

COPD Selected Papers

2019.10~12

論文選定方法

発行時期 : 2019年10~12月の3ヵ月間([Epub ahead of print]も対象としたため、実際には2020年1月以降に発行されたものも含まれます。)

対象雑誌 :

基礎系 : Nature, Cell, Nat Genet, Nat Immun, EMBO J, Am J Respir Cell Mol Biol, Am J Physiol, Proc Natl Acad Sci USA, J Clin Invest, Nat Commun, J Exp Med

臨床系 : Lancet, N Engl J Med, JAMA, BMJ, Ann Intern Med, Lancet Respir Med, Nat Med

学会誌 : Chest, Thorax, Eur Respir J, Am J Respir Crit Care Med, Respirology, Ann Am Thorac Soc, Respir Med

(「日本の施設からの報告」はすべての英文誌を対象としています。)

1. 上記の雑誌に掲載されたCOPDに関する原著論文より、本誌編集委員である室繁郎先生・柴田陽光先生・杉浦久敏先生が、医療関係者にとって有益であるという観点から約30論文を厳選します。
2. メディカルレビュー社編集部にて、2名以上の編集委員が推薦した論文を掲載とします。(全員が推薦したものは★で示しています。)
3. 掲載論文は、病因・病態、診断・評価、治療などのカテゴリーに分け、編集部で抄訳を付します。
4. 掲載論文および抄訳は、本誌編集主幹 福地義之助先生のご監修を経て、発刊決定となります。

● 疫学および全般的話題

Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, et al.

Prevalence, Characteristics, and Prognosis of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study.

Am J Respir Crit Care Med. 2020 Mar 15 ; 201 (6) : 671-680.

★
1

一般人口におけるearly COPD (年齢50歳未満かつ喫煙歴 ≥ 10 pack-yearsでFEV₁/FVC < 正常下限値で定義)の発生率・特徴・予後を調査した。年齢50歳未満かつ喫煙歴 ≥ 10 pack-yearsの8,064例のうち、1,175例(15%)がearly COPDであった。COPDのない人と比較して、early COPDでは、多変量補正後HRが、急性閉塞性肺疾患による入院について6.42、急性肺炎による入院について2.03、全死亡について1.79であった。

Young AL, Bragman FJS, Rangelov B, et al ; COPDGene Investigators.

Disease Progression Modeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Am J Respir Crit Care Med. 2020 Feb 1 ; 201 (3) : 294-302.

★
2

「Subtype and Stage Inference (SuStain)」という新たな機械学習ツールを使用して、異なる経時的進行パターンをとるCOPD患者のサブタイプを同定した。末梢気道障害および気腫性病変が中枢気道壁の異常に先行する「組織→気道」サブタイプ(n=2,354、70.4%)とその反対の「気道→組織」サブタイプ(n=988、29.6%)の2つのtrajectoryが同定された。両サブタイプのベースラインのステージは、将来的なFEV₁/FVC低下と相関していた(「組織→気道」群は $r=-0.16$ ($p<0.001$)、「気道→組織」群は $r=-0.14$ ($p=0.011$))。健常喫煙者の30%が検出可能な画像上の変化を有しており、「early COPD」の新たなバイオマーカーとなることが示唆された。

Doyle LW, Irving L, Haikerwal A, et al.

Airway obstruction in young adults born extremely preterm or extremely low birth weight in the postsurfactant era.

Thorax. 2019 Dec ; 74 (12) : 1147-1153.

★
3

25歳時および8-25歳の呼気流について、28週未満または1,000g未満出生の例と対照例を比較し、さらに早産群においては、気管支肺異形成のある例とない例を比較した。対照群と比較して、早産群では25歳時の気流が低値であった ($zFEV_1$ の平均差-0.97、95% CI ; -1.23-0.71、 $p < 0.001$)。対照群と比較して、早産群では8-18歳で気流のtrajectoryが低値であったが、18-25歳では差がなかった。早産群のなかでも、気管支肺異形成のない例と比較して、ある例では呼気流の相当な経年的低下を示していた。そのなかには成人後期のCOPD発症に至る例もみられる。

Schofield SJ, Woods A, Szram J, et al.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Breathlessness in Older Workers Predict Economic Inactivity. A Prospective Cohort Study.

