

In order to clarify the pathophysiology of childhood asthma from the view point of airway inflammation

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/33002

【研究紹介】

小児気管支喘息特有の病態解明を目指して－気道炎症の側面から－

In order to clarify the pathophysiology of childhood asthma
from the view point of airway inflammation

埼玉医科大学医学部教授（大学病院小児科/アレルギーセンター）

徳山研一

はじめに

母校の金沢大学を卒業後、小児科医として30年以上が経った。専門は小児のアレルギー疾患で、特に小児の気管支喘息（以下、喘息）を中心に研究を進めてきた。基本的な研究に対するスタンスは、臨床医なので診療を通して感じた疑問点がスタートで、動物実験にしろ臨床研究にしろ、診療に還元できる研究を心がけてきた。主な研究テーマは、小児の喘息の病態としての気道炎症の役割、気道閉塞のメカニズムの解明、喘息のバイオマーカーの臨床的意義、などである。このうち気道炎症の役割については研究当初から継続しているテーマであり、その研究経緯・成果について紹介させていただく。

気道炎症の研究ことはじめ

1980年代の後半は、喘息の本態として気道の慢性炎症がクローズアップされ始め、成人領域では吸入ステロイドを中心とした治療法へと転換がはかられ始めた時期である。このころ筆者は小児の喘息の研究を開始して数年経った頃であった。当時様々な環境要因で気道閉塞をきたす喘息の病態として自律神経系が関与しているのではないかと漠然と興味を抱いていた。1986年、Lancetに、“Asthma as an axon reflex”という論文が掲載された。この論文は喘息を気道の慢性炎症と位置付ける興味深い内容であり、喘息の病態として神経原性炎症仮説を述べたものである。その考え方とは、気道上皮周辺の無髓知覚神経C線維が上皮損傷により曝露される結果、様々な刺激により、axon reflex（軸索反射）を生じる。この反射により、サブスタンスPを代表とする神経ペプチドが気道局所に放出され喘息病態が惹起されるとするものである。感銘を受けた筆者は、神経原性炎症について研究したいと思い、論文の著者であったロンドン大学国立心肺研究所のPeter J Barnes教授に是非研究させてほしいと手紙を書いた。その結果、縁あってそのラボに留学させていただいたのが、研究テーマとして“気道炎症”を始めたきっかけである。留学中に以下の研究をまとめた。

- ・気道杯細胞goblet cellの粘液分泌は自律神経支配をうける

気道粘液過分泌は喘息の特徴的な病態の1つであり、末梢気道においては杯細胞が粘液分泌に重要であるが、自律神経支配の詳細は不明であった。我々はモルモット気道を用いて杯細胞からの粘液分泌を半定量化する方法

を開発した。この方法を用いて、迷走神経を電気刺激した際の粘液分泌について検討した。その結果、分泌を支配する神経系として、サブスタンスPなどを神経伝達物質とする興奮性非アドレナリン非コリン作動性神経系（e-NANC）、コリン作動性神経系、そして一部アドレナリン作動性神経系も関与することを報告した。

- ・血小板活性化因子（PAF）による気道閉塞の要因は気道浮腫が主体である

気道炎症のうち、気道の血管透過性亢進は、細静脈の血管内皮細胞が種々の刺激に対して収縮する結果、血管内の血漿成分などが気道の間質内に滲出していく現象である。血漿成分の滲出は気道浮腫を生じ、気道閉塞の一要因となる。我々は炎症性メディエーター（ヒスタミン、ニューロキニンA、サブスタンスP、ロイコトリエンD4、PAFなど）の投与により誘発される気道閉塞と気道の血管透過性亢進状態を同時に測定しうる方法を考案した。その結果、他のメディエーターと異なり、PAFによる気道閉塞は気道浮腫が主たる誘因であり、トロンボキサンの活性化を介する反応であることを示した。

