

京都大学	博士 (医学)	氏名	岩田敏之
論文題目	Mechanical stimulation by postnasal drip evokes cough (後鼻漏による機械的刺激は咳嗽を誘発する)		
(論文内容の要旨)			
<p>咳嗽は痰や異物を気道から排出するための防御反射である。しかし、過剰な咳嗽は患者の QOL を低下させ、失神や骨折などの有害事象を起こすこともある。後鼻漏を伴う鼻副鼻腔炎は慢性咳嗽の主要な原因の一つだが、その機序は明らかにされていない。鼻副鼻腔炎を呈し、誘発刺激なしに咳嗽様反射がみられると報告された線毛運動異常をもつ遺伝子改変マウス (tubulin tyrosine ligase-like family member 1 (<i>Ttll1</i>) ノックアウトマウス) を用いて、鼻副鼻腔炎と咳嗽との関連性について調べた。</p> <p>初めに、健常人の咳嗽、くしゃみ、expiration reflexの吸呼気パターンの解析を行った。またモルモット及びWTマウスを用いてカプサイシンやクエン酸誘発による咳嗽モデル、卵白アルブミン感作くしゃみモデルを作成し、その咳嗽、くしゃみをwhole body plethysmographを用いて解析した。健常人、モルモット、WTマウスに共通して、咳嗽は吸気が先行する一峰性の呼気パターンを示し、くしゃみは吸気が先行する二峰性の呼気パターンを示した。expiration reflexは吸気が先行しない一峰性の呼気パターンであった。これらの結果を基に、<i>Ttll1</i>^{-/-}マウスの反射を解析したところ、反射の大半は咳嗽であり、他にくしゃみ、expiration reflexも含まれることが判明した。透視下の観察では<i>Ttll1</i>^{-/-}マウスの横隔膜は、通常呼吸よりも咳嗽時に大きく振幅することが判明した。慢性咳嗽の患者では咳感受性が亢進していることがわかっており、この<i>Ttll1</i>^{-/-}マウスでも同様にカプサイシンの咳感受性は亢進していた。病理学的な検討では<i>Ttll1</i>^{-/-}マウスの上気道に鼻副鼻腔炎、さらに後鼻漏がみられたが、下気道において炎症所見は認められなかった。咳嗽を引き起こす求心性の刺激はAδまたはC線維を介して中枢に伝達される。薬理的検討では、リン酸コデイン、Aδ経路を抑制するとされるモグイスティンにて<i>Ttll1</i>^{-/-}マウスの咳嗽は抑制されたが、カプサゼピンやHC-030031 (C線維終末に存在するレセプターの一つであるTRPV1やTRPA1のアンタゴニスト) では抑制されなかった。Aδ線維は化学的刺激よりも気管支収縮や浮腫、粘液分泌による閉塞に伴う機械的な刺激により興奮することが知られており、これらの結果から後鼻漏によって生じる機械的刺激がAδ線維を介して<i>Ttll1</i>^{-/-}マウスの咳嗽を引き起こしている可能性が推測された。抗菌薬であるトスフロキサシンを<i>Ttll1</i>^{-/-}マウスに投与し鼻副鼻腔炎を治療したところ、鼻腔内の炎症は軽快したが、線毛運動の異常により鼻腔内に粘液貯留が残存し、<i>Ttll1</i>^{-/-}マウスの咳嗽は持続した。シアノアクリレートにより鼻腔内の気道を物理的に閉鎖し、後鼻漏の喉頭への垂れ込みを防止した<i>Ttll1</i>^{-/-}マウスでは、自発的に生じていた咳嗽は消失した。最後に、ポリビニルアルコール(PVAL)溶液を用いた人工的後鼻漏を、WTマウスの鼻から投与することでも咳嗽が誘発されることを確認した。</p>			

<p>人と動物に共通して、咳とくしゃみはそれぞれ一峰性、二峰性の呼気パターンを示すことが、今回の実験で初めて明らかとなった。後鼻漏によって生じる喉頭への機械的刺激が咳嗽反射を生じ、その求心性経路として Aδ 線維の関与が示唆された。マウスモデルによる咳嗽の評価法を確立し、鼻副鼻腔炎による咳嗽誘発のメカニズムの一端を解明したことにより、この疾患に対する新たな治療戦略の開発につながることを期待される。</p>
(論文審査の結果の要旨)
<p>慢性咳嗽の原因の一つである鼻副鼻腔炎が咳嗽を誘発する機序は明確にはされていない。線毛運動異常のため鼻副鼻腔炎をもつ遺伝子改変 (<i>Ttll1</i>^{-/-}) マウスでは咳嗽様反射が報告された。本研究では、その反射の鑑別およびメカニズムの解明を行った。</p> <p>ヒト、モルモット、野生型マウスにおける咳嗽、くしゃみの気流を解析し、種によらずそれぞれの反射は吸気が先行する一峰性および二峰性の呼気波形を示すことを明らかにした。<i>Ttll1</i>^{-/-}マウスにみられる反射の主体は咳嗽であり、カプサイシンに対する咳感受性は亢進していた。下気道には炎症や気道リモデリング所見は認められなかったが、上気道には鼻副鼻腔炎による後鼻漏を認めた。薬理的検討から<i>Ttll1</i>^{-/-}マウスの咳刺激伝達経路は、Aδ 線維を介することが示唆された。抗菌薬による鼻副鼻腔炎治療は <i>Ttll1</i>^{-/-}マウスの咳嗽を改善しなかった。鼻腔内気道に人工的閉塞を作成し、後鼻漏の垂れ込みを止めた結果、<i>Ttll1</i>^{-/-}マウスの咳嗽は消失し、また人工的後鼻漏を野生型マウスへ使用すると、咳嗽が誘発された。</p> <p>これらにより後鼻漏の物理的刺激がマウスの咳嗽を誘発することを証明し、鼻副鼻腔炎による咳嗽の機序の一端を解明した。</p> <p>以上の研究は後鼻漏による慢性咳嗽のメカニズム解明に貢献し、今後の慢性咳嗽の研究の発展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成28年 2月 9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>

要旨公表可能日 年 月 日