Am J Respir Crit Care Med. 2019 Nov 15 ; 200 (10) : 1228-1233.

4

COPD患者では雇用上の不利を受けやすいという問題について、初めての経時的研究の結果を報告した。50歳代の追跡質問票に回答した参加者のうち (1,773例中1,656例 (93%))、大部分 (78.5%) はフルタイムの雇用を継続していたが、10.6%はパートタイムの雇用となり、10.9%は給与のある雇用ではなくなっていた。雇用喪失の補正リスクは、中等症から重症のCOPD (リスク比2.89、95% CI ; 1.80-4.65) または息切れ (リスク比3.07、95% CI ; 2.16-4.37) がベースライン時にある患者で有意に上昇していた。気流閉塞および息切れは、高齢労働者において労働力からの時期尚早な脱落と独立して関連していた。

● COPDと遺伝子解析

Zheng M, Hong W, Gao M, et al.

Long Noncoding RNA COPDA1 Promotes Airway Smooth Muscle Cell Proliferation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Am J Respir Cell Mol Biol. 2019 Nov ; 61 (5) : 584-596.

5

COPDのメカニズムをより理解するために、本研究では、COPD患者の肺組織における長鎖ノンコーディングRNA (lncRNA) およびmRNAプロファイルを調査した。COPDAz1とそのターゲット遺伝子の1つであるMS4A1が調査され、MS4A1の発現はヒト気道平滑筋細胞 (HBSMCs) におけるlncRNA COPDA1の発現と密接に関連していることが発見された。さらなる研究で、lncRNA COPDA1は、HBSMCsのストア作動性カルシウム流入を増加させるためにMS4A1の発現をアップレギュレートし、その結果、平滑筋細胞の増殖および気道リモデリングを促進していることが明らかになった。

Ramsheh MY, Haldar K, Bafadhel M, et al.

Resistome analyses of sputum from COPD and healthy subjects reveals bacterial load-related prevalence of target genes.

Thorax. 2020 Jan ; 75 (1) : 8-16.

6

COPD患者と健常ボランティアの気道サンプルにおける抗菌薬耐性遺伝子 (ARGs) プロファイルを調査した。ARGの平均発現率は、健常対照者 (27.6) と比較して、安定期COPDのサンプル (35.2) で高く ($p=0.004$)、総細菌量と相関していた ($r^2=0.23$ 、 $p < 0.001$)。被験者におけるARG陽性シグナルの発現率は、COPD症状・呼吸機能・それらの増悪時における変化と関連していなかった。ARGパターンは、COPD・健常者・COPDのマイクロバイオーームによるサブグループで同様であり、直近12ヵ月間の抗菌薬投与にかかわらず健常者の喀痰および気道サンプル内で同様であった。ARGsは、健常者およびCOPD患者両方において、細菌量に比例して喀痰中に広く認められる。したがって、COPDがARGの温床に見えるのは、細菌のコロナイゼーションのレベルが高いためである。



Ortega VE, Li X, O'Neal WK, et al ; NHLBI Subpopulations and Intermediate Outcomes Measures in COPD Study (SPIROMICS).

The Effects of Rare *SERPINA1* Variants on Lung Function and Emphysema in SPIROMICS.

Am J Respir Crit Care Med. 2020 Mar 1 ; 201 (5) 540-554.

