

喫煙による慢性閉塞性呼吸器疾患発症に関する分子疫学的研究

●東 純一¹⁾ ◆川瀬一郎²⁾ ◆藤尾 慈¹⁾ ◆吉田光宏²⁾

1) 大阪大学大学院薬学研究科 2) 大阪大学大学院医学系研究科

＜研究の目的と進め方＞

慢性閉塞性呼吸器疾患(COPD)の予防に禁煙が重要であることに疑いの余地はない。興味深いことに、COPDはすべての喫煙者に発症するわけではなく、その発症は、喫煙本数に加え喫煙者の遺伝的背景に規定される。本研究の目的および進め方を以下に記す。

- 1) COPD発症に関する喫煙感受性を検討するためのゲノム疫学的研究：離島における健康診断のデータとこれまで集積したゲノムDNAの多型判定の相関の検討を行う。
- 2) 禁煙指導を行なうための遺伝子多型と喫煙行動に関するゲノム臨床薬理学的研究：ある事業所における健診、および禁煙相談外来の協力を得て詳細な喫煙習慣情報と遺伝子多型の相関の検討を行う。

＜研究開始時の研究計画＞

1) 離島の健康診断において、喫煙者および受動喫煙者に対し、呼吸機能検査を行い、COPD患者を抽出する。COPD症例とCOPDに罹患していない喫煙者との両群間で、遺伝子多型判定を行うことにより、COPD発症に関する喫煙感受性遺伝子多型を明らかにする。

また、抽出されてきた遺伝子多型の生物学的意義を明らかにするため、in vitro、in vivoでの喫煙による細胞傷害モデルを作製する。

2) 事業所の健診および禁煙外来で喫煙者に問診を行い、ニコチン依存、あるいは、禁煙時に生じるニコチン離脱症状を評価する。また、喫煙者から採血を行い、喫煙に関連した遺伝子について多型を判定し、遺伝子多型と喫煙行動の相関を検討する。

＜研究期間の成果＞

1) 離島における喫煙とCOPD発症に関する分子疫学について、期間内に健診票からのデータ収集を終える予定であったが、当該離島の行政機構再編問題のため進行が予定より遅れた。しかし、現在までに離島において、293名に対し呼吸機能検査を施行し、57名のCOPDと診断される患者を同定した。

この研究に並行して、培養細胞（血管内皮細胞および肺胞上皮細胞）を用いて、喫煙による細胞傷害を検討しうる系を確立した^{1,2}。

2) に関しては以下の成果を得た：喫煙習慣とニコチン代謝酵素CYP2A6の遺伝子多型の相関として

i) 野生型CYP2A6を有する被験者と活性低下を示す多型を有する被験者とを比較したところ、

活性が高い多型を有する群において1日の喫煙本数が多い傾向にあることが明らかになった。さらに詳細な検討として、1日のニコ

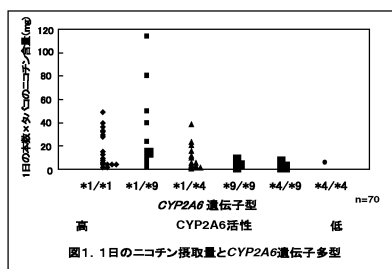


図1. 1日のニコチン摂取量とCYP2A6遺伝子多型

チン摂取量と多型の相関を検討したところ、高活性群において1日のニコチン摂取量が多いことが示された(図1)。

ii) i)の結果は、ニコチン代謝活性が喫煙の習慣性すなわちニコチン依存性と相関する可能性を示唆する。そこで、ニコチン依存の正確な指標として、起床後に1本目のタバコを喫煙するまでの時間を調査し、多型との相関を検討した。その結果、CYP2A6高活性群に

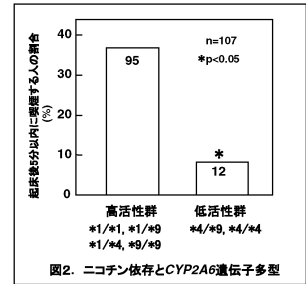


図2. ニコチン依存とCYP2A6遺伝子多型

において、ニコチン依存性が強いことが明らかになった(図2)。以上の結果から、ニコチンへの曝露が、中枢神経系におけるニコチン受容体動態に影響を与え、ニコチン依存を増強するものと考えられる³。

特記すべきことは、事業所の健診および禁煙外来で喫煙者を対象として得られた、上記の相関は、離島における健康診断受診者を対象としても再見されたことにある(manuscript in preparation)。二つの独立した群で同じ結果が得られたことは、上記の発見の普遍性を示すと考えている。

＜国内外での成果の位置づけ＞

これまで、ニコチン代謝に関するゲノム薬理学的研究は、喫煙本数とCYP2A6遺伝子多型の関連に焦点が絞られていた。本研究は、ニコチン依存という観点から、ゲノム薬理学的アプローチを行ったという点でユニークである。

＜達成できなかったこと、予想外の困難、その理由＞

平成16年度は、様々な自治体の合併が相次いだ。本研究が対象とした離島もその影響を受け、健診項目として呼吸機能検査を導入することについて、計画遂行が遅れた。

＜今後の課題＞

今後、COPD症例をさらに収集する必要がある。

＜研究期間の全成果公表リスト＞

論文/プロシーディング

1. Hoshino S. et al. Cigarette smoke extract induces endothelial cell injury via JNK pathway (2005) Biochem Biophys Res Commun. 329 58-63
2. Kida H. et al. Protective effect of IL-6 on alveolar epithelial cell death induced hydrogen peroxide (2005) Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 288 L342-L348
3. Kubota T. et al. CYP2A6 polymorphisms are associated with nicotine dependence and influence withdrawal symptoms in smoking cessation (2006) Pharmacogenomics J. in press