

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：32643

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18760

研究課題名（和文）鼻過敏症の病態生理におけるTRPM8の役割についての解析

研究課題名（英文）The role of TRPM8 in pathophysiology of nasal hyperreactivity

研究代表者

清水 裕也（Shimizu, Yuya）

帝京大学・医学部・助手

研究者番号：00770190

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：TRPM8は低温刺激で作動する冷覚受容チャンネルであり、我々は鼻組織におけるTRPM8の役割について解析を行っている。以前の研究ではTRPM8の作動物質であるメントールを点鼻するとアレルギー性鼻炎モデルマウス及び加齢モデルマウスでくしゃみの回数が増加することが確認された。本研究ではTRPM8ノックアウト（TRPM8^{-/-}）マウスを用いて同様の実験を行った。その結果、TRPM8^{-/-}加齢モデルマウスでは野生株の加齢モデルマウスと比べくしゃみの回数が減少した。一方、アレルギー性鼻炎モデルでは両者に有意差は認めなかった。加齢によるメントール過敏性の亢進にはTRPM8の関与が深いことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アレルギー性鼻炎患者や高齢者では寒冷刺激が誘因となってくしゃみや鼻汁などの鼻過敏症状を呈することがあるが、その発症機序は未解明な点が多く治療に難渋することが少なくない。加齢モデルマウスはメントール点鼻に対して過剰にくしゃみをするが、TRPM8が欠損したマウスではこの反応が抑制された。ヒトの鼻組織においてもTRPM8の発現、活動を制御することができれば高齢者の鼻過敏症に対する新たな治療の創出につながるかもしれない。

研究成果の概要（英文）：TRPM8 is cold sensing channel activated by cold stimulation and expressed in a subset of sensory neurons. Our previous study revealed that allergic rhinitis model and aging model mice sneezed more than normal mice after administration of TRPM8 agonist menthol. In this study, the same behavior test using TRPM8 knockout (TRPM8^{-/-}) mice was conducted. In aging model, TRPM8^{-/-} mice sneezed less than wild-type. On the other hand, in allergic rhinitis model, no significant difference was observed between both. It is suggested that TRPM8 is associated with nasal hyperreactivity to menthol with aging.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：鼻過敏症 TRPM8 アレルギー性鼻炎 血管運動性鼻炎

1. 研究開始当初の背景

鼻腔は外界の環境変化に対して神経反射による素早く対応し加湿、加温、通気を調節して恒常性を維持している。鼻過敏症はこの反応が過剰に発現した状態であり、くしゃみ、鼻汁、鼻閉といった症状を惹き起こす。鼻過敏症は型アレルギーの有無によってアレルギー性鼻炎と非アレルギー性鼻炎に大別され、型アレルギーの関与が明らかなアレルギー性鼻炎は病態の解明が進み、基本となる治療法が確立されている。一方、非アレルギー性鼻炎の代表疾患である血管運動性鼻炎は温度変化や食事摂取などが刺激となってくしゃみ、鼻汁を生じることが特徴で高齢者を主体に患者数が多いものの病態の解明が不十分で確立された治療法がないことが問題となっている。我々は鼻過敏症状が温度刺激によって生じることに着目し、侵害温度刺激受容チャンネルである TRP (Transient Receptor Potential) チャンネルに着目した。TRP チャンネルは温度、浸透圧、機械刺激などを感知する生体センサーとしての役割を持っており、体内の様々な部位に発現している。TRP チャンネルには7つのサブタイプが存在し、この中で温度受容に関わる TRPV1 (温覚受容) と TRPM8 (冷覚受容) は鼻腔に発現していることが分かっている。我々は以前の研究でマウスの鼻組織における温度受容性 TRP チャンネルの発現を調べ、アレルギー性鼻炎モデルマウスの鼻粘膜、三叉神経節において TRPM8 の発現が増えていることを確認した。また、アレルギー性鼻炎モデルマウス、加齢モデルマウスでは TRPM8 のアゴニストであるメントール点鼻後のくしゃみ回数が増加することが分かった。TRPM8 の鼻過敏症への関与が示唆されたものの鼻腔の生理機能へ及ぼす影響など不明な点も多く、鼻過敏症の病態解明のために鼻腔における TRP チャンネルの役割について更なる解析が必要と考えられた。

2. 研究の目的

鼻腔に発現する温度受容性 TRP チャンネルのうち冷覚受容に関わる TRPM8 の役割、疾患病態への関与を明らかにすることによって鼻炎の病態生理のうち特に神経反射が関与する過程の分子メカニズムの解明を進めるとともに、これら分子メカニズムを人為的に制御することによる将来的な薬物治療の開発の可能性を探ることを目的とする

3. 研究の方法

1) TRPM8 ノックアウトマウスを用いた行動実験による機能解析

具体的には TRPM8 ノックアウトマウス (TRPM8^{-/-}) とワイルドタイプマウス (TRPM8^{+/+}) を用いて各種モデルマウス (アレルギー性鼻炎モデルマウス、加齢モデルマウス) を準備し、それぞれに対して TRPM8 のアゴニストであるメントールを点鼻してくしゃみの回数を測定した。実験に先立ち TRPM8 マウスの三叉神経節の免疫染色を行い TRPM8 陽性細胞がないことを確認した (図1)。アレルギー性鼻炎モデルマウスは卵白アルブミンの感作により作成し、加齢モデルマウスとして15ヶ月齢のマウスを、コントロールとして2ヶ月齢のマウスを用意した。

2) アレルギー性鼻炎モデルマウスにおける TRPM8 の作用の解析

アレルギー性鼻炎マウスに対してメントールを点鼻し、アレルギー性鼻炎に冷気による神経刺激が加わった状態をモデル化した。メントール点鼻前後でアレルゲンチャレンジを行いくしゃみの回数を測定した。

4. 研究成果

1) TRPM8 ノックアウトマウスを用いた行動実験による機能解析

若齢の TRPM8^{+/+}マウスと TRPM8^{-/-}マウス、及びアレルギー性鼻炎モデルの TRPM8^{+/+}マウスと TRPM8^{-/-}マウスとの間ではくしゃみの回数に差異はなかった。しかし加齢モデルの TRPM8^{+/+}マウスと TRPM8^{-/-}マウスを比較すると TRPM8^{-/-}マウスの方が有意にくしゃみの回数が少ないという結果であった (図2)。

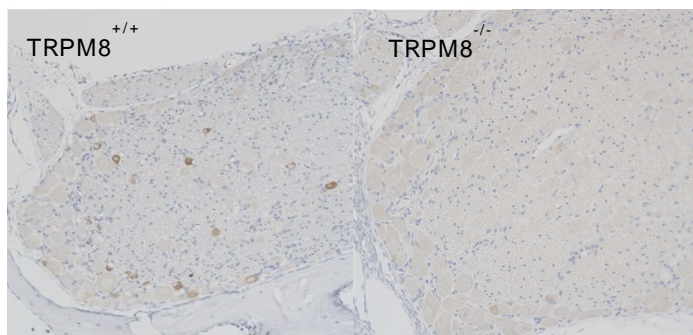


図1: TRPM8^{-/-}マウスの三叉神経節に TRPM8 陽性細胞がないことを確認した

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 清水 裕也
2. 発表標題 加齢モデルマウスの鼻組織におけるTRPM8の発現解析、機能解析
3. 学会等名 第58回日本鼻科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019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
---------	---------