7

喫煙指数400以上の重喫煙者において、呼吸機能および肺気腫フェノタイプに対するレアSERPINA1バリエーションの影響を包括的に評価した。重喫煙およびCOPDコホートにおける α 1-アンチトリプシン濃度とSERPINA1の統合的ディープシーケンシング研究によって、PI Zヘテロ接合体と複合ヘテロ接合ジェノタイプの影響が判明した。本研究によって、 α 1-アンチトリプシン欠乏症・呼吸機能・気腫性病変に対する多様なSERPINA1バリエーションの総合的影響が明らかになった。SERPINA1バリエーションの頻度の顕著な増加は、リスクのある喫煙者において呼吸器疾患と関連していた。

● 病因・病態解析

Kim HT, Yin W, Nakamichi Y, et al.

WNT/RYK signaling restricts goblet cell differentiation during lung development and repair.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Dec 17 ; 116 (51) : 25697-25706.

8

本研究では、出生後の肺の発達の調節因子として、*N-ethyl-N-nitrosourea* (ENU) スクリーンに杯細胞分化プロセスの調節因子を発見した：*Ryk*変異マウスでは、肺の炎症・杯細胞過形成・粘液過分泌を呈した。WNTの補助受容体として、および肺発達においてRYKの役割があり、本研究では、気道上皮細胞におけるRYK高発現・間葉細胞および肺胞上皮細胞におけるRYK中等度発現が認められた。COPD患者の気道上皮では、RYK発現の減少に加えて、杯細胞異形成がしばしば認められた。本研究により、RYKは、肺の発達および修復において、気道上皮細胞数のバランスを維持するのに重要な役割を有しており、RYKの発現や機能に欠陥があるとヒト肺疾患の病態を形成することが明らかになった。

Cruz T, López-Giraldo A, Noell G, et al.

Smoking Impairs the Immunomodulatory Capacity of Lung-Resident Mesenchymal Stem Cells in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Am J Respir Cell Mol Biol. 2019 Nov ; 61 (5) : 575-583.

9

肺の間葉系幹細胞 (LR-MSCs) は健全肺に存在しているが、COPDにおいて喫煙がLR-MSCsおよびその機能にどのように影響しているかは明らかになっていない。COPDのある現喫煙者のLR-MSCsは、CX3CL1およびCCL5サイトカインの発現レベルが変化しており、CD8⁺T細胞の増殖を調節することができなかった。タバコ煙抽出物でLR-MSCsをプレインキュベーションすると、その免疫調節能力が減退した。結論として、①LR-MSCsは非喫煙者およびCOPDがある/ない喫煙者から同じ量を単離することができる。②LR-MSCsの免疫調節能力は、COPDのある現喫煙者では損なわれているが、正常肺機能例では損なわれていない。③LR-MSCsは禁煙後復元され、この結果は*in vitro*で再現可能である。

Lee JH, Hailey KL, Vitorino SA, et al.

Cigarette Smoke Triggers IL-33-associated Inflammation in a Model of Late-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Am J Respir Cell Mol Biol. 2019 Nov ; 61 (5) : 567-574.

10

血管内皮増殖因子 (VEGF) 産生が障害されタバコ煙 (CS) 刺激を受けたマウスでは、ヒト類似のCOPDの重度の炎症進行が引き起こされると仮説を立てた。このモデルでは、タバコ煙曝露によって、増幅したIL-33反応および重度の疾患進行が促進されることが明らかになった。VEGFを介する防御的バリアが欠損した状態では、タバコ煙による反応は、局所的危険だけでなく、制御不能な長期で広範囲にわたる増幅したIL-33を介した炎症反応を引き起こし、結果的に呼吸機能を低下させることが明らかになった。

Roda MA, Xu X, Abdalla TH, et al.

Proline-Glycine-Proline Peptides Are Critical in the Development of Smoke-induced Emphysema.

Am J Respir Cell Mol Biol. 2019 Nov ; 61 (5) : 560-566.

