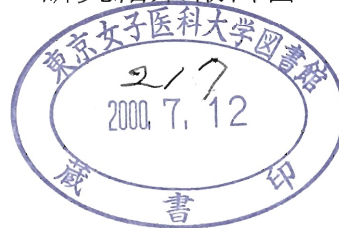

抗原感作気道上皮細胞におけるClイオン輸送能と
CFTR遺伝子発現

(課題番号 10670564)

平成10年度科学研究費補助金（基盤研究 C）
研究結果報告書



平成12年3月

研究代表者 近 藤 光 子
（東京女子医科大学医学部 講師）

はしがき

気管支喘息における過分泌は粘液栓による気道閉塞さらには窒息死をもたらすことから、過分泌の病態生理の解明は重要な課題である。気道の過分泌は杯細胞や粘膜下腺からの粘液分泌や血漿蛋白の漏出の他、気道上皮細胞からのClイオントランスポートに伴う水分分泌が関係している。これまで気管支喘息に関わる種々の生理活性物質、例えばヒスタミンやタキキニンなどは気道上皮におけるClイオントランスポートの亢進を引き起こすことが知られている。しかし実際に喘息発作時にClイオントランスポートの亢進を直接証明した報告はない。本研究では抗原感作モルモットを用い *in vitro* で抗原チャレンジを行い気道上皮Clイオントランスポートの亢進を電気生理学的に証明し、その作用機序について検討を行う。また慢性難治性喘息では杯細胞過形成などの気道上皮リモデリングが生じ、過分泌との関わりが近年注目されているが、リモデリング時におけるClイオントランスポートについて検討された報告はない。本研究ではモルモットに反復抗原感作を行ってリモデリング上皮を作成し、Clイオントランスポートの電気生理学的解析とともに、Clチャンネルの中で最も中心的な役割を果たしているcystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)の発現の亢進についても報告する。本研究の結果は気管支喘息における過分泌、とくに治療に難渋するbronchorrheaや喘息死の病態解明に役立つものと考えられる。

研究組織

研究代表者：近藤光子（東京女子医科大学医学部講師）

研究経費

平成10年度	1900千円
平成11年度	1300千円
計	3200千円

研究発表

(1) 学会誌等

1. M.Kondo, J. Tamaoki, S. Kanoh, et al. Antigen challenge increases Cl ion transport in sensitized guinea pig trachea. Proceeding of airway secretion reseach.1: 77-81, 1999.
2. M. Kondo, J. Tamaoki, J. Nakata, A. Nagai. Remodeled tracheal epithelium after repeated sensitization is ready for hypersecretion in guinea pigs. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159: A37, 1999.
3. 近藤光子、玉置淳、叶宗一郎 他. 抗原チャレンジによる感作モルモット気道上皮Clイオントランスポートの亢進 呼吸. 17:S60-S62, 1998.
4. S. Kanoh, M. Kondo, J. Tamaoki, et al. Effect of FK506 on ATP-induced intracellular calcium oscillations in cow tracheal epithelium. Am. J. Physiol. 276: L 891-L 899, 1999.
5. J. Tamaoki, M. Kondo, K. Kohri, et. al. Macrolide antibiotics protect against immune complex-induced lung injury in rats: roles of nitric oxide from alveolar macrophages. J. Immunol. 163; 2909-2915, 1999.
6. M. Kondo, S. Kanoh, J. Tamaoki, H. Shirakawa, S. Miyazaki, A. Nagai. Erythromycin inhibits ATP-induced intracellular calcium responses in bovine tracheal epithelial cells. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 19: 799-804, 1998.
7. J. Tamaoki, M. Kondo, S. Takeuchi, H. Takemura, A. Nagai. Vasopression stimulates ciliary motility of rabbit tracheal epithelium: Role of V1b receptor-mediated Ca^{2+} mobilization. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 19: 293-299, 1998.
8. 近藤光子. クラリスロマイシンと気道上皮細胞 Ca^{2+} 応答作用ーびまん性汎細気管支炎に対するCAM長期療法の根拠ー分子呼吸器病 3:361-366, 1999

9. 近藤光子、永野優子. 末梢血中のTh1/Th2とステロイドの効果
臨床医 25:2171-2173,1999.

