

第5回杏林医学会研究奨励賞を受賞して

中 村 益 夫

杏林大学医学部第一内科学（呼吸器内科）

この度、荣誉ある杏林医学会研究奨励賞を賜りましたことを大変光栄に思います。ご選考頂きました選考委員の諸先生方、杏林医学会の諸先生方、論文作成におきましてもご指導いただきました滝澤始教授、ならびにご助力頂きました和田裕雄講師、三倉真一郎先生、檜垣学先生、本多絃二郎先生に厚く御礼を申し上げます。

今回の杏林医学会研究奨励賞の受賞対象論文は、Clarithromycin ameliorates pulmonary inflammation induced by short term cigarette smoke exposure in mice. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, Volume 35, Issue null, Pages 60-66, 2015¹⁾ になります。

受賞対象内容は喫煙暴露モデルマウスにおけるクラリスロマイシンの抗炎症作用です。喫煙暴露は慢性閉塞性肺疾患 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) の発症・進行、喘息の難治化に関与することが知られております^{2,3)}。私達は短期喫煙暴露による肺障害マウスのモデル（喫煙暴露マウスモデル）を作成し、喫煙による気道炎症のメカニズムを解析してきました⁴⁻⁶⁾。マクロライド系抗菌薬はCOPDの急性増悪の頻度や治療期間を減少させることが報告され⁷⁾、びまん性汎細気管支炎（diffuse panbronchiolitis: DPB）の治療にも使用されます⁸⁻¹³⁾。そこで、本研究では野生型（Wild-Type: WT）マウスを用いて喫煙による気道炎症病態におけるクラリスロマイシンの効果を検討しました。

WTマウスを8日間喫煙暴露させたクラリスロマイシン投与群、非投与群に分け、環境曝露群にクラリスロマイシン投与群、非投与群に分けた4群を作成しました。上記マウスから気管支肺胞洗浄液（Bronchoalveolar Lavage Fluid: BALF）および肺組織を採取し、BALF中の細胞数とその分画、肺組織内の炎症性分子のmRNA発現量の定量、炎症細胞浸潤の組織学的検討を行いました。

8日間喫煙暴露させた群は環境曝露群と比較し肺への好

中球遊走、KC、GM-CSF、MMP-9、IL-17のmRNA量は有意に高値でありました（ $p < 0.05$ ）。8日間喫煙曝露させた群においてクラリスロマイシン投与群では非投与群と比較し有意に肺胞への好中球遊走、KC、GM-CSF、MMP-9、IL-17のmRNA量は少なかったです（ $p < 0.05$ ）。組織学的染色では喫煙曝露群においてクラリスロマイシン投与群では非投与群と比較し有意に肺胞への好中球遊走は少なかったです（ $p < 0.05$ ）。

タバコ煙曝露により、好中球性気道炎症とそれに関連するKCなどのサイトカイン・ケモカインの発現が誘導されました。抗炎症作用を示すことが知られているクラリスロマイシンは喫煙曝露炎症においても有効でありました。そのメカニズムにIL-17が関与することが示唆されました。今後更なる検討を行い、クラリスロマイシンの喫煙曝露炎症の抑制の役割、サイトカイン・ケモカインの発現の誘導における役割を明らかにしたいと考えております。

【引用文献】

- 1) Nakamura M, Wada H, and Takizawa H: Clarithromycin ameliorates pulmonary inflammation induced by short term cigarette smoke exposure in mice. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, Volume 35, Issue null, Pages 60-66.
- 2) Doll R, Peto R, Boreham J, and Sutherland I: Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 328: 1519, 2004.
- 3) Barnes PJ: Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 343: 269-280, 2000.
- 4) Nakamaru Y, Vuppasetty C, Wada H, Milne JC, Ito M, Rossios C, Elliot M, Hogg J, Kharitonov S, Goto H, Bemis JE, Elliott P, Barnes PJ, and Ito K: A protein deacetylase SIRT1 is a negative regulator of metalloproteinase-9. *FASEB J* 23: 2810-2819, 2009.
- 5) Mikura S, Wada H, Higaki M, Yasutake T, Ishii H, Kamiya S, and Goto H: Erythromycin prevents the pulmonary inflammation induced by exposure to cigarette smoke. *Transl Res* 158: 30-37, 2011.
- 6) Higaki M, Wada H, Higaki M, Yasutake T, Mikura S, Ishii H,

- Kamiya S, Goto H, and Takizawa H: Interleukin-10 modulates pulmonary neutrophilic inflammation induced by cigarette smoke exposure. *Journal Experimental Lung Research*; 41(10): 525-34, 2015.
- 7) Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA: Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*, 178: 1139-47, 2008.
 - 8) 本間日臣. びまん性汎細気管支炎. *日本胸部疾患学会雑誌* 13: 383-393, 1975.
 - 9) 山本雅彦, 近藤有好, 田村昌士, 泉孝英, 伊奈康孝, 野田正治. びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシンおよびニューキノロン系薬剤の長期投与の検討—全国集計の検討—. *日胸疾会誌*, 28: 1305-1313, 1990.
 - 10) Ichikawa Y, Ninomiya H, Koga H: Erythromycin reduces neutrophils and neutrophil-derived elastolytic-like activity in the lower respiratory tract of bronchiolitis patients. *Am Rev Respir Dis*, 146: 196-203, 1992.
 - 11) 山本正彦. DPBに対するエリスロマイシンの治療効果—二重盲検による検討—厚生省特定疾患「びまん性疾患」調査研究班. 平成2年度研究報告書, 18-20, 1991.
 - 12) 工藤翔二. びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究—4年間の治療成績—. *日本胸部疾患学会雑誌*, 25: 632-642, 1987.
 - 13) Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med*, 157: 1829-32, 1998.