物

なし

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

該当するものなし

研究成果

本研究成果の概要を以下に記す。詳細は後ろに添付する学会誌等発表論文の別冊を参照されたい。

- 1) 血管傷害モデルにおいて、HO-1 は酸化ストレスにより誘導される細胞傷害／細胞死を抑制することが明らかにされた。同時に、そのような HO-1 による細胞保護作用は、HO-1 の発現量や発現の局在、さらに発現時間などにより精密に調節されている可能性が示唆された。特に、血管内皮などの細胞接着に依存する細胞では HO-1 の過剰発現が細胞接着因子の発現低下と細胞死を誘導する可能性も明らかにされた（別冊 1、2）。
- 2) 酸化脂質（LDL）は細胞傷害を惹起し、HO-1 欠損症における血管内皮障害発症に関与していることが示された（別冊 3、5）。
- 3) 末梢血単球の内、CCR2⁺CD16^{bright} 亜群が恒常的に HO-1 を産生し、血管内皮の機能維持に重要な役割を果たしていることが明らかにされた。さらに、急性炎症性疾患ではこれらの単球亜群が増加、過度の炎症による組織／臓器傷害の抑制に関与していることが示唆された（別冊 4）。
- 4) 蛋白尿を伴う糸球体傷害では、尿中蛋白量に比例して尿細管による HO-1 mRNA 発現が誘導された。種々の腎疾患の中でも、病態の差異に応じて HO-1 mRNA の局在は特徴的なパターンを示した。腎疾患における HO-1 mRNA 発現の局在とその程度を評価することにより、新たな視点で病態解析が可能となった（別冊 6）。
- 5) 慢性気道炎症では呼気中 CO 濃度が増加することが知られている。原発性肺高血圧症や二次性肺高血圧症症例での肺組織を用いた検討では、肺泡マクロファージのみでなく、気道壁や毛細血管内のマクロファージにおいても HO-1 蛋白発現が認められた。このことから、気道炎症を伴う種々疾患においても多様なレベルで HO-1 が炎症の制御に関わっていることが示された（別冊 7）。
- 6) ステロイド投与により単球表面の Hb・Hp 受容体（CD163）発現が著しく増強することが明らかにされた。また、CD163 発現を増強した単球は Hb・Hp の取り込みが亢進、IL-10 のみでなく、HO-1 の産生が有意に増加した。*In vitro* モデルでは、ステロイドと Hp の同時投与により単球による HO-1 mRNA 発現の増強が確認された（学会抄録）。これらの事実は、血管傷害に対する治療的介入のみでなく、気管支喘息や慢性気管支炎などの気道炎症性疾患に対しても、従来想定されていなかった機序での抗炎症効果を示すものとして極めて興味深い。現在、この点について研究を継続中である。

以上、今回の研究では血管内皮や腎尿細管傷害の発症とその防御に関わる HO-1 の役割がさらに明らかにされた。特に、HO-1 による細胞傷害の抑制がその発現の量やタイミングと深く関わっていることが明らかにされたことは重要で、HO-1 発現誘導を目的とした薬理的介入、あるいは遺伝子治療を行う際に留意すべき課題となる。また、単球亜群を指標とした研究では、生体内における恒常的な炎症制御に HO-1 が中心的な役割を果たすことが示された。CD163 発現調節と併せて、HO/CO による炎症制御とステロイドの薬理作用との関連も注目される。