



令和4年3月24日

報道機関 各位

国立大学法人 熊本大学

抗糖尿病薬メトホルミンの新作用(第2報)！ -気道病変/気腫病変混合型 COPD の病態進行を抑制する-

【ポイント】

- ・ 慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、世界の死亡原因第3位の難治性の呼吸器疾患であり、病型分類(気道病変優位型、気腫病変優位型、混合型)に基づいた根治療法の開発が求められている。
- ・ 本研究では、安くて、古くから安全に使用されてきた抗糖尿病薬メトホルミンが、気道病変/気腫病変混合型 COPD のモデルマウスの肺の病態の進行を抑制することを発見した。
- ・ モデルマウス・モデル気道上皮細胞の詳細な解析の結果、メトホルミンは、AMPK 活性化を介して、気道上皮細胞の上皮型 Na チャネル (ENaC) の活性を抑制するとともに、好中球の浸潤やマクロファージ機能を抑制することで、治療効果を発揮することを見出した。
- ・ メトホルミンは、糖尿病の治療薬として頻用されているが、最近、本学は、非糖尿病型の慢性腎臓病のモデルマウス(アルポート症候群)に対しても効果を発揮することを明らかにしてきており、メトホルミンが、多くの難治性疾患に対して、安価で、有望な薬として期待されるものであることが示された。

【概要】

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、慢性の咳、痰(たん)、階段の上下りの疲れなど日常生活の中での呼吸困難(息切れ等)を特徴とする疾患です。日本人の40歳以上のCOPD患者数は530万人(推定)にものぼり、また、全世界におけるCOPDによる死者は、現在までに300万人を超えています(世界の死因順位第3位)。我が国においては、COPDの病型として、肺気腫症状が優位となる気腫優位型COPDの患者が多く認められますが、近年、欧米や肥満を伴うCOPD患者に多い、気道病変優位型、および、気道病変/気腫病変混合型COPDの増加が問題となっています。

今回、大学院生命科学附属グローバル天然物科学研究センターの首藤剛准教授、および、大学院薬学教育部博士課程4年の中嶋竜之介氏らは、抗糖尿病薬メトホルミンが、気道病変/気腫病変混合型 COPD の病態を模擬するモデルマウス(β ENaC-Tg マウス)において、気道上皮細胞の AMPK^{※1} の活性化を介して、COPD 増悪因子である上皮型ナトリウムチャンネル(ENaC)の活性を抑制し、肺気腫と呼吸機能 (FEV_{0.1}/FVC) を改善させることを明らかにしました。また、メトホルミンは、肺組織におけるプロテアーゼ (MMP9, MMP12) の発現や免疫細胞の遊走に関与する複数のサイトカインを抑制することで、COPD 病態の増悪に関わる好中球の浸潤やマクロファージ機能を抑制することを見出しました。

近年、COPD は、単独での肺疾患のみならず、合併症の有無により病態が増悪することが問題となっています。COPD 合併症として特に問題となるのは、糖尿病、肥満、肺がんなどの疾患などであり、一方、メトホルミンは、これらの疾患に対しての直接的な抑制作用も期待されています。これらの背景から、多くの人々に対して使用実績のある安価な治療薬メトホルミンは、現在、世界中で問題となっている気道病変/気腫病変混合型 COPD 患者の包括的な治療に役立つ可能性があります。本研究の成果は、薬理学の分野で定評のある国際学術誌「Journal of Pharmacological Sciences」に令和4年3月23日にオンライン公開されました。

【研究の背景】

COPD は、その発症機序の複雑さ故に、未だに根治療法がない難治性呼吸器疾患であり、新規治療薬の開発が望まれています。そのような中、COPD と同じ閉塞性肺疾患に分類される嚢胞性線維症 (CF: Cystic Fibrosis) において、肺疾患の増悪因子である上皮型ナトリウムチャンネル(ENaC)が注目されています。興味深いことに、肺において ENaC の発現量や機能が過剰になると、COPD や CF のような肺疾患が起こります。また、重症 COPD 患者の肺組織では、ENaC が過剰に発現しているなどの報告があります。したがって、ENaC は COPD 病態の発症に重要な分子であると考えられますが、ENaC を標的とした有望な COPD 治療薬は、未だ発見されていません。

