

成果報告書〈概要〉

施設・所属: 福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 氏名 意元義政

1. 概要の構成は自由ですが、留学の成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. A4 1 ページでまとめてください。(図表、写真などの添付を含む 日本語)

【研究の目的】

蓄膿症といわれる慢性副鼻腔炎は、耳鼻咽喉科を受診する契機となる比較的頻度の高い疾患である。これまで鼻副鼻腔に膿性鼻汁が貯留する慢性炎症性疾患であると捉えられてきたが、近年の基礎的研究や臨床的背景から、慢性副鼻腔炎はいくつかの病態が複雑に関連している疾患であることが認識されている。鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎には、好酸球などの多数の炎症細胞の浸潤が認められる。欧米の鼻茸の細胞浸潤は好酸球が主体であり、一方アジア諸国では好中球が優位の炎症であると論じられてきたが、日本の大規模調査で、好酸球を主体とする好酸球性副鼻腔炎の頻度も比較的高いことがわかってきた。好酸球浸潤が著明な鼻茸を有する慢性副鼻腔炎は、本邦では好酸球性副鼻腔炎と呼ばれており、現在指定難病である。このタイプの慢性副鼻腔炎の治療には手術療法以外に、長期にわたる局所および全身ステロイド投与が必要とされる。しかしながら、複数回の手術が必要であることと、ステロイドの副作用が問題であり、新規の治療方法が渴望されている。鼻茸のもう一つの組織学的特長は過剰なフィブリンの沈着である。フィブリンは凝固系の最終産物であり、組織障害や炎症により産生され、組織修復に貢献する。しかし慢性炎症の組織では過剰のフィブリン沈着が炎症細胞を引き寄せ、炎症をさらに遷延化させることが知られている。生成されたフィブリンは線溶系の plasmin で分解される。plasmin は tissue plasminogen activator (t-PA) と urokinase plasminogen activator (u-PA) により合成されるが、鼻茸の上皮細胞では、t-PA 産生が低下しており、鼻茸におけるフィブリン沈着の一つの重要な因子と考えられている。これまで血管内皮細胞における t-PA のアゴニストには、ホルモン、サイトカイン、Statin などの薬剤、そして一部の短鎖脂肪酸の報告があるが、気道上皮細胞における t-PA のアゴニストに関する報告は皆無であった。短鎖脂肪酸は腸内細菌叢において産生される安全な物質である。短鎖脂肪酸は、腸管上皮細胞での水や糖の吸収調節を担うだけでなく、抗炎症作用や抗腫瘍効果など腸管以外の臓器でも様々な機能を有している。本研究では、気道上皮細胞における短鎖脂肪酸による t-PA の産生とそのメカニズムを検証した。

【研究手法と研究成果】

鼻粘膜組織における短鎖脂肪酸受容体の検討

短鎖脂肪酸受容体は 7 回膜貫通型受容体である G タンパク質共役型受容体: G-protein-coupled receptor (GPR)41 と GPR43 である。これらの受容体が鼻茸組織に存在しているかを免疫組織化学で検討したところ、鼻茸上皮細胞には GPR41 と GPR43 が存在していることが分かった。

短鎖脂肪酸による鼻粘膜上皮細胞からの t-PA 産生の検討

短鎖脂肪酸により t-PA 産生が誘導されるかを、ヒト気道上皮細胞 (Normal Human Bronchial Epithelial cells: NHBE cells) を用いて検討した。酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸を NHBE 細胞に作用させ、mRNA の発現を定量 real time PCR 法で、培地中に含まれるタンパクについては ELISA で検討した。その結果、①酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸が t-PA を誘導し、②培地中に放出される t-PA は酵素活性を有すること、③GPR41 及び GPR43 のシグナル阻害薬、そして small interfering RNA (siRNA) を用いた実験から、気道上皮細胞における短鎖脂肪酸による t-PA 産生誘導は GPR41 と GPR43 依存性であることを見出した。t-PA を誘導する短鎖脂肪酸の濃度では、培地中の pH に影響を与えず、かつ上皮細胞に対する細胞障害をおこさないことも確認した。また鼻茸より樹立した鼻粘膜上皮細胞においても、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、酢酸の順に t-PA を産生誘導することを見出した。

これら結果より、短鎖脂肪酸及び GPR41 と GPR43 の特異的アゴニストが、鼻茸の新規治療薬となりうることが考えられた。