

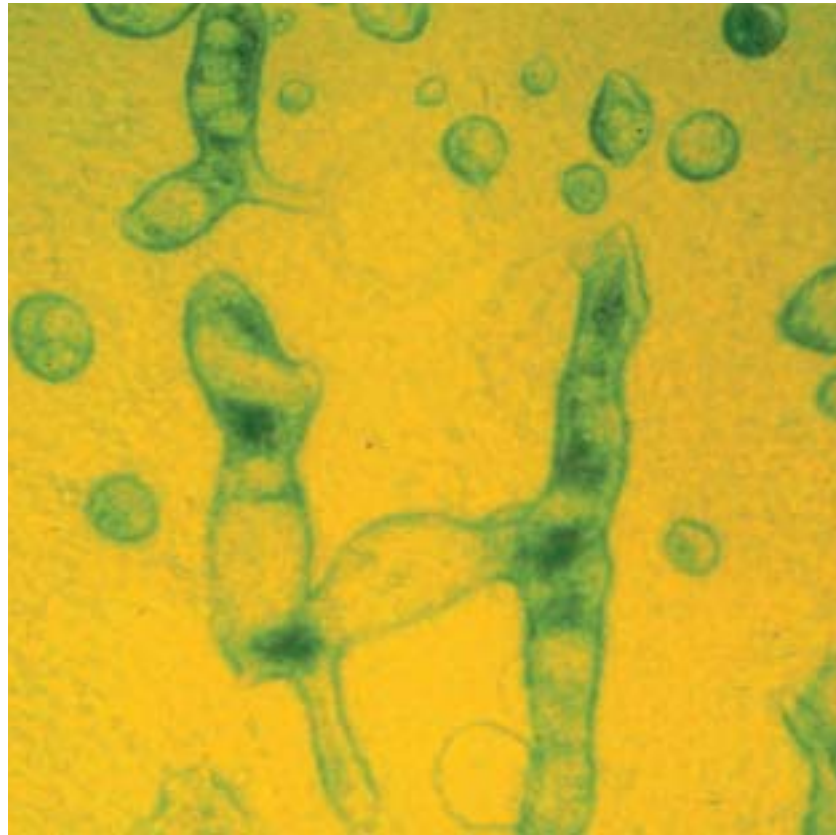


大学院医学系研究科教授
間島 雄一

まじまゆういち
医学博士
専門分野は、耳鼻咽喉科、頭頸部外科、気道の防衛機構、
バイオテクノロジー
1944年生まれ

この記事に関連した情報は以下のアドレスでもご覧いただけます。
▶ <http://www.mie-u.ac.jp/links/research/>

右図／腺細胞の3次元培養 (図3)

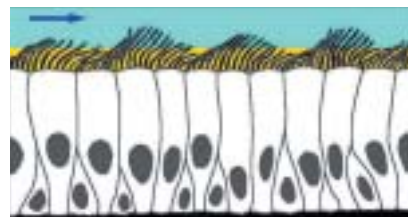


気道粘液の過剰産生を抑制し、 患者さんのQOLを改善するために

慢性副鼻腔炎や慢性中耳炎、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気管支喘息など、気道の慢性過分泌性疾患に悩まされている患者さんは、数多くいます。医学系研究科では、患者さんの生活の質が少しでも改善するように、疾患の治療につながる気道粘液の過剰産生について研究を推進。実験を通じて産生の仕組みを明らかにし、確かな成果を挙げています。

過剰な気道粘液が気道疾患の病態を形成

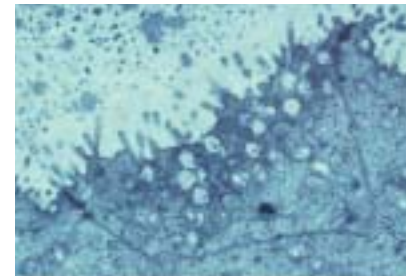
上気道の慢性過分泌性疾患には慢性副鼻腔炎、滲出性中耳炎、慢性中耳炎などが、下気道の疾患には、びまん性汎細気管支炎、COPD、気管支喘息などがあります。いずれの疾患でも、粘度の高い気道粘液 (鼻漏、耳漏、喀痰) が多量に排泄され、それが患者さんを悩ませているわけです。気道粘液は正常の状態では常に適切な量が気道の分泌細胞から産生されており、気道粘膜の表面を覆って粘膜の乾燥を防いでいます。また、気道の線毛上皮の線毛運動と連帯して粘液線毛機能を形成しています。この粘液線毛機能は動く歩道ならぬ動くハエ取り紙であり、気道に侵入したウイルス、細菌、塵などの異物は動く気道粘液に捉えられて一定方向に運搬され、最終的に消化管に排泄、処理されています (図1)。粘液線毛機能は生体の重要な防御機能であり、これに関わる粘液は生体の維持に不可欠なものです。慢性過分泌性気道疾患では、生体にとって大切な気道粘液が過剰に産生され、これが主な病態を形成しているわけです。過ぎたるは及ばざるが如しと言えるでしょう。気道粘液の過剰産生についての研究は慢性過分泌性気道疾患の治療につながるもので、こ



