

チーム医療による慢性閉塞性肺疾患患者の 禁煙治療管理プログラムの構築

バレニクリン禁煙治療チーム（課題番号 157007）

研究期間：平成 27 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日

研究代表者：片岡泰文 研究員：首藤英樹、冨永宏治、右田啓介

【成果報告】

＜背景および目的＞

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease: COPD）は、進行性の気流制限を主徴とする疾患である。本邦のNICE study（Nippon COPD Epidemiology study）によると40歳以上のCOPD有病率は8.6%（男性：16.4%、女性：5.0%）、潜在患者数は530万人以上と推測されている。COPD患者では、有害微粒子により活性化された肺マクロファージが炎症性サイトカイン／ケモカインを放出し、咳や痰および呼吸困難などの肺症状を起こす。慢性期では炎症症状は肺から全身に広がり、心・血管疾患、糖尿病、骨粗鬆症、消化器疾患などの全身合併症を誘発する。COPDによる障害は末梢臓器に留まらず、抑うつ・錯乱などの情動障害や認知機能障害などの中枢合併症も発症する。この合併症は血液中酸素分圧に依存しないことから、COPDの未解決な課題として取り残されている。COPDの最大の危険因子はタバコ煙であり、その発症予防、進行抑制のためにはタバコ煙の曝露からの回避が最も重要である。禁煙はCOPD治療において最も効果的で経済的な方法である。従来の禁煙薬物治療法は、ニコチン代替療法であり、喫煙に代わってニコチンを補充することにより、禁煙に伴う離脱症状を緩和してニコチン依存症からの離脱を目指してきた。しかし、ニコチンによる心筋梗塞、狭心症、虚血性心疾患などが誘発・悪化する恐れがあり、その適応の問題点が指摘されている。一方、バレニクリンは2008年に承認された経口禁煙補助薬であり、本薬物による禁煙治療が近年増加している（国内累積使用者約85万人／最近3年間）。バレニクリンは、 $\alpha 4\beta 2$ nAChR部分作動薬、 $\alpha 7$ nAChR完全作動薬であり、ニコチン代替療法よりも禁煙成功率が高く、ニコチンを含まないため一部の心疾患患者にも使用可能である。このようにバ

レニクリンは画期的で有効性かつ安全性も高い医薬品である。しかし、バレニクリンは嘔気、便秘などの消化器症状、不眠、悪夢、気分変動、意識障害、自殺企図などの精神神経症状、筋痛、胸痛などの疼痛症状といった軽度から重度の副作用を発現する。さらに重篤な心血管系副作用発現の危険性も指摘されている。そこで本研究では、COPD病態下におけるバレニクリンの有効性および安全性について検討した。

＜方法＞

- ①末梢血管障害型COPDモデルマウスの作製：8週齢のApoE KOマウスを用いて、PBSに溶解したporcine pancreatic elastase (PPE) 2Uを気管内に噴霧し、COPDモデルを作製した。高脂肪食を負荷したこのモデルマウスにバレニクリン（0.5mg/kg/day）を3週間皮下投与し、動脈硬化巣の形成と肺胞の拡大をそれぞれoil red-O染色およびH&E染色で評価した。
- ②COPDモデルマウスを用いた脳微小血管機能評価：7週齢のC57BL/6マウスに0.3Uもしくは3Uのpancreatic elastase (PPE) を気道噴霧しCOPDモデルマウスを作製した。COPD病態は、Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) 中への血球細胞の浸潤数および肺胞径を指標として評価した。PPE噴霧後21日目のマウスにおいて、著明な肺胞径の拡大および血球細胞のBALF中への浸潤が認められたことから、21日目のマウスをCOPDモデルとして使用した。COPDマウスにおける脳微小血管の機能変化は、血液脳関門（BBB）機能変化を指標とした。BBB機能は、sodium fluorescein (Na-F) およびEBA (Evans blue albumin) の脳内移行量を測定することにより評価した。

③疼痛モデルマウス作製および疼痛評価：疼痛モデルマウスは、左側の坐骨神経の1/2～1/3を8-0ナイロン糸で結紮して作製した。疼痛は、von Freyフィラメントを後肢足底部に押し当て、逃避行動をスコア化して評価した。