メトホルミンは、2 型糖尿病の治療薬の一つで、安価で安全性が高く、これまで多くの人々に投与されてきた実績があります。メトホルミンの作用点は、2 型糖尿病患者で問題となるインスリン抵抗性(血糖値を下げるホルモン、インスリンの効き目が低下することで、高血糖となり糖尿病を発症する)を改善することによると考えられています。興味深いことに、メトホルミンは、その作用機序から、さまざまな疾患(糖尿病、肥満、肺がんなど)に対して保護的に働くことも知られていました。しかしながら、近年、患者数が増えてきている慢性炎症や肺気腫を伴う気道病変/気腫病変混合型 COPD に対しても、メトホルミンが保護的な効果を発揮するかについては不明でした。

【研究の内容】

以前、首藤教授らは、線虫による健康寿命の解析を行った際に、メトホルミンによって健康長寿の線虫集団が劇的に増加したことを見出しています。今回は、気道病変/気腫病変混合型 COPD のモデルとして、独自に開発したモデルマウス(β ENaC-T マウス)およびモデル気道上皮細胞(β/γ ENaC-16HBE)を選択し、メトホルミンが、病態増悪因子である ENaC の活性を抑制できるか否かについて検討しました。その結果、メトホルミンは、モデルマウスおよびモデル細胞の両方で、標的因子 AMPK を活性化し、ENaC を抑制することがわかりました(図1)。

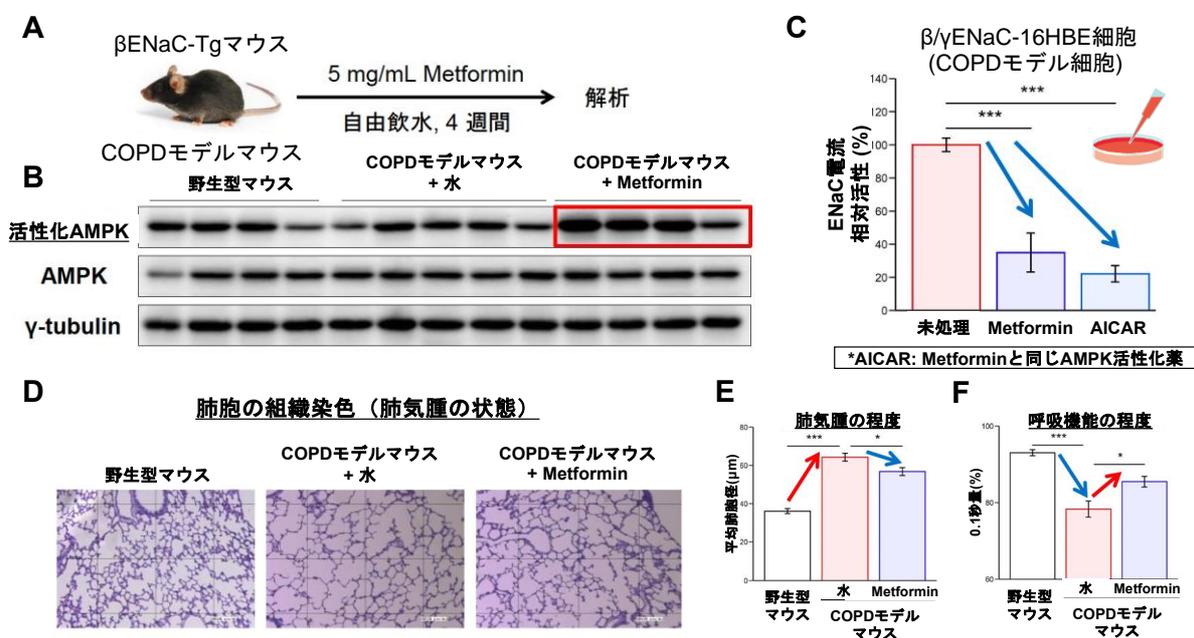


図1 メトホルミンは COPD モデルマウスおよびモデル気道上皮細胞の AMPK を活性化し、ENaC の活性を低下させることで、肺気腫や呼吸機能を改善する (Journal of Pharmacological Sciences より一部改変)