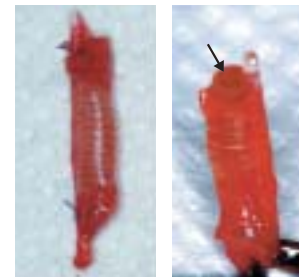
粘液線毛機能 (図1)
線毛の運動により粘液 (ブルーの部分) が
矢印の方向に運搬される



磁気振動球レオメーター (図2)



培養腺細胞の透過型電子顕微鏡像 (図4)
培養腺細胞の管腔側には微絨毛が存在し、
細胞内には白い円形の粘液顆粒が多数存在する。
また、管腔内には腺細胞からの分泌物をみとめる



同種移植後に摘出したラット気管 (図5)
左: 気管内に貯留した粘液で気管壁が膨隆している
右: 気管の内腔には高い粘度の粘液が存在している (矢印)

(※1) in vitro
試験管等の中で、生体の体内と同様の環境を人工的に作って行う実験。

(※2) in vivo
マウス等の実験動物を用いて、
生きたままの状態 (生体) の体内で行う実験。

では慢性副鼻腔炎を研究モデルとした結果を紹介します。慢性副鼻腔炎をモデルとしたのは、気道粘液 (鼻汁) が唾液などの混入がなく容易に患者さんから採取できるからです。

気道液の物理学的性質を分析

気道粘液はネバネバした性質を有していますので、その物理学的性質を計測するのは容易ではありません。それは粘性と弾性が共存しているからです。特に鼻汁は採取できる量が限られているため、少量の資料で粘性と弾性を測定できるレオメーター (粘度計) を作成しました (図2)。約10μlの資料中に微小鉄球を挿入し、これを上下に配した電磁石によって任意の周波数で上下運動させることにより、動的粘性率、動的弾性率を測定しました。資料が極めて少量で測定できることから病的鼻汁のみならず、正常鼻汁の粘性率、弾性率を測定することができました。その結果、正常鼻汁は線毛により効果的に運搬される粘性率、弾性率を有しており、一方、慢性副鼻腔炎鼻汁は粘性率、弾性率が高いため線毛により、効果的に運搬されないことが判りました。慢性副鼻腔炎鼻汁は粘液線毛機能により排除され難いことが示されたわけですが、それでは何が鼻汁の粘性率、弾性率を高めているのでしょうか。慢性副鼻腔炎鼻汁の成分と粘性率、弾性率の相関を重回帰分析で検討すると、粘液糖蛋白のマーカであるフコースが最も重要な決定因子でした。すなわち慢性副鼻腔炎鼻汁の高い粘性率、弾性率は、主として粘液糖蛋白の過剰産生が関与していると考えられました。

増殖腺細胞からの気道粘液の産生

粘液糖蛋白は気道上皮の分泌細胞、すなわち杯細胞と腺細胞から産生されます。慢性副鼻腔炎では腺細胞が正常に比べ有意に増加し、杯細胞の増加は認められないことから、粘液糖蛋白が主として増殖した腺細胞に由来していると考えられます。それでは、なぜ本疾患では腺細胞が増加するのでしょうか。腺細胞の3次元培養を行うと培養腺細胞は管腔を有した桿状の発育を示し、その先端はしばしば分枝しました (図3)。また、管腔に面した培養腺細胞中には粘液顆粒が多数認められました (図4)。このような発育形態は腺の形成時にみられるもので、本培養系は腺細胞の増殖と分化 (形態や機能の変化) を検討するのに適したものでした。本培養系を用いた検討では、増殖因子であるEGF (epidermal growth factor) とKGF (keratinocyte growth factor) がともに腺細胞増殖を亢進し、ビタミンAの誘導体は増殖を抑制、分化を亢進することも明らかになりました。この種の研究は、慢性過分泌性気道疾患における腺細胞の増殖抑制に役立つものと考えています。

過剰産生の制御につながる、気道液産動物モデル

気道液の研究は、粘液糖蛋白をコードする遺伝子 (ムチン遺伝子) の導入により飛躍的な発展をみせています。ただ、ムチン遺伝子を用いた研究は不可欠ではありますが、得られる結果はin vitro (※1) のものです。臨床を考えるとin vivo (※2) の検討も見逃せません。そこで、遺伝子的に同一な純系ラットを用い、ラットの気管を摘出して、これを別のラットの皮下に移植しました。摘出したラットの気管内に粘液糖蛋白産生促進物質を入れておくと、一ヵ月後には慢性副鼻腔炎鼻汁と同様の高い粘度を有した粘液が得られます (図5)。本動物モデルは、全身投与された粘液糖蛋白産生抑制薬や粘液融解薬の効果判定に有用であると考えています。過去には慢性過分泌性気道疾患における気道粘液の過剰産生は、制御が困難と考えられていました。私たちの研究も含めたこの分野の多くの研究により、気道粘液の過剰産生が制御される日も近いものと信じています。