

2021 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	誤嚥性肺炎へのポリアミン吸入投与による呼吸機能改善効果の検証
キーワード	① 誤嚥性肺炎、② 呼吸窮迫症候群、③ ポリアミン

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	オオキド マキコ 大城戸 真喜子
配付時の所属先・職位等 (令和3年4月1日現在)	東京慈恵会医科大学 分子生物学 助教
現在の所属先・職位等 (令和4年7月1日現在)	東京慈恵会医科大学 分子生物学 助教
プロフィール	現職 東京慈恵会医科大学 分子生物学講座 助教、日本ポリアミン学会事務局 会計、日本ポリアミン学会 企画運営委員会 委員。視覚障害補装具適合判定医。東京慈恵会医科大学 医学部医学科卒業後、眼科医を経て現職。知れば知るほど面白いポリアミンの多彩な機能に新たな1ページを加える。実用化に向けた応用研究につなげる。

1. 研究の概要

我々は無意識のうちに呼吸し、生命を維持している。息を吸うことで肺胞（気管支から枝分れた約6億個の小さな部屋）が膨らみ、息を吐いても萎まない（虚脱しない）しくみが、呼吸（酸素と二酸化炭素の交換）を成立させている。そのしくみに重要なのは、肺表面で空気に接する表面積を小さくしようとする水の力（表面張力）に対抗し、表面張力を低下させる肺サーファクタントである。誤嚥や感染等を契機に肺胞に溜まる滲出液は、肺サーファクタントを阻害し、肺を膨らみにくくさせることが知られている。しかし肺サーファクタント機能不全状態を改善させる有効な治療法は存在せず、誤嚥や感染等により肺障害を呈した患者の多くが、致死率の高い急性呼吸窮迫症候群（ARDS）に至っている。

申請者は、近年新規に発見した肺胞内在物質ポリアミンについて呼吸機能への作用を探索するなかで、ポリアミンには希釈により低下した肺サーファクタントの機能を改善させる効果があることを見いだした。しかし実際のARDSやその原疾患では、肺胞滲出液による肺サーファクタントの希釈のみならず血漿成分のアルブミン等による阻害も存在している。そこで本研究では、ARDSの原疾患として頻度の高い誤嚥性肺炎に着目し、その病態を模した *in vitro*, *in vivo* 実験系を構築し、ポリアミン添加、ポリアミン投与の効果を検証した。

- 1) *in vitro* 表面張力測定系
- 2) 酸吸引による誤嚥性肺炎モデルラット

2. 研究の動機、目的

我が国では年間約4万人の誤嚥性肺炎患者が死亡している。がん、心・脳疾患の治療中に、誤嚥性肺炎を併発する人もいる。しかし有効な治療法が存在しないため、誤嚥性肺炎や終末期肺炎などの治療アルゴリズムの中に、「個人の意思やQOLを考慮した治療・ケア」という選択

肢が盛り込まれるようになった（成人肺炎診療ガイドライン 2017 年）。医学の進歩したこの時代においても、つい先日まで元気だった人が誤嚥性肺炎で急逝するような事態を克服するには至っていない。過去には、肺サーファクタント産生の未熟により肺サーファクタント欠乏状態にある早産児呼吸窮迫症候群に有効なウシやブタ肺由来の人工サーファクタントや、新たに開発された人工サーファクタントを用いて、ARDS に対する数々の臨床試験が世界中で行われてきたが、いずれも生命予後を改善させないことが報告された(Exp Ther Med. 2013; 5:237)。当時より、肺サーファクタント以外に肺を膨らませる未知の因子の関与が疑われていた。

申請者が新規肺胞内在物質として見いだしたポリアミンについて呼吸機能への作用を探るなかで、ポリアミンが肺サーファクタントシステムの重要な因子である可能性を見だし、生理食塩水でサーファクタントを洗い流した ARDS モデルを用いてポリアミンの効果を検証してきた。しかし、より現実的な応用研究に結びつけるため、ヒト ARDS の原疾患として頻度の高い誤嚥性肺炎の病態を模し、サーファクタントの希釈とアルブミンによる障害が共存する in vitro 実験系、および in vivo 実験系を用いて、ポリアミンの効果を検証することを、本研究の目的とする。特に本研究では、ポリアミン投与形態のひとつとして、肺胞への薬液到達を可能とする超音波ネブライザーを用いた吸入投与法を導入し、効果を検証する。

3. 研究の結果

1) in vitro 表面張力測定系へのポリアミン添加の効果

in vitro で、市販のウシ肺サーファクタントの希釈系にアルブミン(alb)を添加し、誤嚥性肺炎を模した状態を構築した。ウシ肺サーファクタント(surf)は溶液の表面張力を低下させる(図1 レーン2,6)が、アルブミン(alb)の存在によってその機能が障害された(図1 レーン3,7)。Alb によって障害されたサーファクタントの機能は、ポリアミン(PA)の添加によって回復した(図1 レーン4,5 および8,9)。そのPA添加による回復効果は、surf 濃度(図1 レーン4,8 および5,9)、および alb 濃度(data not shown)の影響を受けるが、in vivo 誤嚥性肺炎モデルへポリアミンを投与することの妥当性を示す結果となった。