- ・ β 2刺激薬吸入は気道浮腫に対する予防効果がある

β 2刺激薬吸入は気道平滑筋の収縮のみならず気道浮腫の形成を抑制する作用を持つことを初めて報告した。

小児の喘息の病態生理の解明を目指して

留学から帰国後は、喘息における気道炎症の役割を、特に専門である小児の喘息の病態解明に向け明らかにしていきたいと考えた。小児の喘息は臨床的・疫学的に成人喘息と異なる幾つかの特徴をもつ。寛解率が高い、治療反応性が良い（リモデリングが完成していない？）、などである。一方で、一部の患児（最近では過半数との報告もあるが）は症状を成人まで持ち越す。小児の喘息の寛解現象を“アウトグロー”と呼ぶが、その機序の解明が喘息治癒機転の解明に結びつくのではないかと考えた。その機序を考える上で、“小児は発達していく存在である”ということがカギを握っていると考えた。そこでヒトではできない“こども”的な気管支喘息の病態研究として実験動物を用い乳幼児喘息モデルを作成して“おとな”（成獣）との病態生理の差を明らかにしてきた。以下、最近までの研究の概要を紹介する。

- ・気道浮腫の形成は加齢の影響を受ける

炎症性メディエーター投与により生じる気道浮腫を幼若モルモットと成熟モルモットで比較したところ、ヒス

タミンに対する反応は幼若群で強かったが、他の刺激(サブスタンスP、ニューロキニンA、ブラディキニン、など)では、幼若動物の反応性は逆に軽微であった。このことから、各々の炎症性メディエーターに対する血管内皮細胞の受容体数あるいは性質が加齢によって変化する可能性が示唆された。

- ・気道リモデリングのターゲット組織は発達段階で異なる
卵白アルブミン(OVA)にて感作したモルモットにOVAを反復曝露し気道リモデリングを惹起させたところ、リモデリングを生じる主たる部位は動物の発達段階により異なった。すなわち、幼若、成熟動物においては内壁層が著明に肥厚していたのに対し、老齢動物では平滑筋層の肥厚が著明であった。細胞新生のマーカーであるBrdUの取り込みの状態から、若年動物における内壁層の肥厚は気道上皮細胞の過形成の関与が示唆され、老齢動物における平滑筋層の肥厚は過形成よりも平滑筋細胞の肥大が主たるものであることが示唆された。ヒトでは剖検肺の検討で、罹病期間が長い例や高齢者で気道平滑筋の肥厚が強く、若年死亡例では肥厚が認められないという年齢による病理所見の差異を示す報告がある。我々の成績はヒトにおける気道炎症の加齢による差異のメカニズムを明らかにする上で興味深いものと考えられた。

- ・乳児喘息では気道粘液の過分泌が病態に重要である

乳児喘息モデルである幼若感作マウスを作製した。これらのマウスではIgE産生能や好酸球性炎症は成獣に比べ軽微であったが、杯細胞過形成は成獣よりもむしろ顕著であった。このモデルは乳児喘息の臨床像の特徴を示唆するモデルと考えられ、杯細胞過形成の機序を検討することが乳児喘息の治療上重要なことを示唆している。

- ・アレルギー性気道炎症は子どもでは終結しやすい

生後3日(幼若群)と生後8週(成熟群)のBALB/CマウスにOVAを吸入にて反復曝露し、曝露1, 2, 4, 8週の時点で、Methacholine吸入による気道過敏性測定、組織学的検討(炎症細胞浸潤、粘液分泌細胞スコア)、肺胞洗浄液(BALF)中好酸球数算定を行った。その結果、これらの指標はすべて幼若マウスの方が成熟マウスより早期に減弱する可能性が示唆され、アレルギー性気道炎症の進展は年齢により異なることが示唆された。

