

胸部・循環研究奨励賞 (砂田賞)



谷口 暁彦

略 歴

2004年5月1日 倉敷市立児島市民病院 (初期研修医)
2006年4月1日 国家公務員共済組合連合会 呉共済病院
(シニアレジデント)
2009年6月1日 岡山大学病院 医員 (呼吸器・アレルギー内科)
2010年4月1日 岡山大学大学院入学 (血液・腫瘍・呼吸器内科学)
2012年6月1日 岡山大学病院 助教 (呼吸器・アレルギー内科)
2016年4月1日 岡山大学保健管理センター 助教
2018年1月1日 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助教
(血液・腫瘍・呼吸器内科学)
2021年10月1日 独立行政法人国立病院機構 福山医療センター
呼吸器内科医長
現在に至る

研究論文内容要旨

ニューロペプチドY (NPY) は中枢神経系のみならず、免疫細胞や気道上皮にも広く発現しており、呼吸器疾患の他、消化器疾患、高血圧、糖尿病、心疾患等様々な疾患に関与すると報告されている。慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の患者においては気道上皮の NPY 発現が低下しているとの報告もあるが、NPY が COPD や肺気腫の病態にどのように関わるかは未だ明らかにされていない。

我々はエラスターゼ誘導肺気腫モデルにおける NPY の役割を調べるため、野生型マウス及び NPY 欠損マウスに対し、豚膵由来エラスターゼ (PPE) をマウスに経鼻投与し、エラスターゼ誘導マウス肺気腫モデルを作製、呼吸機能や気道炎症の評価を行った。呼吸機能は主に静肺コンプライアンス測定により評価、肺気腫は平均肺胞間距離による組織学的評価を行った。また気道炎症の評価として、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の炎症細胞数、BALF や肺ホモジネート中のサイトカイン・ケモカインレベルを測定した。

このモデルにおいて、PPE 投与後に肺の気腫性変化が生じ、肺中 NPY レベルの上昇を認めた。NPY 欠損マウスでは野生型マウスに比して優位に気腫化が強く、PPE 投与7日目の BALF 中の好中球増加、マクロファージ増加がより顕著であった。この BALF 中サイトカインの評価では、NPY 欠損マウスにおいて好中球やマクロファージ関連のケモカインが野生型マウスに比して高値であり、さらに肺ホモジネート中の IL-17 が高値、そして気道内の3型自然リンパ球 (ILC3) 増加を認めた。

NPY が肺気腫の形成に抑制的に働くとの仮説の下、このモデルに対して NPY の投与を行ったところ、静肺コンプライアンスは対照群 (PBS 投与群) に比して NPY 投与群で低い傾向があり、肺の組織学的評価では、NPY 投与群で用量依存的に、平均肺胞間距離が低くなる傾向があった。また、NPY 投与群では、BALF 中の総細胞数及びマクロファージ数、リンパ球数が有意に低かった。

さらにこのモデルに対して Y1 受容体アンタゴニスト (BIBO3304) を投与し NPY を阻害したところ、BIBO3304 投与群では対照群 (PBS 投与群) に比して静肺コンプライアンスが高い傾向にあり、組織学的評価では気腫化がより高度で、平均肺胞間距離が有意に高かった。

本研究の結果から、エラスターゼ誘導肺気腫モデルにおいて、NPY は PPE に誘導される気道炎症、肺の気腫化に対して保護的に働いている可能性が示唆された。肺気腫・COPD に対する新たな治療として NPY を応用できる可能性がある。