11

好中球化学誘引物質プロリン-グリシン-プロリン (PGP) ペプチドおよびより強力なアセチル化型 (acPGP) が、COPD患者で上昇しており、CXCR2経路で活動している。本研究では、肺気腫モデルマウスで、PGPを中和するペプチドの影響を検討した。PGP中和ペプチドであるRTRを、タバコ煙曝露6週間モデルに用いると、肺炎症を減弱させた。RTRは、曝露6週間モデルにおいて、好中球およびマクロファージの肺への流入を顕著に抑制した。23週間の慢性曝露モデルにおいて、10週目から投与したRTRは気腫性病変の発症を抑制し、肺容量を正常化し、右室肥大を減少させた。本研究の結果により、acPGPがタバコ煙誘発障害による気腫性病変の発症に重要な役割を有しているエビデンスが得られ、acPGPが好中球性炎症を増強させる上皮のメカニズムが明らかになった。

Henkel M, Partyka J, Gregory AD, et al.

FSTL-1 Attenuation Causes Spontaneous Smoke-Resistant Pulmonary Emphysema.

Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 15 ; 201 (8) : 934-945.

12

本研究は、follistatin-like 1 (FSTL-1) 抑制の肺構造および機能に対する影響を明らかにし、肺におけるFSTL-1が制御する転写経路を同定することを目的とした。さらにFSTL-1 SNPsと肺疾患の関連を検討した。FSTL-1低形質マウスは、タバコ煙曝露と独立して、自然発生的気腫性病変を発症させた。Fstl1は肺の間葉系および上皮細胞に高発現していたが、免疫細胞には発現していなかった。全肺のRNAシーケンシングによって、Nr4a1を含む33のFSTL-1が制御する遺伝子が同定された。COPD Gene コホートにおいて、FSTL1領域のいくつかのSNPsはCOPDおよび呼吸機能に関するものと一致していた。

● 診断・評価に関する話題

Redolfi S, Grassion L, Rivals I, et al.

Abnormal Activity of Neck Inspiratory Muscle During Sleep as a Prognostic Indicator in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Am J Respir Crit Care Med. 2020 Feb 15 ; 201 (4) : 414-422.

13

重度の増悪から回復したCOPD患者における睡眠中の頸部吸気筋活動の持続と、その睡眠の質および再増悪に対する影響を評価した。29例中26例で睡眠中の頸筋活動が認められ、17例では断続的で、9例では睡眠中持続していた。頸筋活動がないまたは断続している患者と比較して、頸筋活動が持続している患者では、より睡眠が障害され、前年により多くの増悪を経験しており、より早期に次の重度増悪に悩まされていた。

Balasubramanian A, MacIntyre NR, Henderson RJ, et al.

Diffusing Capacity of Carbon Monoxide in Assessment of COPD.

Chest. 2019 Dec ; 156 (6) : 1111-1119.

★
14

DLcoが低値であることは、スパイロメトリーやCTイメージングで評価される気腫性病変と独立して、COPDの病的状態悪化と関連しているかを検討した。COPD Gene研究5年間のCOPDである参加者1,806例のデータが解析された。多変量解析において、%DLcoが10%低下することは、症状・QOL・運動能力・重度増悪発現率と関連していた。%DLcoのみ $\leq 50\%$ ・%FEV₁のみ $\leq 50\%$ ・%DLcoと%FEV₁の両方 $\leq 50\%$ は、reference群 (%DLcoと%FEV₁の両方 $\geq 50\%$)と比較して、有意に悪い病的状態と関連していた (すべてのアウトカムについて $p < 0.05$)。この結果より今後はCOPDの多面的評価に含めるべき検査として考えられよう。