<結果・考察>

①COPD病態下におけるバレニクリンの心血管に対する作用：ApoE KO マウスにPPE 2Uを投与したCOPD病態マウスに、バレニクリンを投与したところ、動脈硬化巣の形成が軽微に増加した。COPD病態マウスでは対照群と比較して、肺胞径が有意に拡大した。興味深いことに、バレニクリン投与により肺胞径の拡大は有意に抑制された。一方、バレニクリンは、ApoE KOマウスにおいて動脈硬化巣の形成を増悪させた。しかし、PPE誘発COPD病態下では、動脈硬化巣形成が軽微に促進されたが、有意な差は認められなかった。また、肺組織において、PPE噴霧により、肺胞径が有意に拡大した。しかし、バレニクリンはPPE誘発による肺胞径の拡大を著明に抑制した。これは、バレニクリンが肺保護作用を有する可能性を示唆している。以上、バレニクリンは心血管イベントの発症リスクを上

昇させる一方で、COPD病態下ではバレニクリンは禁煙補助薬としてだけでなく、肺保護作用も併せ持つ可能性が示唆された。今後、「動脈硬化巣増悪作用」と「COPD病態下の肺保護作用」の相違を明らかにし、バレニクリンによるCOPDの新規治療効果を検証することが重要である。

②COPD病態下における脳微小血管機能の変化とバレニクリンの作用：3 UのPPEを噴霧したところ、マウスの肺胞径は著明に増大し、血液中酸素飽和度も減少した (Fig. 1)。COPDマウスにおいて、Na-FおよびEBAの脳内移行量は対照群と比較して増加した (Fig. 2)。以上の知見は、COPD病態下では、脳微小血管のBBB機能が低下していることを示唆している。バレニクリンは $\alpha 7$ nAChRの完全作動薬であることから、BBB機能に対する、 $\alpha 7$ nAChRの役割について検討した。 $\alpha 7$ nAChRの慢性的な刺激はBBB機能を低下させたことから、バレニクリンの長期使用はBBB機能を低下させる可能性があることが判った。それゆえ、BBB機能が低下しているCOPD病態下では、バレニクリンによる脳微小血管に対する障害作用が増幅される可能性がある。

