

和歌山県立医科大学 薬学部 助教

せき や とも き
関谷 知樹

東京理科大学

薬学部 生命創薬科学科 (2014 年度入学)
薬学研究科 薬科学専攻 (2019 年度修士課程修了)
薬学研究科 薬科学専攻 (2023 年度博士課程修了)

気道上皮細胞分化の薬理的調節と 治療戦略への応用

はじめに

この度は学術奨励賞にご選出いただき、また広報誌執筆の機会を賜りましたこと、心より御礼申し上げます。

私は2014年に薬学部生命創薬科学科に入学し、2024年3月に博士の学位を取得しました。学部から博士課程まで一貫して、磯濱洋一郎教授の主宰する応用薬理学研究室で、呼吸器疾患の治療に関する研究に取り組んできました。

呼吸は生命活動に不可欠であり、その機能を維持するために、多様な細胞が協調して働くことで、精緻で複雑な機構が成り立っています。私はその中でも、「気道クリアランス」に着目して研究を行ってきました。本稿では、今回奨励賞の対象となりました博士論文『気道クリアランスの薬理的調節に関する研究』について、その背景と意義をご紹介します。

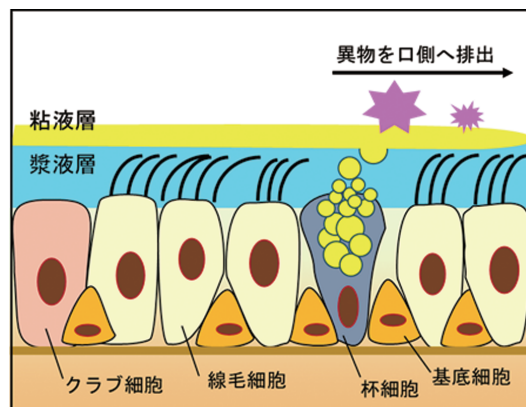
粘液線毛輸送：気道クリアランスを担う仕組み

私たちが日常的に行っている呼吸では、外界から様々な異物や微生物が気道内へ侵入します。これらを体外へと排出し、肺を清潔に保つ仕組みが気道クリアランスです。気道上皮は線毛細胞、クラブ細胞、杯（さかずき）細胞、基底細胞などから構成され、これらが協調して働くことで、粘液線毛輸送という防御機構が維持されています。【図1】に模式図を示すように、クラブ細胞や杯細胞は気道表面を被覆する気道液を分泌し、特に杯細胞から分泌される粘液は異物をトラップする役割を担います。線毛細胞は線毛運動によって、気道液ごと異物を口側へと運搬し、排出します。基底

細胞は組織幹細胞としてこれらの細胞へ分化し、気道上皮の恒常性を維持します。

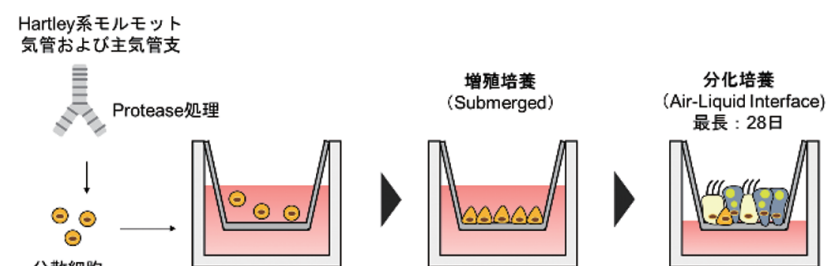
一方で呼吸器感染症や喘息をはじめとする炎症病態時には、線毛細胞の脱落、杯細胞からの粘液の過剰な供給などによってクリアランス能は低下します。特に慢性の炎症を伴う呼吸器疾患では、これらに加えて、基底細胞の分化バランスが崩れ、杯細胞への分化が過剰に傾きます。これによる過剰な粘液供給は、痰や息苦しさなどの不快感だけでなく、易感染や窒息のリスクを上昇させ、また病態の重症化に密接に関与しています。