● 薬物治療について

- 15 Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P.
Comparative Effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD : Cohort Study in Real-World Clinical Practice.
Chest. 2020 Apr ; 157 (4) : 846-855.
- 本研究では、リアルワールド臨床現場のセッティングで、LAMA/LABA/ICSトリプルセラピーの有効性と安全性をLAMA/LABA配合薬と比較した。コホートには、6,921例のLAMA/LABA/ICS開始者と、マッチした1,932例のLAMA/LABA/開始者が含まれた。LAMA/LABA開始と比較したLAMA/LABA/ICS開始によるCOPD増悪の補正ハザード比 (HR) は0.97 (95% CI ; 0.87-1.08) であった。血中好酸球数>6%の患者についてはHRは0.66 (95% CI ; 0.46-0.94) であった。前増悪が2回以上の患者についてはHRは0.83 (95% CI ; 0.70-0.98) であった。入院を必要とする重症肺炎の発生率はLAMA/LABA/ICS開始で増加していた (HR1.46、95% CI ; 1.03-2.06)。COPD診療の現場では好酸球増多例と急性増悪2回以上例を除けばLAMA/LABA 2者の方がよいであろう。
- ★ 16 Suissa S, Dell'Aniello S, Gonzalez AV, et al.
Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD.
Eur Respir J. 2020 Feb 20 ; 55 (2) . pii : 1901720.
- COPD患者におけるICSの使用と肺癌発症率との関連を、従来の研究に影響していたバイアスを回避するアプローチを用いて評価した。コホートは58,177例を擁し、63%がICSを使用しており、平均追跡期間5年のうちに954例が肺癌を発症した。ICS不使用と比較して、ICSを使用した場合の肺癌発症の補正ハザード比 (HR) は、0.94 (95% CI ; 0.81-1.07) であった。COPD患者において、ICSの使用は肺癌発症率の減少と関連していなかった。減少すると報告してきた観察研究は、時間関連バイアスおよび喘息患者の混入に影響されていたと考えられる。
- 17 Obeidat M, Faiz A, Li X, et al.
The pharmacogenomics of inhaled corticosteroids and lung function decline in COPD.
Eur Respir J. 2019 Dec 4 ; 54 (6) . pii : 1900521.
- 本研究は、ICS治療に関連したFEV₁の変化に対する遺伝的決定因子を同定することを目的とした。全部で5つの遺伝子座が、 $p < 5 \times 10^{-6}$ のICS交互作用に関する遺伝子型であった。そのうち第7染色体のSNP rs111720447は、交互作用効果の同方向に再現された (発見時 $p=4.8 \times 10^{-6}$ 、再現時 $p=5.9 \times 10^{-5}$)。ENCODEデータによって、グルココルチコイド受容体結合部位はSNP rs111720447近傍に位置することが明らかになった。SNP rs111720447の遺伝子型は、ICS使用患者のFEV₁低下率と有意に関連しており、プラセボ投与の患者のFEV₁低下率とも関連していた。しかし関連は弱く、ICS群とは逆の方向であった。
- 18 Kendzerska T, Aaron SD, To T, et al.
Effectiveness and Safety of Inhaled Corticosteroids in Older Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and/or Asthma. A Population Study.
Ann Am Thorac Soc. 2019 Oct ; 16 (10) : 1252-1262.
- リアルワールドセッティングにおいて、高齢 (66歳以上) の喘息・COPD・両者合併患者に対するICSの有効性と安全性を比較した。有効性に関しては、喘息のみの患者において、ICSは閉塞性肺疾患 (OLD) による入院減少と関連しており (HR0.84、95% CI ; 0.79-0.88)、COPD合併患者ではベネフィットが減少していた。喘息を合併したCOPD患者でも同様の関連 (HR0.88、95% CI ; 0.84-0.92) が認められたが、COPDのみの患者においては、ICS投与は入院にほとんど影響を与えなかった。安全性に関しては、喘息のないCOPD患者において、ICSの投与は、肺炎による入院のわずかなリスク増加と関連していた (HR1.03、95% CI ; 1.00-1.06) が、他の群においては関連していなかった。

● 薬物以外の治療

★
19

Aboumatar H, Naqibuddin M, Chung S, et al.

Effect of a Hospital-Initiated Program Combining Transitional Care and Long-term Self-management Support on Outcomes of Patients Hospitalized With Chronic Obstructive Pulmonary Disease : A Randomized Clinical Trial.