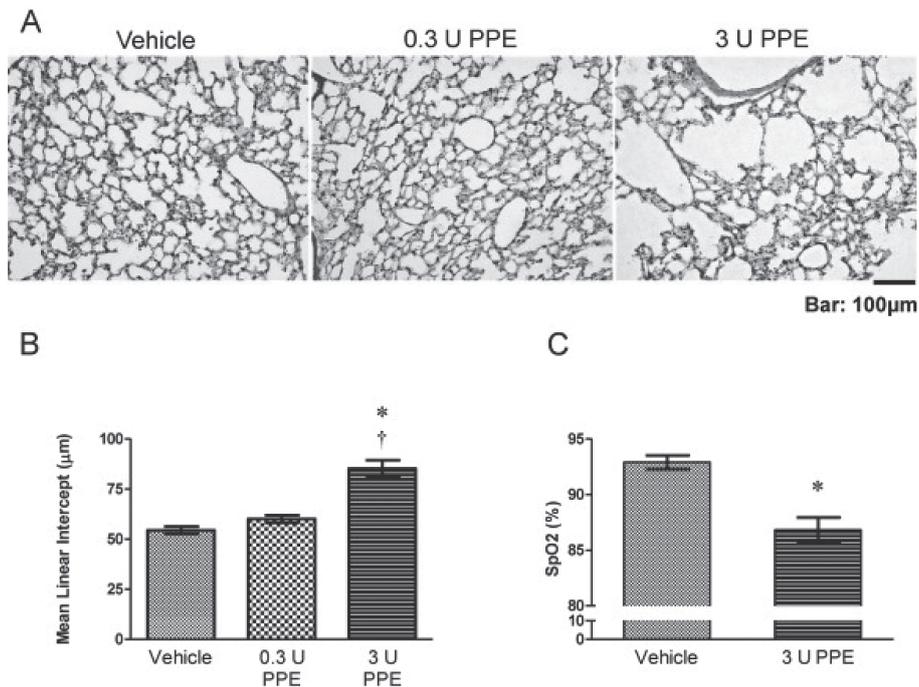


Fig. 1. PPE inhalation-induced damage to lung morphology and function. Histological observation of lung tissue and blood gas analysis were performed at 21 days after intratracheal PPE administration. (A) Representative photographs show H&E-stained lung sections at 21 days after vehicle, 0.3 U PPE, and 3 U PPE inhalation ($n=5$ mice per group). (B) PPE-induced alveolar enlargement at 21 days after inhalation. The mean linear intercept of alveoli in H&E-stained lung sections was calculated in each mouse. Each bar indicates mean \pm SEM. (C) Arterial oxygen saturation at 21 days after vehicle and 3 U PPE inhalation ($n=10-11$ mice per group). Data are expressed as means \pm SEM. * $P < 0.05$, significantly different from vehicle. † $P < 0.05$, significantly different from 0.3 U PPE.

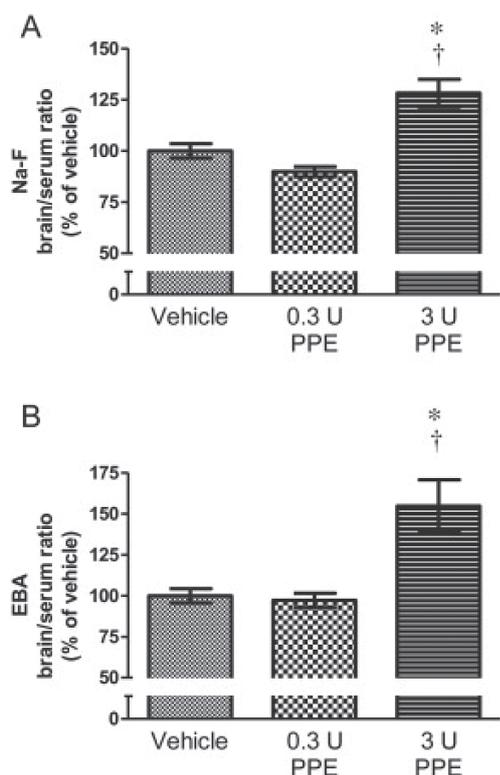


Fig. 2. PPE inhalation produces BBB hyperpermeability in mice. The brain/serum ratio of Na-F (A) and EBA (B) at 21 days after intratracheal administration of vehicle, 0.3 U PPE, and 3U PPE (n=10–19 mice per group). Results are expressed as percentage of vehicle-inhaled mice. Each bar indicates mean \pm SEM. * P<0.05, significantly different from vehicle. † P<0.05, significantly different from 0.3 U PPE.

③COPD病態下におけるバレニクリンによる疼痛：疼痛

モデルマウスの坐骨神経結紮側では、結紮後3日から痛覚異常が生じ始め、7日以降28日まで持続的な疼痛異常が認められた。バレニクリンは $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストとして作用することが知られており、この受容体が活性化することによりGABAの放出頻度が増加する可能性が示唆されている。そこで、GABA受容体を介して疼痛を抑制できるかについて検証した。その結果、結紮後に生じる痛覚過敏は、GABA受容体作動薬により有意に抑制された。以上、バレニクリンは神経障害性疼痛を抑制する可能性が示唆された。この点については、さらに検証を行う必要がある。

本研究では、COPD病態下において、疾患の主症状である肺障害に加え、脳微小血管障害および軽度の心血管障害を誘導することが判った。バレニクリン投与はCOPDによる肺障害を改善したが、COPDによる血管障害はバレニクリン投与により増悪される可能性が示唆された。

以上、COPD患者の禁煙治療管理プログラムの構築におけるバレニクリンの有用性を支持する基礎的証拠を提示した。一方、血管障害を呈するCOPD患者に対しては、バレニクリン使用にあたり注意を喚起する必要性が示唆された。

