

「上気道炎症の病態と制御－臨床における疑問に挑む」

滋賀医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座 清水猛史

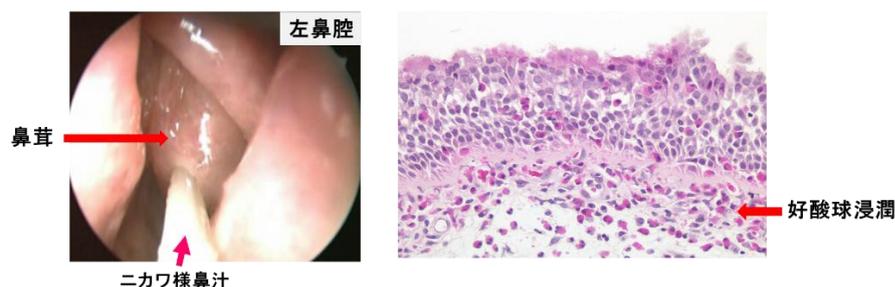
Key Takeaways (重要ポイント)

- ✓好酸球性鼻副鼻腔炎の病態を解明し、新たな局所治療薬の可能性を見出した。
- ✓舌下免疫療法的作用機序を解明し、改良・発展のための基盤を構築した。
- ✓新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) における嗅覚障害の発症機序を解明し、14員環マクロライド系抗菌薬を用いた新たな治療法の可能性を明らかにした。

好酸球性鼻副鼻腔炎の病態解明

1990年代に慢性鼻副鼻腔炎に対する治療法は大きく発展し、薬物療法としてのマクロライド療法(14員環マクロライド系抗菌薬の少量長期投与法)の有用性が確立され、手術療法としての内視鏡下鼻副鼻腔手術が普及して、慢性鼻副鼻腔炎は容易に根治できる疾患になった。しかしながら、2000年ごろから手術を行っても早期に鼻茸が再発し、治療に抵抗する難治例が目立ちはじめ、多発する鼻茸形成と組織への著明な好酸球浸潤、きわめて粘稠なニカワ様鼻汁などを特徴とする好酸球性鼻副鼻腔炎として(図1)、2015年に多施設共同疫学研究(JESREC study)により診断基準が確立され、厚労省の指定難病に認定された。

図1 好酸球性鼻副鼻腔炎にみられる鼻茸、ニカワ様鼻汁、好酸球浸潤



われわれは、①鼻茸形成がPDGF、VEGF、TGF- β などのサイトカインやMUC5ACムチン産生などによる組織リモデリングで生じること、②凝固系が活性化されて生じたフィブリンと分泌された粘液の混合物がニカワ様鼻汁の本態で、これが基質化して鼻茸形成に至ること、③好酸球と鼻粘膜上皮細胞や線維芽細胞との相互作用によって、鼻茸形成にかかわるサイトカインや粘液が産生され、細胞間相互作用の機序としてEGF受容体やエクソソームが関わること、④アラキドン酸代謝の不均衡による抑制性メディエーターの産生減少が、病態形成に関わること、⑤環境抗原によるプロテアーゼ刺激による上皮由来サイトカインTSLP、IL-25、IL-33産生と2型自然リンパ球などの自然免疫の活性化が病態形成に関わること、⑥制御性T細胞などによる炎症制御機構が破綻していること、⑦基底細胞の過形成と基底細胞からのTSLP産生が2型炎症を増悪させること、などを明らかにした。

新たな局所治療薬の可能性として、①抗凝固作用とともに多彩な抗炎症作用を有するヘパリンや活性化プロテインCについて、②EGF受容体阻害薬やエクソソーム産生・放出阻害薬について、③抑制性の脂質メディエーターとして、PGE₂とその受容体刺激薬やLXA₄、 ω 3脂肪酸代謝物で強い抗炎症作用を有する17,18-EpETE、鼻腔細菌叢が産生する短鎖脂肪酸の酪酸などについて、④鼻粘膜上皮細胞で減少している内因性プロテアーゼインヒビターのシスタチンAやSPINK5について、いずれもマウスやラットの鼻粘膜炎症モデルにおける点鼻投与の有効性を確認した。ステロイド以外に有効な薬物療法が乏しい好酸球性鼻副鼻腔炎に対して、将来の新たな局所治療薬としての可能性が期待できる。

舌下免疫療法の作用機序解明

我が国では 1960 年代から皮下免疫療法が行われていたが、注射のための通院が必要で、頻度は少ないがアナフィラキシーショックが生じる問題があった。そこで、重篤な副反応が少なく、家庭で行うことができ、注射の痛みがない舌下免疫療法の開発がすすめられ、2014 年にスギ花粉舌下免疫療法が、2015 年にダニ舌下免疫療法が導入された。2018 年には 12 歳未満の小児にも適応が拡大され、激増するアレルギー性鼻炎に対する新たな治療法として、急速に全国に広まっている。

