

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：34417

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18298

研究課題名(和文) 鼻腔産生一酸化窒素から睡眠時無呼吸症の病態を探る

研究課題名(英文) Investigating the Pathophysiology of Sleep Apnea from Nasal Nitric Oxide Production

研究代表者

河内 理咲(KAWACHI, Risaki)

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号：70620756

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：重症OSA症例にCPAPの導入前後で鼻腔NOと鼻粘膜擦過液を比較検討した。鼻腔NOは導入後に有意に低下した。気道粘膜においてiNOS発現の誘導、NO産生が関連すると考えられた。擦過液は、抗老化分子のSIRT1、低酸素で誘導される転写因子HIF-1、マクロファージの遊走や活性化に関する蛋白MIFを比較検討した。OSAでは低酸素ストレスでSIRT1発現が低下、HIF-1発現が亢進し、MIFやiNOSが誘導された。導入後はSIRT1の発現が増加し、HIF-1は抑制されMIFやiNOSが抑制されていた。酸化ストレスの解除による変化であると推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

OSAは近年ますます増加傾向にある疾患である。病勢の把握にはPSGが必要であるが決して簡易な検査ではない。OSAでは、睡眠中に反復する上気道閉塞に起因する酸化ストレスや炎症性サイトカインの上昇が、気道粘膜においてiNOS発現の誘導、NO産生の亢進を来すと考えられた。また、低酸素ストレスでSIRT1発現が低下、HIF-1発現が更新し、MIFやiNOS(誘導型NO合成酵素)が誘導されることもわかり、CPAP導入で正常化されると示唆された。OSAの粘膜局所での変化を評価することでその病態を詳細に把握することができ、今後の無呼吸治療で病勢や治療効果を判定する一つの方法となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Nasal NO and nasal mucosa scraping fluid were compared before and after the introduction of CPAP in patients with severe OSA. Nasal NO decreased significantly after the introduction of CPAP. Induction of iNOS expression and NO production in the airway mucosa were considered relevant. In OSA, SIRT1 expression was decreased by hypoxic stress, HIF-1 expression was increased, and MIF and iNOS were induced. After transduction, SIRT1 expression was increased, HIF-1 was suppressed, and MIF and iNOS were inhibited. The changes were assumed to be due to the release of oxidative stress.

研究分野：睡眠時無呼吸症

キーワード：呼気一酸化窒素 鼻腔FENO 睡眠時無呼吸症 OSA

1. 研究開始当初の背景

閉塞性睡眠時無呼吸症(OSA)は、現代病のひとつとされ増加の一途を辿っている。その診断と病勢把握に終夜ポリソムノグラフィー(PSG)が必要である。鼻腔の閉塞や気流の変化がOSAの病態に関与するが、PSG結果との関連性は検討されていない。近年、喘息などの気道炎症性疾患の病勢マーカーとして、呼気中一酸化窒素(FENO)が臨床応用されている。NOは主に気道上皮で産生され、炎症や酸化ストレスにてその産生が亢進することが指摘されているが、その詳細なメカニズムは明らかにされていない。本研究では、OSAの病態形成における鼻腔ストレスの役割を明らかにし、OSAの病勢マーカーとしての鼻腔NOの臨床応用を目指す。本研究に先立ってOSA患者における鼻腔NO値を推算し、その病勢マーカーとしての有用性について検証した。AHIで分類された重症度の高いOSA症例において鼻腔NOは高値を示し、CPAP治療に至った症例に関しては、治療導入後に有意な低下を認めた(河内理咲 他.OSAS患者における病勢マーカーとしての鼻腔NO. 口咽科 2017;30(2):221~225)。睡眠中に反復する上気道閉塞に起因する酸化ストレスや炎症性サイトカインの上昇が、局所の気道粘膜においてiNOS発現の誘導、NO産生の亢進をもたらすと考えられる。

2. 研究の目的

睡眠中の上気道閉塞に伴う無呼吸・低呼吸によって引き起こされる閉塞性睡眠時無呼吸症(OSA)は、鼻腔の閉塞や気流の変化がその病態と深く関与するとされている。OSAにおいても呼気中一酸化炭素(FENO)値の変動が認められること、特に鼻腔におけるNO産生が増加することが報告されており、鼻腔NOがOSAの病勢を反映することが示唆されている。しかしながら、OSAの病態におけるNO産生のメカニズム(鼻腔抵抗や炎症ストレスとの関連)は検討されておらず、本研究では鼻腔NOのOSAにおける病勢マーカーとしての有用性も含め、鼻腔NO産生メカニズムを探っていきたい。

3. 研究の方法

本研究ではOSAにおける鼻腔抵抗と鼻腔NO産生との関連性について明らかにすることを目的としている。必要な臨床データを収集し、鼻腔NOに関してOSA患者と健常者で比較検討を行った。また、重症OSA患者の治療前データの解析や検体サンプルの採取を行い、治療介入後にもデータや検体サンプルを解析した。具体的には、OSAが疑われ携帯用睡眠時無呼吸検査およびPSGを施行された症例を対象とし、OSA患者と健常者の比較検討、重症OSA患者を対象にCPAPを導入した前後で鼻腔NOと鼻粘膜擦過液内採取と比較検討を行った。臨床データの収集(鼻腔抵抗測定、鼻腔NO測定、呼吸機能検査、血液検査など)と鼻粘膜サンプルの採取・解析(誘導型NO合成酵素mRNAの発現や炎症性サイトカイン遺伝子の網羅的解析)を行い、各パラメーター間の相関性を検証した。

4 . 研究成果

CPAP 導入に至った重症 OSA 症例に対し、治療前後で鼻腔 NO と鼻粘膜擦過液を比較検討した。CPAP 導入後に有意に鼻腔 NO は低下した。鼻粘膜擦過液は、抗老化分子 SIRT1、低酸素で誘導される転写因子 HIF-1 、マクロファージの遊走や活性化に関する蛋白 MIF について比較検討した。OSA では低酸素ストレスで SIRT1 発現が低下、HIF-1 発現が更新し、MIF や iNOS(誘導型 NO 合成酵素)が誘導される。導入後は SIRT1 発現が増加し、HIF-1 は抑制され MIF や iNOS が抑制されていた。酸化ストレスの解除による病態変化であると推測された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 河内理咲	4. 巻 124
2. 論文標題 吸入ステロイド経鼻呼出療法が鼻腔内常在細菌叢に及ぼす影響についての検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日耳鼻会報	6. 最初と最後の頁 30-34
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 河内理咲
2. 発表標題 閉塞性睡眠時無呼吸症患者の呼吸抵抗についての検討
3. 学会等名 第60回日本鼻科学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------