次に、首藤准教授らは、モデルマウスへのメトホルミンの投与が COPD に対して治療効果を発揮するか否かについて検討したところ、COPD モデルマウスの肺気腫と呼吸機能の指標である 0.1 秒率^{*2} (FEV0.1/FVC) を改善させることを明らかにしました。このとき、興味深いことに、メトホルミンは、肺組織におけるプロテアーゼ^{*3} (MMP9, MMP12) の発現や免疫細胞の遊走に關与する複数のサイトカインを抑制することで、COPD 病態の増悪に關わる好中球の浸潤やマクロファージ機能を抑制することを見出しました(図2、図3)。

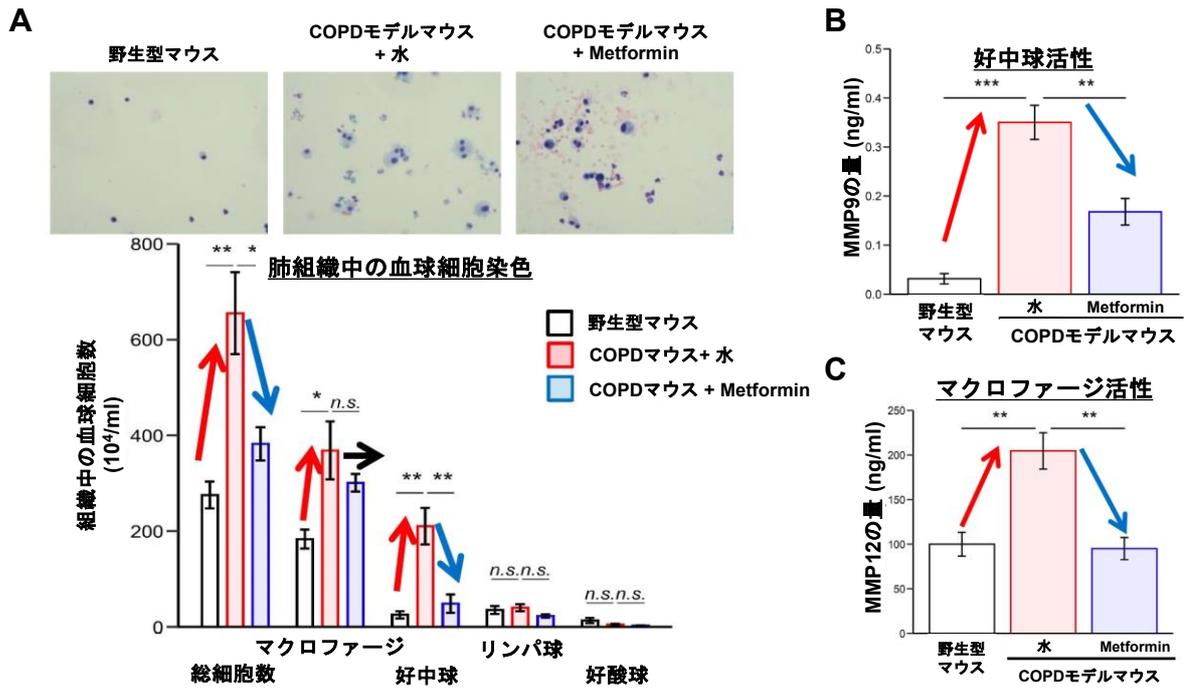


図2 メトホルミンは、肺組織におけるプロテアーゼ (MMP9, MMP12) の発現を抑制することで、COPD 病態の増悪に関わる好中球の浸潤・機能やマクロファージ機能を抑制する (Journal of Pharmacological Sciences より一部改変)