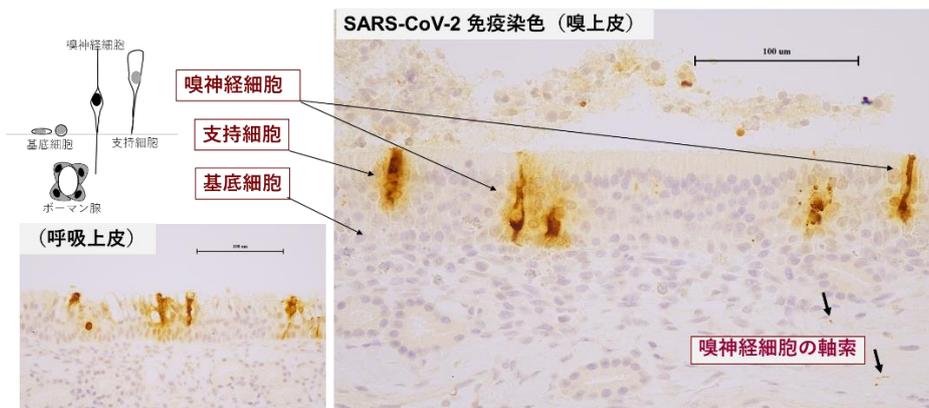
舌下免疫療法の免疫学的機序を解明するため、同一患者で治療前後に血液を採取し、臨床症状と紐づけながら、血清中の免疫グロブリンやサイトカインだけでなく、末梢血単核球のサブセットやその機能の解析を行った。その結果、①舌下免疫療法によって、2 型炎症を誘導する細胞が減少し、制御系細胞が増加し、抗原刺激による IL-5 産生が減少し、制御系サイトカインの IL-10、IL-35 産生が増加することが臨床効果に関わっていた。②スギ花粉舌下免疫療法は臨床的にヒノキ花粉症にもある程度の効果が期待できるが、その免疫学的効果は、末梢血単核球に対する非特異的な免疫抑制作用と、IL-10 産生などスギ花粉抗原特異的に認められる作用、交差反応性による免疫グロブリン産生作用などが混在していた。今後はヒノキ花粉を利用した舌下免疫療法の開発が求められる。③舌下免疫療法後には一時的に抗原特異的 IgE 抗体が増加しても臨床効果が得られる。新たに産生された抗原特異的 IgE 抗体は抗原との親和性が低く、マスト細胞上での架橋活性が減弱していてマスト細胞の脱顆粒が抑制されることが、臨床効果に関わっていた。④舌下免疫療法によって、制御性 B 細胞が増加し、メモリー T 細胞のアポトーシスを誘導することが、長期的な臨床効果に関わっていた。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の嗅上皮における病態解明と新たな治療薬の可能性

COVID-19 は、原因ウイルスである SARS-CoV-2 の感染早期から嗅覚障害を生じやすく、我が国では第 4 波のアルファ株感染時に 58% で嗅覚障害が認められた。嗅覚障害の多くは嗅裂部の浮腫などによるもので、発症後 2 週間程度で回復する気導性嗅覚障害と考えられるが、10-20% の症例では数カ月以上にわたって残存する嗅神経性あるいは中枢性嗅覚障害が生じる。また、嗅覚は記憶と深く結びついた感覚で、嗅覚刺激は嗅皮質から海馬へ伝わり記憶として残る。嗅上皮は脳神経が外界に直接接する唯一の部位で、嗅神経を介した SARS-CoV-2 の頭蓋内感染が記憶中枢に伝播して記憶障害などのブレインフォグと呼ばれる中枢神経症状が生じる可能性も考えられる。さらに、SARS-CoV-2 は、ヒト以外の実験動物ではハムスターとサルなどの霊長類に COVID-19 を発症させる。そこで、解剖学的にヒトに類似したカニクイザルの SARS-CoV-2 感染モデルを利用して嗅上皮から嗅球を介した感染病態について検討した。

図 2 SARS-CoV-2 免疫染色

呼吸上皮の上皮細胞と嗅上皮の嗅神経細胞、支持細胞に感染した。



SARS-Cov-2 に感染したカニクイザルの嗅上皮では、リンパ球や好酸球などの炎症細胞浸潤、粘液産生、浮腫、細胞外マトリックスの沈着、上皮の剥脱、毛細血管の拡張など多彩な炎症性病変が観察された。さらに上皮下には胚中心を伴う誘導型鼻関連リンパ組織 inducible nose-associated lymphoid tissue (iNALT) が形成され、IgA, IgG 抗体が産生され、活発な免疫反応が生じていた。嗅上皮では嗅神経細胞と支持細胞にウイルスが感染し、粘膜固有層における嗅神経細胞の軸索や嗅球にもウイルス蛋白が検出された (図 2)。また、嗅球でウイルス RNA が検出され、鼻腔のウイルス RNA 量と相関し、肺におけるウイルス RNA 量と同等のウイルス量が検出された個体も認められた。さらに脳組織にもウイルス RNA が検出されたが、ウイルス量は嗅球に比べると極めて少なかった。以上の結果、SARS-CoV-2 は、容易に嗅上皮から嗅球へ感染するが、脳内のウイルス RNA 量は嗅球に比べて極めて少なく、支持細胞や嗅球などが免疫反応を介して、嗅神経を介した頭蓋内感染を制御している可能性が考えられた。

次に、新たな治療薬として 14 員環マクロライド系抗菌薬の役割を検討した。14 員環マクロライド系抗菌薬には抗ウイルス作用や免疫調節作用があり、クラリスロマイシンの内服は、カニクイザルの高病原性トリインフルエンザウイルス (H5N1, H7N9) 感染の病状を軽減し、肺におけるサイトカインストームを抑制した。したがって、パンデミック感染時には、抗ウイルス作用とともに宿主側の過剰な免疫反応であるサイトカインストームを抑制して、致命的な重症化を抑制できる可能性がある。臨床的に COVID-19 の重症例に対する効果が期待できるが、今後は対象患者や投与時期などについての詳細な検討が待たれる。