JAMA. 2019 Oct 8 ; 322 (14) : 1371-1380.

COPDで入院した患者およびケアをする家族に対する、移行期ケアおよび長期間セルフマネジメントサポートを併せた入院時開始プログラムが、アウトカムを改善するか検討した。退院後6ヵ月時の患者あたりのCOPD関連急性ケアイベントの平均数は、介入群で1.40 (95% CI ; 1.01-1.79) で、通常ケア群で0.72 (95% CI ; 0.45-0.97) であった (差は0.68、95% CI ; 0.22-1.15、 $p=0.004$)。退院後6ヵ月時の患者のSGRQ総スコアの平均変化は、介入群で2.81、通常ケア群で-2.69であった (補正差5.18、95% CI ; -2.15-12.51、 $p=0.11$)。このような予想外の結果になった理由を発見するためのさらなる研究が必要である。

● 増悪について

20

Stolz D, Papakonstantinou E, Grize L, et al.

Time-course of upper respiratory tract viral infection and COPD exacerbation.

Eur Respir J. 2019 Oct 10 ; 54 (4) . pii : 1900407.

本研究は、ウイルスによる上気道感染 (URTI) とCOPD急性増悪 (AECOPD) との関連を経時的に評価した。1つ以上の呼吸器ウイルスのエビデンスは、安定期 (5.3%) と比較して、URTI発症時 (52.7%) ・URTI10日後 (15.2%) ・AECOPD期間 (38.4%) で有意に高かった ($p < 0.001$)。安定期には、URTI発症時のウイルス感染のある患者は、ウイルス感染のない患者と比較して、増悪の発現率が高いわけではなかった ($p=0.993$)。AECOPD中のウイルス感染の発生率は、URTI関連AECOPDとURTIが関連しないAECOPDで同様であった ($p=0.359$)。URTI関連AECOPDの24%しかURTI発症時とAECOPD増悪時に同じウイルスを有していなかった。URTI発症時のパラインフルエンザ3の検出は、AECOPDのリスク上昇と関連していた ($p=0.003$)。

● 日本の施設からの報告

21

Tanabe N, Sato S, Muro S, et al.

Regional lung deflation with increased airway volume underlies the functional response to bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease.

Physiol Rep. 2019 Dec ; 7 (24) : e14330.

本研究は、上葉および下葉の気道容量増大に伴う肺の収縮が、LAMA治療に対して異なる生理学的反応を示すかを検討した。LAMA治療は、FEV₁と右上葉・中葉・下葉および左上葉・下葉すべてのAWV% (気道の肺容積に対する比) を有意に増加させた。右上葉および左上葉ではなく、右下葉および左下葉におけるAWV%の増加が、FEV₁の増加と相関していた。多変量解析によって、右下葉のAWV%の増加は、治療後の右下葉の総気道数の変化と独立して、FEV₁の増加と関連していることが明らかになった。(京都大学)

22

Yoshimatsu Y, Tobino K, Sueyasu T, et al.

Repetitive Saliva Swallowing Test Predicts COPD Exacerbation.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019 Dec 4 ; 14 : 2777-2785.

COPD増悪の予測因子としての唾液嚥下反復テスト (RSST) の有用性を評価するため、およびその最良のカットオフ値を決定するためにprospective試験を行った。追跡期間 (1年間) 中、28例が1回以上の増悪を経験し (E群)、42例は増悪を経験しなかった (non-E群)。過去の増悪経験およびRSSTの結果以外に、群間に有意な違いは認められなかった。Non-E群と比較して、E群のRSST中の嚥下回数は有意に低値であった。カットオフ値は5が最も効果が高かった。RSST値>5の症例では、初回増悪までの期間が有意に長かった。(飯塚病院)



Kubo H, Asai K, Kojima K, et al.

Exercise Ameliorates Emphysema Of Cigarette Smoke-Induced COPD In Mice Through The Exercise-Irisin-Nrf2 Axis.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019 Nov 14 ; 14 : 2507-2516.