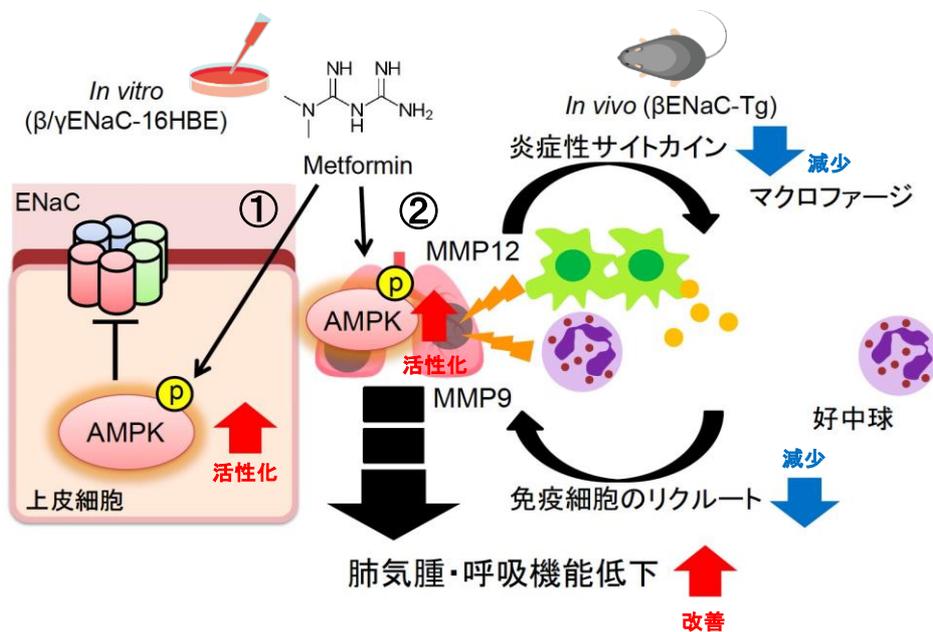


図3 メトホルミンによる気道病変/気腫病変混合型 COPD 肺病態の改善機構

①メトホルミンは、COPD モデルマウス肺組織の AMPK の活性化を介して、ENaC 活性を抑制し、肺気腫と呼吸機能 (FEV0.1/FVC) を改善させる。

②メトホルミンは、肺組織におけるプロテアーゼ (MMP9, MMP12) の発現や免疫細胞の遊走に関する複数のサイトカインを抑制し、好中球の浸潤やマクロファージ機能を抑制する。

本研究は、多くの人々に対して使用実績があり、安価な糖尿病治療薬であるメトホルミンが、気道病変/気腫病変混合型 COPD モデルの肺の病態の進行を止める可能性があることを提起する報告です。今回研究に用いたメトホルミンの1日投与量は、ヒトの最大投与量以下の用量であり、また、投与期間4週間のうち、マウスの体重、摂餌量、飲水量、随時血糖への悪影響はありませんでした(図4)。