<研究業績>

- 1 : Koga M, Kanaoka Y, Sugiyama K, Ohishi K, Ejima Y, Hisanaga M, Kataoka Y, Yamauchi A. Varenicline promotes endothelial cell migration by lowering vascular endothelial-cadherin levels via the activated $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor-mitogen activated protein kinase axis. Toxicology. 2017 Sep 1 ; 390 : 1-9.
- 2 : Machida T, Takata F, Matsumoto J, Miyamura T, Hirata R, Kimura I, Kataoka Y, Dohgu S, Yamauchi A. Contribution of thrombin-reactive brain pericytes to blood-brain barrier dysfunction in an in vivo mouse model of obesity-associated diabetes and an in vitro rat model. PLoS One. 2017 May 10 ; 12(5) : e0177447.
- 3 : Machida T, Dohgu S, Takata F, Matsumoto J, Kimura I, Koga M, Nakamoto K, Yamauchi A, Kataoka Y. Role of thrombin-PAR1-PKC θ/δ axis in brain pericytes in thrombin-induced MMP-9 production and blood-brain barrier dysfunction in vitro. Neuroscience. 2017 May 14 ; 350 : 146-157.
- 4 : Propofol anesthesia is reduced in phospholipase C-related inactive protein type-1 knockout mice. Nikaïdo Y, Furukawa T, Shimoyama S, Yamada J, Migita K, Koga K, Kushikata T, Hirota K, Kanematsu T, Hirata M, Ueno S. J Pharmacol Exp Ther. 2017, 361 : 367-374
- 5 : Koga K, Matsuzaki Y, Honda K, Eto F, Furukawa T, Migita K, Irie K, Mishima K, Ueno S. Activations of muscarinic M₁ receptors in the anterior cingulate cortex contribute to the antinociceptive effect via GABAergic transmission. Mol Pain. 2017, 13 : 1-11
- 6 : Kanaoka Y, Koga M, Sugiyama K, Ohishi K, Kataoka Y, Yamauchi A. Varenicline enhances oxidized LDL uptake by increasing expression of LOX-1 and CD36 scavenger receptors through α

- (7) nAChR in macrophages. *Toxicology*. 2017 Apr 1; 380: 62-71.
- 7 : Itoh K, Ishihara Y, Ko mori R, Nochi H, Taniguchi R, Chiba Y, Ueno M, Takata-Tsuji F, Dohgu S, Kataoka Y. Levetiracetam treatment influences blood-brain barrier failure associated with angiogenesis and inflammatory responses in the acute phase of epileptogenesis in post-status epilepticus mice. *Brain Res*. 2016 Dec 1; 1652: 1-13.
- 8 : Nikaido Y, Yamada J, Migita K, Shiba Y, Furukawa T, Nakashima T, Ueno S. Cis-3-Hexenol and trans-2-hexenal mixture prevents development of PTSD-like phenotype in rats. *Behav Brain Res*. 2016, 297: 251-258
- 9 : Migita K, Ozaki T, Shimoyama S, Yamada J, Nikaido Y, Furukawa T, Shiba Y, Egan TM, Ueno S. HSP90 Regulation of P2X7 Receptor Function Requires an Intact Cytoplasmic C-Terminus. *Mol Pharmacol*. 2016, 90: 116-126
- 10: Matsumoto T, Jimi S, Migita K, Takamatsu Y, Hara S. Inhibition of glucose transporter 1 induces apoptosis and sensitizes multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents. *Leuk Res*. 2016, 41: 103-110
- 11: Shiba Y, Mori F, Yamada J, Migita K, Nikaido Y, Wakabayashi K, Kaneko S, Okada M, Hirose S, Ueno S. Spontaneous epileptic seizures in transgenic rats harboring a human ADNFLE missense mutation in the $\beta 2$ -subunit of the nicotinic acetylcholine receptor. *Neurosci Res*. 2015, 100: 46-54
- 12: Takata F, Tominaga K, Koga M, Dohgu S, Futagami K, Yamauchi A, Kataoka Y. Elevated permeability of the blood-brain barrier in mice intratracheally administered porcine pancreatic elastase. *J Pharmacol Sci*. 2015 Sep; 129(1): 78-81.
- 13: Dohgu S, Takata F, Kataoka Y. Brain pericytes regulate the blood-brain barrier function. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2015 Jul; 146(1): 63-5.
- 14: Machida T, Takata F, Matsumoto J, Takenoshita H, Kimura I, Yamauchi A, Dohgu S, Kataoka Y. Brain pericytes are the most thrombin-sensitive matrix metalloproteinase-9-releasing cell type constituting the blood-brain barrier in vitro. *Neurosci Lett*. 2015 Jul 10; 599: 109-14.

<謝辞>

本研究の一部は福岡大学研究推進部の研究経費によるものである。(研究課題：157007)