

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

シブール本八幡2階

JR本八幡駅南口(シャポー改札口)

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05年03月号

呼気NO（一酸化窒素）

呼気のNO (nitric oxide)、すなわち一酸化窒素は、気管支喘息の「炎症」の評価に使用しています。今回は呼気NOについてです。

NO（一酸化窒素）の生化学

NOは一酸化窒素合成酵素 (nitric oxide synthetase NOS) で生産されます。類似した一連の構造を持つたんぱく質をアイソマーと呼びますが、NOSには3つのアイソマーが知られています。さらにNOSは恒常的なものと誘導型に分けられます。恒常的というのは常に発現している場合で、誘導型は刺激で誘導されます。NOS1は別名 神経NOSと呼ばれています。これと血管内皮細胞NOS3は恒常的に発現しています。誘導型NOS、すなわちiNOSは、NOS2とも呼ばれていてサイトカインや炎症誘発性シグナルで刺激された様々な免疫細胞で発現されますが、ヒトの気管支上皮では、通常の状態でも生理的にiNOS発現していることが知られています。このiNOSによるNO生産はステロイドの影響は受けないとされており、健常成人では、呼気NO濃度は10~17ppb、平均13ppbとされています。急性および慢性の気道炎症で呼気NOは上昇します。その機序は気管支上皮や炎症細胞のIL-4とIL-13によって誘導されるiNOSが関係し、サイトカインバランスの変調を指し示すものです。ウイルス呼吸器感染症でも呼気NOが上昇することが知られています。インターフェロンによって活性化される経路が刺激になってiNOSが誘導と考えられています。呼気NOの減少は、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、好中球性喘息などにみられる。IL-4によって誘導されるiNOSはインターフェロンガンマの存在下で起こるといわれています。前回の町医者だよりでも触れたように生物学的製剤が、気管支喘息でも使用されるようになってきましたが、IL-4受容体阻害 (デュピクセント) またはIL-13阻害剤 (レプリキズマブ 日本近日発売) を使用すると呼気NOは非常に低下しますが、IL-5阻害剤 (ヌーカラ) を使用しても呼気NOに変化がないことが知られています。iNOSの活性化に影響を及ぼすメインのサイトカインはIL-4とIL-13でIL-5はiNOSの誘導には関与していません。IL-4/IL-13とIL-5は気管支喘息のTh2炎症の中心的なサイトカインです。IL4/IL-13はSTAT-6 (シグナル伝達・転写活性化因子) を活性化しますが、IL-5はSTAT-3を活性化し、前駆細胞から好酸球へと分化誘導や分化の過程を終えた好酸球に対しても作用し骨髄から血中への動員も行います。気管支喘息では気道組織への好酸球浸潤にもIL-5が関与しています。と、ここまでの話を読むとNOは気道のTh2炎症のみに関与しているように考えてしまいがちですが、先に述べたように血管内皮細胞や神経でもNOは産生されていますし、肺においては気管上皮細胞以外にガス交換を行う肺胞の構成細胞である1型肺胞上皮細胞や2型肺胞上皮細胞、平滑筋、マクロファージ、好酸球、好中球もNOを産生することが知られています。特に肺胞レベルのNOを測定すると、間質性肺炎、特に全身性強皮症に伴う間質性肺炎で上昇している (Int.J.Med. Sci 2020)、NOは肺の線維化にも関与しているようです。一般的には呼気NOが高いと、気管支喘息での吸入のステロイドへの高反応性のみを短絡的に考えてしまいがちですが、先に述べたように恒常的に気道でNOが産生されている意味をもう少し深く掘り下げていくべきかもしれません。