臨床において、現在の治療コンセプトは、ステロイドという抗炎症薬によって炎症をコントロールすること、気管支拡張薬により換気路を確保すること、そして去痰薬によって痰を出しやすくすること、です。しかし、従来の去痰薬は有効性に乏しく、ステロイド薬についても、重篤化した病態では無効例が多いことや、気道粘液については著効しないことが知られ、充分な



【図1】 気道上皮の模式図

治療満足度が得られていない患者さんが一定数存在します。そこで私は、この分化異常を是正することが、気道クリアランス能を正常化し、従来のステロイド薬などと全く異なるアプローチによる、新規治療戦略として提案できると考え、研究を進めてまいりました。



【図2】 気道上皮分化培養系の概要

分化培養系の構築と薬効の評価

ここまで述べたように、気道上皮の恒常性は分化のバランスによって規定されます。まずはこれを評価するために、気道を実験器具の上に再構築する必要があります。そこで既報を改良し、モルモットから単離した気道上皮細胞を特別なチャンバーに播種し、片側を空気に、もう片側を培地に接触させた状態で培養しました。この気液界面培養法【図2】により、約35日間で気道上皮構造を再現することができました。

さらに、基底細胞からの分化バランスの崩壊はIL-13というサイトカインが関与することが知られるため、培地中にIL-13を加えて培養することで、杯細胞への過剰な分化を再現することに成功しました。そして興味深いことに、既存の報告と一致し、このIL-13による杯細胞の分化に対してはステロイド薬であるデキサメタゾンには明確な抑制効果は認められませんでした。

最後にこの分化を調節できる医薬品として、漢方薬の清肺湯を発見しました。清肺湯は痰を伴う咳、すなわち気道クリアランスの低下時に使用する漢方方剤であり、その作用機序の一端として杯細胞の分化抑制があったことは、非常に興味深い知見でした。また、その機序として、杯細胞への分化に必須であるSPDEFという転写因子の働きを抑制することで、分化を止めているということを発見しました。これらの結果は動物実験においても再現され、IL-13を気管内に投与した動物に清肺湯を投与しておくことで、肺における杯細胞の過剰増殖を抑えることができました¹⁾。

これらの結果は、気道粘液に対してはステロイド薬が効かないという臨床の報告が基礎研究レベルでも再現されたことに加え、経験的に用いられてきた漢方薬の作用を、細胞分化制御という薬理学的枠組みから理解しうる可能性を示すものであり、非常に興味深い知見です。また、細胞分化を薬理学的に調節することが、治療コンセプトとなりうることを示唆しており、新規医薬品の提案につながる基盤となると考えております。

呼吸器疾患への社会的関心の高まりの中で

私が博士課程に進学した2020年4月はCOVID-19(新型コロナウイルス感染症)によって世界中が対応に追われたタイミングでした。修士課程の卒業式や学会が中止、博士課程の入学式が延期となり、またロックダウンに伴い研究室への入室も制限となりました。この経験は、コロナ禍という制限の中で、時間や研究資源をどのように運用するかを学ぶ契機となりました。一方でそれ以上に、呼吸器疾患に対する社会的関心の高まりを強く実感し、非常に大きな意味を持ちました。自身の研究が社会のニーズと隣り合う位置にあることを認識した経験は、「研究費をいただいて研究を行う以上、その成果は社会に還元されるべきであり、そのために尽力すべきである」という師の教えを、改めて自分自身の姿勢として考えさせられる契機となりました。そしてこの経験を通じ、基礎研究を社会へとつなぐ視点の重要性を改めて認識いたしました。

おわりに

本研究は、薬の作用を理解するという“薬理学”を起点に、生体防御機構を細胞分化の制御という視点から捉え直す試みでした。この視点は呼吸器疾患の病態理解や薬物療法の発展につながると考えています。

現在は臨床・社会薬学部門に身を置き、研究成果が社会に還元される過程を実感しています。今後もこの視点を大切にしながら、基礎と臨床をつなぐ研究に取り組んでいきたいと考えています。

改めて、本研究の遂行にあたりご指導・ご助力いただきました全ての方に、心より御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Sekiya T. et al., J Pharmacol Sci. 155: 21-28 (2024)