

5. パプアニューギニア村落部における住民の保健医療サービス利用

(国際環境・熱帯医学) 塚原高広

パプアニューギニアはアジア・オセアニア地域で最もマラリアが流行しているが、村落部の公的保健医療サービスは劣悪である。近年、抗マラリア薬供給の改善を目指しヘルスポランテニア (village health volunteer: VHV) の養成プログラムが導入された。そこで、マラリア流行地域の発熱小児を対象として、保護者が医療施設選択に関して費用や距離等の因子がどう影響するのか分析した。東セピック州の一診療所の医療圏で2011, 2012年の雨季に5歳未満小児を持つ保護者にインタビューして2週間以内の発熱エピソードを収集した。医療サービス選択を混合ロジットモデルにより分析した。発熱症例257例のうち、主な選択は、診療所、VHV、自宅の3つに限られていた。直接費用も歩行距離もVHVおよび診療所の選択とは負の関連があった。VHV受診にかかる直接費用や歩行距離が増えても、診療所を受診する確率への影響は少なかったが、自宅での治療を選択する確率が上昇した。これらの結果は、VHV導入により自宅での治療が減少したことを示唆している。少額の医療費や受診にかかる歩行距離のわずかな増加でさえもVHV受診率低下につながり、VHV制度の維持のための公費負担と各村に1人のVHVの配置が必要であろう。なお本発表は以下の論文の一部である: Tsukahara T, Ogura S, Sugahara T et al. (2015) The Choice of Healthcare Providers for Febrile Children after Introducing Non-professional Health Workers in a Malaria Endemic Area in Papua New Guinea. *Front. Public Health* 3: 275. doi: 10.3389/fpubh.2015.00275

6. 銀ナノ粒子のリソソーム分布と毒性

(衛生学公衆衛生学 (一)) 宮山貴光・松岡雅人

銀ナノ粒子 (AgNPs) は、抗菌性を有するナノマテリアルであり、近年、医薬部外品や化粧品などに幅広く利用されている。一方で、生体への透過性や反応性が高いことから、吸入曝露された際に生じうる肺毒性の発現機序の解明が待たれている。先行研究より、AgNPsは細胞内にエンドサイトーシスによって取り込まれた後、細胞内消化に関わる小器官リソソームに分布することが知られている。しかしながら、リソソームの機能障害とAgNPsの肺細胞毒性発現との関連性は明らかではない。そこで、本研究では、リソソーム内へのH⁺流入を制御するvacuole-ATPaseに対する阻害作用を有するバフィロマイシンA1を用いて、AgNPsの肺細胞毒性発現におけるリソソーム機能障害の関与を検討した。

ヒト肺胞上皮腺がん細胞A549細胞にAgNPs (粒径20

nm) を曝露した結果、用量依存的に細胞毒性が増大した。さらに、A549細胞内のAgNPs凝集体は増加し、リソソーム内pHの上昇が観察された。バフィロマイシンA1を処理したAgNPs曝露細胞では、AgNPs単独曝露細胞と比較して、リソソームのpH維持機構破綻に伴い、その細胞毒性も増大した。さらに、バフィロマイシンA1を処理したAgNPs曝露細胞では、AgNPsのほとんどが不溶性画分に存在し、可溶性画分に存在する銀イオン量は有意に減少した。また、金属防御ストレス蛋白メタロチオネインのmRNAレベルも有意に減少した。

以上の結果から、バフィロマイシンA1の処理によってリソソーム内のH⁺流入を化学的に阻害し、pH維持機構を破綻させると、A549細胞内のAgNPs凝集体が増加し、細胞毒性が増大することが明らかとなった。AgNPs曝露肺細胞では、リソソームのpH維持機構が破綻し、AgNPsが凝集体として蓄積することで肺毒性が惹起される可能性がある。

7. Th17細胞の質的变化によって誘導される気道過敏性および気道炎症について

(微生物学免疫学) 芦野 滋

気管支喘息は、helper T (Th) 2型免疫反応によって引き起こされると考えられ、気道過敏性亢進、肺への好酸球浸潤、気道上皮組織における粘液産生、血清中IgEレベル上昇などが特徴的である。現在の喘息治療においては、ステロイド薬以外にも、より選択的な作用点を狙い、Th2型免疫反応の上流を抑制できる薬剤などを含め、様々な新規治療法が開発されている。

しかし、喘息患者の約10~25%が、ステロイド薬ですら症状をコントロールできない難治性気管支喘息であるという背景があり、その病態にはTh17細胞に依存した免疫反応が関わっていることが報告されている。したがって上述したようなTh2免疫反応をターゲットとした治療法開発とは別に、Th17依存的な病態発症メカニズムの解明ならびにステロイド抵抗性気道炎症を克服する研究が求められている。

そこで、独自に開発したTh17移入モデルを用いて、Th2依存性喘息病態との差異を明らかにするとともに、生体内でTh17が誘導する気道過敏性および気道炎症について解析した。その結果、Th2移入喘息モデルとは異なり、Th17移入モデルでは肺への好中球浸潤を主体とした気道炎症が認められ、気管支肺胞洗浄液中にはinterleukin (IL)-17以外にもinterferon (IFN)- γ が検出された。また、肺局所のTh17細胞がIL-12存在下でIFN- γ 産生能を獲得し、気道過敏性を誘導していることが明らかになった。さらに、そのTh17依存性気管支喘息はステロイド抵抗性であることも確認された。

以上より、Th17細胞の質的变化によって出現する

IFN- γ 産生細胞によって、気道過敏性および気道炎症がステロイド抵抗性になり得ることが推察された。現在は、Th1/Th17 サイトカイン依存性ステロイド抵抗性喘息の制御法開発を進めている。

8. 神経損傷による脳内身体表現の変容と機構

(生理学 (第一))

宮田麻理子

手足の切断などで神経損傷をうけると、失った手足があたかも存在するように感じそれが痛む幻肢痛 phantom pain が高率に発症する。幻肢は切断断片部や顔に触れることで出現することが多く、この現象を phantom referred sensation (pain) という。また幻肢痛の重症度は、神経損傷による脳内の体部位マップの変化率に相関することも知られている。これらの知見から、実際の体表面の体部位情報の入力と中枢での出力情報のミスマッチが幻肢痛の発症メカニズムと提唱されてきたが、その神経回路レベルの機構は未だ不明であった。

我々はマウスのヒゲ感覚神経切断モデルを用いて、体

性感覚情報の最終中継核である視床 VPM において上行性線維回路 (内側毛帯線維) が大規模に改編されることを明らかにした (Takeuchi et al. *J Neurosci* 2012)。今回、遺伝子改変マウスを用いてヒゲ領域由来の上行性線維上の体部位情報を可視化するで (Takeuchi et al. *J Neurosci* 2014)、ヒゲ感覚神経切断誘導性の VPM 神経回路改編に伴い、上行性線維上の体部位情報が視床レベルで大きく変容する事を見いだした。それと同時期に in vivo での受容野が拡大し、神経損傷を受けていない下顎に触っただけで疼痛行動 (アロデニア) を起こすようになった。これは、phantom referred sensation に似た異所性疼痛行動であると考えられた。また、神経回路改編の誘導に関わる候補分子も明らかになった。以上の結果は、末梢神経損傷による候補分子—視床神経回路改編—受容野の変容—異所性疼痛が互いに関係しあう一連の事象であることを強く示唆し、phantom referred sensation の発症メカニズムの解明につながると期待される。発表内容は現在投稿準備中である。KAKENHI : 15H01667, 26280010