- ・アレルゲン曝露による遅発型反応時の気道閉塞の主役は気道過分泌である

BALB/CマウスをOVAにて感作し気道反応を誘発すると、ヒトと同様の二相性の気道閉塞(即時反応と遅発反応)をきたす。両反応時の形態学的計測による気道内粘液量は遅発反応時にのみ有意な増加を認めた。抗喘息薬であるDSCGは両反応とともに有意に抑制し、遅発反応時の気道粘液増加も有意に抑制した。以上から、気道の過分泌は遅発反応における気道閉塞に重要な役割を果たすことが示唆された。また、DSCGの遅発反応抑制機序の1つに粘液過分泌抑制作用が考えられた。

- ・TRPV1欠損はTh2型免疫応答を増強する

知覚神経侵害受容体TRPV1は、無髓知覚神経C線維上の受容体であり、神経原性炎症など喘息の病態への関与が示唆されている。TRPV1欠損(KO)マウスおよび野生

型(WT)C57BL/6雄性マウスに、ダニ粗抗原(Df)またはOVAを点鼻あるいは腹腔感作した後、それぞれのアレルゲンを点鼻チャレンジした。点鼻感作群では、末梢血IgE値、BALF中IL-4濃度、好酸球数などは、KO群がWT群よりも有意に高値を示した。一方、腹腔感作ではKO群とWT群の間で有意差を認めなかった。以上から、経気道的感作に対して、TRPV1欠損はTh2型免疫応答を増強することが示唆された。

おわりに

今回今までの研究の概要をまとめる機会を頂き、特に気道炎症をテーマにした研究の内容を見直すことが出来た。始めに述べたとおり、あくまで臨床医でありこれらの研究のスタートは診療から得たテーマが多いということと同時に、得られた成果は自分自身が診療を行っていくまでの“糧(かて)”になっていると改めて感じる。小児のアレルギーを始めて間もなく出会った論文が縁で、現在までの仕事につながっている。若手の先生方は興味を持ったことがあればどんどん飛びついて行ってほしいと思う。それが若さの特権であり、おのずと新しい世界が開かれていくのではないだろうか。

代表論文

- 1) Tokuyama K, Kuo H-P, Rohde JAL, et al. Neural control of goblet cell secretion in guinea pig airways. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol)* 1990; 259: L108-L115
- 2) Tokuyama K, Lötvall JO, Barnes PJ, Chung KF. Mechanism of airway narrowing caused by inhaled platelet-activating factor: Role of airway microvascular leakage. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1345-1349
- 3) Tokuyama K, Lötvall JO, Lofdahl C-G, et al. Inhaled formoterol inhibits histamine-induced airflow obstruction and airway microvascular leakage. *Eur J Pharmacol* 1991; 193: 35-39
- 4) Tokuyama K, Yokoyama T, Morikawa A, et al. Attenuation of tachykinin-induced airflow obstruction and microvascular leakage in immature airways. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 23-29
- 5) Tokuyama K, Arakawa H, Mochizuki H, et al. Ability of inhaled procaterol, a β 2 adrenoceptor agonist, to attenuate eicosanoid-induced airflow obstruction and airway microvascular leakage. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 371-378
- 6) Ohki Y, Tokuyama K, Sato A, et al. Maturational changes in airway remodeling after chronic exposure to ovalbumin in sensitized guinea pigs: Role of the cell renewal of airway resident cells. *Pediatr Res* 2002; 52: 525-532
- 7) Koyama H, Tokuyama K, Nishimura H, et al. The effect of disodium cromoglycate on airway mucus secretion during antigen-induced late asthmatic response in a murine model of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 189-196
- 8) Ohki Y, Tokuyama K, Mayuzumi H, et al. Characteristic features of allergic airway inflammation in a murine model of infantile asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 51-58
- 9) Mayuzumi H, Ohki Y, Tokuyama K, et al. Age-related difference in the persistency of allergic airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143(4): 255-262
- 10) Mori T, Saito K, Ohki Y, et al. Lack of transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) enhances Th2-biased immune response of the airways in mice receiving intranasal, but not intraperitoneal, sensitization. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011 Jun 29; 156(3): 305-312