

加齢と肺線維化

Aging and pulmonary fibrosis

徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野

岡崎 弘泰 *Hiroyasu Okazaki*

徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野教授/科長

西岡 安彦 *Yasuhiko Nishioka*

Key words

細胞老化, テロメア, 酸化ストレス, 小胞体ストレス, オートファジー

Summary

加齢に伴う内的・外的要因の蓄積が肺線維化においても誘因になることが、種々の報告により明らかになってきている。外的要因では、喫煙をはじめとする粉塵吸入から、繰り返すウイルス感染などが慢性炎症を惹起しうる。内的要因では、サーファクタントプロテインやテロメラーゼなどの遺伝子異常やDNAのメチル化などのエ

ピジネティックな変化により、肺胞上皮細胞数の低下とアポトーシスの増加をきたし、また細胞老化、酸化ストレス、オートファジーの低下も線維化進行に寄与している。その他、Wnt/ β cateninシグナルの活性化やfibrocyteの増加なども線維芽細胞の活性化に関与していると考えられる。

はじめに

加齢に伴い高血圧、糖尿病、動脈硬化などの生活習慣病が増加し、それらが虚血性心疾患、脳卒中などのリスク因子となることは臨床的に広く知られている。呼吸器においても加齢に伴い増加してくる疾患として肺炎、肺癌、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)などが代表格として知られているが、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)を含めた慢性線維性間質性肺炎なども増加してくる(図1)¹⁾。北海道に

おけるレトロスペクティブなコホート研究ではIPF発症の平均年齢は70.0±9.0歳であり、他国に比べても大きく異なる²⁾。加齢に伴うIPFの病態に寄与しうるものとして喫煙・粉塵吸入などの外的要因以外に加齢そのものが引き起こす内的な要因が様々に示唆されている。本稿では、これら加齢が引き起こし得る内的・外的要因とその作用機序(図2)¹⁾についてこれまでの知見を整理し、加齢における肺線維化メカニズムについて考察したい。

I 外的要因

喫煙や職業病として粉塵吸入などの外的要因による慢性的な肺胞上皮傷害が肺線維症のトリガーとして注目されている³⁾。これらの慢性刺激から肺線維症に至る経路はいまだ十分には解明されていないが、肺胞上皮傷害からの修復過程における異常、すなわち「異常修復」が肺線維症の主病態と考えられているのが現状である。一方で喫煙は、次項の内的要因で述べる酸化ストレス(reactive oxygen species; ROS)、小胞体(endoplasmic reticulum; ER)ス