★
23

本研究では、マウスを用いて、運動-アイリシン-Nrf2軸の気腫性病変抑制効果を検討した。対照および喫煙のみ群と比較して、運動+喫煙群で、血中アイリシン濃度および肺ホモジネートにおけるNrf2・HO-1（ヘムオキシゲナーゼ-1）発現レベルが有意に上昇していた。喫煙のみ群と比較して、運動+喫煙群においては、BALF中の好中球の割合が有意に低値であった。喫煙のみ群と比較して、運動+喫煙群においては、MLI（平均肺胞径）とdestructive indexも有意に小さかった。運動中に筋肉から分泌されるアイリシンは、Nrf2およびHO-1を介して酸化ストレスに対する防御的效果を発揮し、タバコ煙誘発COPDの気腫性病変を改善させると示唆される。（大阪市立大学）

Sato K, Inoue S, Igarashi A, et al.

Effect of Iron Deficiency on a Murine Model of Smoke-Induced Emphysema.

Am J Respir Cell Mol Biol. 2020 May ; 62 (5) : 588-597.

★
24

本研究は、鉄欠乏が喫煙感受性に影響するメカニズムを解明することを目的とした。2週間タバコ煙に曝露されたマウスにおいては、通常食マウスと比較して、鉄欠乏食マウスではBAL液の肺胞マクロファージの濃度が有意に上昇していた。BAL液中のIL-6および単球走化性タンパク質-1のレベルが、鉄欠乏食マウスではベースラインから有意に上昇していたが、通常食マウスでは変化は認められなかった。8週間タバコ煙に曝露されたマウスにおいては、通常食マウスと比較して、鉄欠乏食マウスの肺では、平均肺胞径・全肺気量・機能的残気量が有意に増大していた。鉄欠乏はタバコ煙誘発肺炎を増幅させ、COPD発症を促進していると示唆される。（山形大学）

Tatsuta M, Kan-O K, Ishii Y, et al.

Effects of cigarette smoke on barrier function and tight junction proteins in the bronchial epithelium : protective role of cathelicidin LL-37.

Respir Res. 2019 Nov 9 ; 20 (1) : 251.

★
25

本研究では、気道上皮のバリア機能および多様な密着結合（tight junction : TJ）・接着結合（adherens junction : AJ）蛋白の発現に対するタバコ煙の影響を評価した。またグルココルチコステロイド（GCSs）・LABA・ヒトカテリシジンLL-37による治療が、タバコ煙抽出液（CSE）によるバリア機能障害を防御可能か調査した。バリア機能は経上皮電気抵抗（TEER）測定で評価した。CSEは濃度依存性にTEERを減少させ、浸透性を増加させた。GCS治療はCSEによるTEER減少を部分的に回復させたが、LABA治療は効果が認められなかった。LL-37は、CSEによるTEER減少を妨害し、オクルディンおよびZO-1の破壊を抑制した。LL-37はまた、オクルディン遺伝子および蛋白発現レベルのCSEによる低下も抑制した。（九州大学）

Anabuki K, Miyamoto S, Akita S, et al.

Sex-specific differences in the association between birth weight and lung volume in Japanese young adults.

Respir Investig. 2019 Nov ; 57 (6) : 598-604.

26

本研究では、日本人において、出生時体重と成人時肺容量との関連を性別特異的に評価した。91名の男子学生と102名の女子学生を評価した。平均年齢は23.3歳であった。出生時体重は%FVCと有意に相関していた（rs=0.17、p=0.018）。が、FEV₁/FVC比とは相関が認められなかった。性別特異的解析によって、男子では出生時体重と%FVCが有意に相関している（rs=0.22、p=0.041）が、女子では相関が認められないことが明らかになった。3歳時の体重も男子においてのみ有意に%FVCと相関していた（rs=0.32、p=0.021）。（高知大学）。