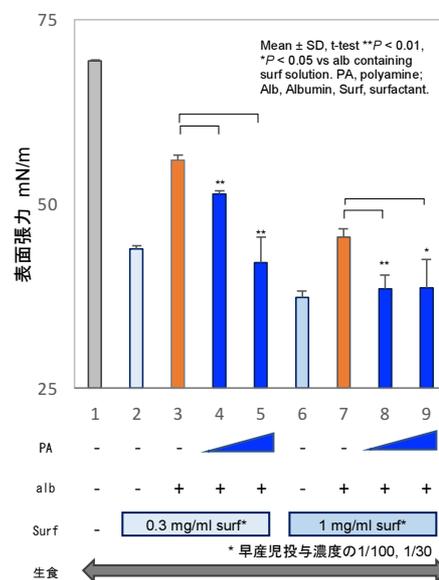


図1. サーファクタントの希釈および alb による障害共存下における、ポリアミン添加によるサーファクタント機能改善効果

2) 誤嚥性肺炎モデルへのポリアミン吸入投与の効果

全身麻酔下のWisterラット雄に塩酸を2回経気道投与し、胃内容物の誤嚥を想定した誤嚥性肺炎モデルを作製した(図2 a)。誤嚥性肺炎モデルの背側肺の含気は広範囲に渡り不良であった(図2 c)。

一方、酸吸引後早期から(2回目の塩酸経気道投与直後より)ポリアミンを吸入した場合、正常肺には劣るが肺の含気は全体的に良好で、含気不良に陥りやすい背側の肺においても含気が保たれていた(図2 d)。

誤嚥性肺炎モデル群の中で、初回酸吸引から90分後にARDSを呈してい

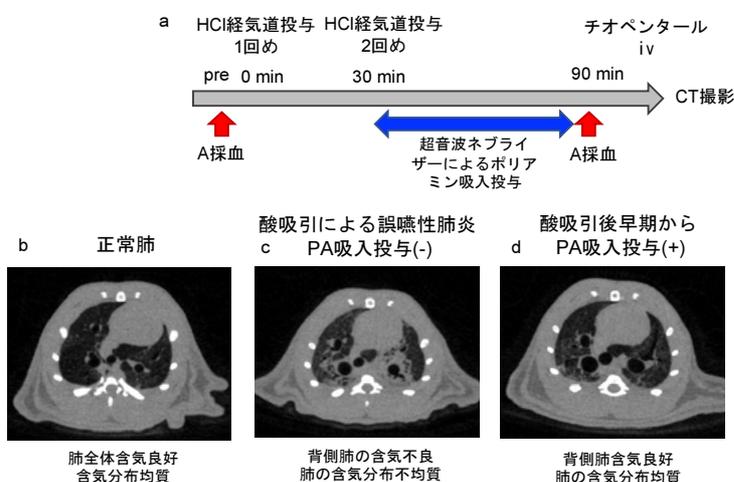


図2. 誤嚥性肺炎モデルへのポリアミン吸入投与による肺野含気への効果

たのは約3/4であったのに対し、ポリアミン吸入群では約1/4であった (data not shown)。

3) 結論

- ・ポリアミンは、アルブミンによって阻害された肺サーファクタントの機能を改善・回復させる効果を有する。
- ・超音波ネブライザーを用いた、誤嚥（酸吸引）早期からのポリアミンの吸入投与に、肺の虚脱を抑制し、重症化（ARDSへの進行）を抑制する可能性を見いだした。

4. 研究者としてのこれからの展望

ポリアミン（プトレッシン、スペルミジン、スペルミン）は全ての生物、全ての細胞に存在する低分子生理活性物質である。生体に存在するポリアミンはオルニチンを材料に細胞内で合成される他、腸管吸収に由来する。細胞内のポリアミンは、その濃度が高くなりすぎないように、特殊な機構によって厳密に調節されている。細胞内ポリアミンの多くは核酸と構成的あるいは機能的に相互作用し、細胞増殖や分化に関わっている。オートファジーにも関連し、抗老化物質としての機能が着目されている。また細胞内ポリアミンはカリウムチャネルの内向き整流の発生に関与し、心臓や神経細胞の活動に重要である、などポリアミンの機能は多岐にわたり、知れば知るほど奥が深く興味深い。一方で、血漿のポリアミン濃度は、細胞内濃度の1/100程度の濃度のしか存在せず、細胞外ポリアミンについて注目されることは少なかった。

申請者は、肺胞という細胞外空間にポリアミンが存在し、そこで肺サーファクタントとともに呼吸機能に関与している可能性を見いだした。肺胞の滲出液によって肺が膨らみにくくなり萎みそうな状況で補充されるポリアミンは、おそらく肺サーファクタントの機能を引き出させるように作用するらしいことが本研究を通して少しずつわかってきた。ポリアミンの新しい機能に1ページを加えることができるよう、さらに研究を進めていきたい。また本研究で得られた結果をさらに発展させ実用化にむけた応用研究に結びつけたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、2021年度女性研究者奨励金を交付していただき、本研究をご支援いただいた日本私立学校振興・共済事業団ならびに関係者の皆様に、心より感謝申し上げます。

本研究では、ARDSの原疾患として頻度の高い誤嚥性肺炎に着目することで、実際の病態に近づけた解析や検証を行うことができました。特に本研究で試みた超音波ネブライザーを用いた誤嚥早期からのポリアミン吸入投与に、ARDSへの進行を抑制する可能性を見いだすことができました。将来的に生み出される可能性として、誤嚥に気づき、発症早期からポリアミンの吸入を開始できれば、誤嚥性肺炎から致死率の高いARDSへの進行を防ぎ、国内年間約4万人の誤嚥性肺炎患者死亡者数を減らせることに貢献できると推察されます。実用化に向けた応用研究に結びつけることができるよう、日々研鑽を積んでまいります。ご支援賜りありがとうございました。