

気道上皮透過性制御因子の同定

権 寧博¹⁾

Identification of regulatory factors in the airway epithelial permeability

Yasuhiro GON¹⁾

要旨

気管支喘息患者の気道上皮は、環境因子の暴露に対して脆弱性を有することが指摘されており、このような気道の脆弱性が、気管支喘息の発症要因と深く関係している可能性が指摘されている。気道上皮細胞は、抗原提示細胞である樹状細胞と緻密なネットワークを形成していると考えられており、喘息における気道上皮の脆弱性は自然免疫システムや気道構成細胞のホメオスターシスに干渉し、このネットワークを破綻させることで、獲得免疫系の異常を生じさせると考えられる。上皮バリアの脆弱性を改善する薬剤は、気管支喘息をはじめとする各種アレルギー疾患の治療に有用な治療薬となる可能性がある。本研究において、TLR9のリガンドであるCpGが気道バリアの促進する作用を有することを明らかにし、上皮バリア増強薬としての可能性があることを明らかにした。

1. はじめに

上皮細胞は、その頂端(アピカル)面と基底(ベール)面との境界を形成し、物質が双方向へ移動することを制限するバリアを形成する役割を果たしている。上皮バリア機能が破綻すると、気管支喘息等の疾患の発症あるいは症状の増悪を引き起こされる。これらの疾患の患者において、上皮バリア機能の修復を促進し、上皮バリア機能を増強することによって、疾患の治癒又は改善を図ることが可能になると考えられる。しかしながら、臨床的に応用可能な上皮バリア機能を増強するための手段は、一切知られていないのが現状である。

また、非メチル化CpG配列を含む核酸は、免疫活性を賦活化することが知られており、自然免疫を刺激する組成物、癌免疫療法や感染症に対する効率的なワクチンとして利用できる可能性が提案され、その有用性が確認されている。しかしながら、非メチル化CpG配列を含む核酸と、上皮バリア形成との関連は一切知られていない。

2. 対象と方法

経上皮電気抵抗の測定結果を、対照に対する相対値(% TER (compared to vehicle control))とし、上皮バリアの指標とした。

3. 結果

経上皮電気抵抗の測定結果を、対照に対する相対値(% TER (compared to vehicle control))により示す。TER測定において、上皮のバリアが形成されていくと、上皮細胞の頂端側と基底側との間の電気抵抗が上昇する。このような観察を通じて、単層細胞層のバリア機能を定量的に観察することができる。各CpG ODN添加培地で培養した細胞において、CpG ODNの濃度に依存して、TERが有意に上昇した(図1)。従って、上皮細胞をCpG ODNの存在下で培養を行うことにより、上皮バリア機能の増強が達成されたことが示された。

1) 日本大学医学部
権 寧博: gon.yasuhiro@nihon-u.ac.jp

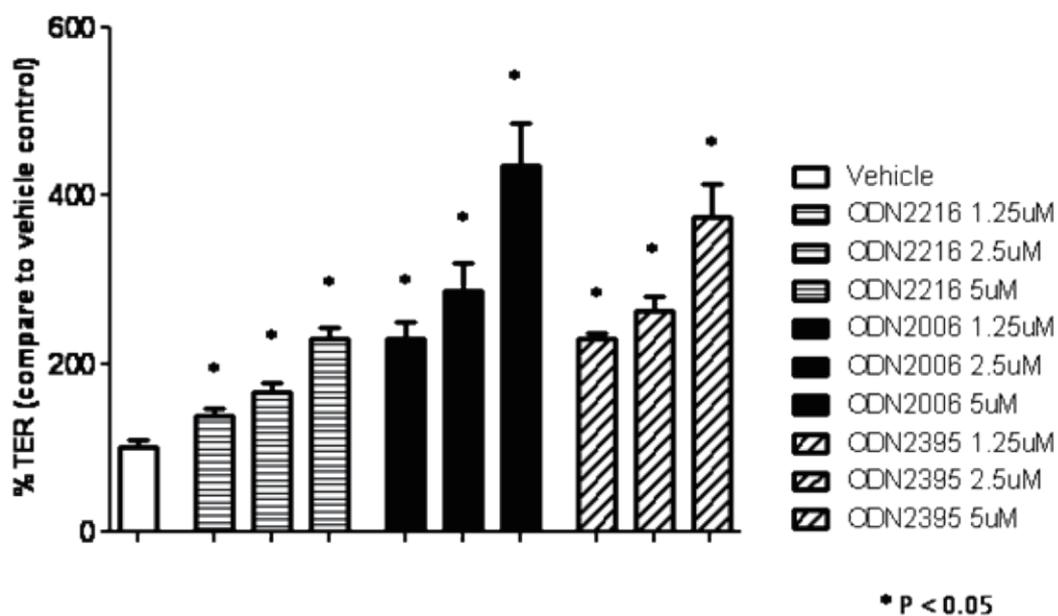


図1 CpGの気道上皮細胞のTERに及ぼす効果

4. 考察

CpGは細胞傷害をおこすことなく、上皮バリアの促進作用を示した。CpGは、気道上皮バリアを促進させる薬剤として応用できると考えられた。