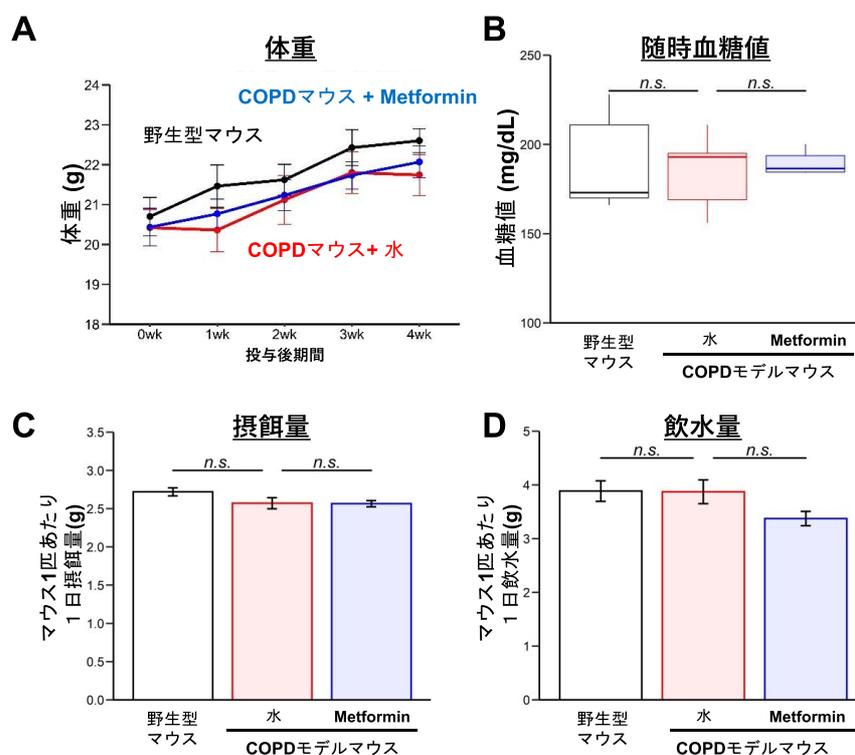


図4 メトホルミンの4週間投与は、COPD モデルマウスに対して悪影響を与えず、安全に使用できる(Journal of Pharmacological Sciences より一部改変)

近年、COPD は、合併症の有無により病態が増悪することが問題となっています。COPD 合併症として特に問題となるのは、糖尿病、肥満、肺がんなどの疾患などであり、一方、メトホルミンは、これらの疾患に対しての直接的な抑制作用も期待されています。これらのことから、多くの人々に対して使用実績のある安価な治療薬メトホルミンは、現在、世界中で問題となっている気道病変/気腫病変混合型 COPD 患者に包括的な治療効果を発揮することを示す重要な報告であると思われます。

本研究は、文部科学省科研費 (JP17H03570)、学術振興会特別研究員補助金 (JP17J11629、JP21J15326)、JSPS Program on Strategic Young Researcher Overseas Visits Program for Accelerating Brain Circulation (S2510)、熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラムの支援を受けて行われました。

【用語解説】

※1 AMPK: AMP-activated protein kinase の略で、和名は、AMP 活性化プロテインキナーゼ。AMPK は、『代謝のマスターレギュレーターまたはマスタースイッチ』と呼ばれることもあり、生物間で高度に保存されています。その活性化により、線虫を含むさまざまな種で健康寿命の延伸作用に寄与することが知られています。メトホルミンは、この分子の活性化を作用機序の一つとしています。

※2 0.1 秒率: ヒトにおける1秒率に相当するもので、肺機能の指標の一つ。マウスの場合に汎用される指標で、人工的に空気を肺に送り込んだ空気量(これを強制肺活量といいます)に対し、最初の0.1秒間で吐き出した量(0.11秒量)の割合を示したものです。

※3 プロテアーゼ: タンパク質分解酵素のこと。生体内には、さまざまなプロテアーゼが存在し、多くの生命現象に関わっている。本研究で明らかにした、好中球やマクロファージなどから産生される MMP プロテアーゼは、炎症反応を増強することから、炎症性疾患の増悪度を反映する指標となる。

【論文名】

Metformin suppresses epithelial sodium channel hyperactivation and its associated phenotypes in a mouse model of obstructive lung diseases

【著者名・所属】

Ryunosuke Nakashima, Hirofumi Nohara, Noriki Takahashia, Aoi Nasua, Megumi Hayashi, Tomoki Kishimoto, Shunsuke Kamei, Haruka Fujikawa, Kasumi Maruta, Taisei Kawakamia, Yuka Eto, Keiko Ueno-Shuto, Mary Ann Suico, Hirofumi Kai, Tsuyoshi Shuto* (*責任著者)

【掲載雑誌】

Journal of Pharmacological Sciences

【doi】

<https://doi.org/10.1016/j.jpshs.2022.03.002>

【URL】

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1347861322000226?via%3Dihub>

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部附属

グローバル天然物科学研究センター

大学院薬学教育部 遺伝子機能応用学研究室

担当: 首藤剛 (准教授)

電話: 096-371-4407

e-mail: tshuto@gpo.kumamoto-u.ac.jp