

# 町医者だより

<発行・お問合せ先>

おおわだ内科呼吸器内科

院長 大和田 明彦

市川市南八幡4-7-13

シャポール本八幡2階

JR本八幡駅南口(シャポール改札口)

2分ミスタードーナツ並び

ヘアサロンAsh向かいビル2階

電話 047-379-6661

おおわだ  
内科  
呼吸器内科

令和04年04月号

## 気道上皮機能障害

今回は基礎研究的なタイトルです。今年の4月は痰のからみが取れないという訴えが、喘息で通院されている患者さんから多く聞かれました。スピリーバなどの抗コリン気管支拡張剤の吸入薬は、喀痰を減少させる効果があるはずですが、実際はそれほど効果がない方が多い印象です。喀痰を理解する手始めとして、「気道上皮機能障害」の研究の一端を見ていきたいと思います。

### 気管支喘息の発症に気道上皮機能障害が関与

気道上皮機能障害は、英語のEpithelial cell dysfunctionの直訳ですが、気道上皮は本来、隣り合う細胞どうしがくっついていて、ウイルスやハウスダストやPM2.5、ディーゼル排気ガスなどによる刺激（炎症）で、細胞間の接着構造の破壊が起きて、細胞間に隙間ができて（学問的な言い方では気道上皮の透過性が亢進し）上皮下にいる免疫細胞、好酸球などの刺激し2型アレルギー反応を惹起すると考えられています。この気道上皮の機能障害は、環境因子以外にも遺伝的背景があると言われています。プロトカドヘリン1（PCDH1）、カドヘリン関連ファミリーメンバー3（CDHR3）やORMDL3が関与すると言われています。ORMDL3は、小児における喘息発症にウイルス感染やタバコ煙曝露が関与すると言われており、それに関連します。現在注目されているのがエピジェネティックな要因です。エピジェネティックとは、DNAの配列変化（変異）によらないで遺伝子発現を制御・伝達するシステムで、古典的にはメチル化とヒストンによる遺伝子の修飾ですが、近年はmiRNA（micro-RNA）という遺伝子発現を抑制する効果を持つ21~25塩基程度の一本鎖RNAが注目されています。これはゲノム上にコードされているが蛋白質へは翻訳されないnon-coding RNAで、喘息関連ではmiR-34/449、miR-744、miR-221など多数報告されていて、どうやら喘息の重症度で発現が異なるようです。そして驚くことにこのmiRNAは細胞から分泌される細胞外小胞体（EV）に内包され、隣接する細胞に取り込まれることで影響を及ぼしているようで、喘息の炎症、上皮機能障害の慢性化に関与する可能性があります。

### 喀痰に関与する可能性のある2つの細胞

シングルセルシーケンズと言う技術で少数の細胞でも遺伝子発現の差異を調べることができるようになりました。その技術で近年その存在が分かった細胞の一つが粘液繊毛細胞（mucous ciliated cell）です。これは喀痰構成成分のムチンMUC5ACや粘液分泌に関連する杯細胞（ゴブレット細胞）が持つ遺伝子を発現している繊毛上皮で、喘息の炎症と関連性が言われています。もう一つの細胞がIonocyteという細胞です。げっ歯類では上皮細胞の1%程度しか存在ませんがヒトでも同定されています。この細胞が注目されるのは、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）という遺伝子を強く発現していることです。Cystic fibrosisは嚢胞性線維症と言う病気でCFTR遺伝子の変異のため塩素イオンと水の輸送が障害され気道内液、腸管内液、唾液など全身の分泌液/粘液が著しく粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなる病気で欧米では頻度の高い疾患です。CFTR遺伝子そのものの変異はないにしても、その発現調整機構の異常があると、喘息の患者さんに見られる粘稠な痰がらみにも関連があるのかもしれない。