

COPD とオートファジー

Autophagy in COPD

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野講師 石井 健男 *Takeo Ishii*

Key words

喫煙, 老化, 選択的オートファジー, 線毛短縮, 筋萎縮, 呼吸器感染症

Summary

オートファジーは、細胞死、免疫、炎症、老化を含む種々のプロセスに関与すると考えられ、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の病態への関与も報告されている。初期には、「タバコ煙の酸化ストレスによりオートファジーが亢進し肺気腫を形成」、逆に「喫煙に対するオートファジーの機能が不十分なため老化が促進し COPD の病態を形成」との2説が報告された。直近では、PINK1 を介する

選択的オートファジーの COPD 病態への関与、オートファジーによる気道上皮の線毛の短縮および機能不全を介した COPD 病態形成メカニズムが提唱されている。気流閉塞以外の COPD フェノタイプ、筋萎縮や呼吸器感染症へのオートファジーの関与も推測されている。ヒトの肺における COPD 病態形成へのオートファジーの関与の正確な評価方法の開発が、今後の課題である。

はじめに

オートファジーは、細胞の自己成分をリソソームに運び込み分解する作用で、ユビキチン・プロテアソーム系と並ぶ細胞内のタンパク質分解系であり、細胞内タンパクの効率よいリサイクルシステムと考えられていた¹⁾。ヒトを含む哺乳類などにおいては、細胞死、免疫、炎症、老化を含む種々のプロセスに関与するとも考えられている。パーキンソン病、クローン病、糖尿病、癌など、複数の臓器にまたがる種々の疾患の病態にも関与すると目さ

れ、肺においても慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) や肺高血圧症、急性肺障害、呼吸器感染症などの病態に関与するものと推測されている²⁾。本稿では、COPD 病態へのオートファジー、特にマクロオートファジーの関与についての研究の変遷、最新の研究および今後の方向性について、私見を交えつつ記載したい。

I オートファジー、アポトーシスと COPD

喫煙刺激下において気道および肺胞上皮細胞などの恒常性を保つうえで、オートファジーが重要な役割を果たす可能性がある。オートファジーの機能が不十分であれば、タバコの酸化ストレスなどによる変性タンパクの分解処理が進まず、早期老化などを経て肺組織の構造および機能の破綻につながる可能性が想定される。老化の COPD 病態形成への関与は、われわれを含めて複数のグループが提唱しており^{3,4)}、