(2) 口頭発表

1. American Thoracic Society 1998/4/24-29 Chicago, IL, USA
Am J Respir Crit Care Med 157; A201, 1998.

Erythromycin inhibits intracellular calcium responses in cow tracheal
epithelial cells.

M. Kondo, S. Kanoh, J. Tamaoki, H. Shirakawa, S. Miyazaki, A. Nagai.

2. 第38回日本呼吸器学会総会 平成10年3月 熊本
日本呼吸器学会雑誌 36; 287, 1998.

気道上皮細胞内Ca²⁺動態に対するエリスロマイシンの効果
近藤光子、叶宗一郎、玉置淳、磯野一雄、永井厚志

3. 第48回日本アレルギー学会総会 平成11年12月1-3日 神戸
アレルギー47; 972, 1998.

気道上皮細胞内Ca²⁺動態およびPGE₂産生におけるinterferon- γ とIL-4の拮
抗作用

近藤光子、玉置淳、磯野一雄、永井厚志、叶宗一郎

4. 第6回肺リモデリング研究会 平成10年10月17日 東京
反復抗原感作気道上皮と分泌亢進(プレナリーセッション)
近藤光子、玉置淳、永井厚志

5. 第35回気道過敏性研究会 平成11年3月6日 東京
気道粘膜イオントランスポートに対する抗原反復感作の影響と喘息患者
の喀痰の解析

近藤光子、玉置淳、平良真奈子、永野優子、永井厚志

6. 第11回日本アレルギー学会春期臨床大会 平成11年5月14日 大阪
シンポジウム 気道壁のリモデリングの進展抑制は可能か
ー診断と治療の立場よりー
気道上皮のリモデリングと気道分泌亢進
近藤光子、玉置淳、中田潤子、永井厚志
アレルギー48 ; 229. 1999

7. 第39回日本呼吸器学会総会 平成11年3月27日 横浜
反復抗原感作による気道上皮のリモデリングと気道分泌亢進
近藤光子、玉置淳、永井厚志
日本呼吸器学会雑誌 37 ; 191.1999

8. American Thoracic Society 1999/4/25 San Diego, CA, USA
Am J Respir Crit Care Med 159; A37, 1999.
Remodeled tracheal epithelium after repeated sensitization is ready for
hypersecretion in guinea pigs.
M. Kondo, J. Tamaoki, J. Nakata, A. Nagai.

9. 第19回気道分泌研究会 平成11年5月8日 津
反復抗原投与による気道上皮のリモデリングと気道分泌亢進
近藤光子、玉置淳、中田潤子、永井厚志

10. Asthma club in Sendai 平成11年9月24-25日 仙台
近藤光子、中田潤子、玉置淳、永井厚志、須藤孝子、川上順子
COX-2 ノックアウトマウスにおけるアレルギー性好酸球性炎症の亢進

11. 第7回肺リモデリング研究会 平成11年10月2日 東京
反復抗原投与後の気道上皮リモデリングに対する抗IL-4抗体の抑制効果
近藤光子、玉置淳、中田潤子、永井厚志

12. 第49回日本アレルギー学会総会 平成11年10月18-20日
COX-2 ノックアウトマウスにおけるアレルギー性好酸球性炎症の亢進

近藤光子、中田潤子、玉置淳、須藤孝子、永井厚志
アレルギー 48: 994, 1999.

(3)著書

- 1 近藤光子、玉置淳 イオンチャネル. 呼吸器疾患の分子生物学
川上義和、谷口直之、木田厚瑞編 医学書院 187-199, 1998.