

研究成果報告書

1. 研究課題名：嗅上皮に分布する TRPV 1 チャンネルが鼻腔における感染防御機構に及ぼす役割の解明
2. 研究代表者氏名：酒谷英樹
3. 研究発表（論文、著書、学会発表等があれば記載してください）

学会発表

1. Hideki Sakatani, Masayoshi Hijiya, Daichi Murakami, Masamitsu Kono, Muneki Hotomi. TRPV1-mediated defense system against central nervous system infection via olfactory receptor neurons. 第 98 回日本感染症学会学術集会. 2024 年 6 月 27 日～29 日.神戸.
2. 酒谷英樹,保富宗城.中耳炎、副鼻腔炎を含む経鼻腔感染制御に対する試み（シンポジウム）. 第 94 回日本感染症学会西日本地方会学術集会.2024 年 11 月 14 日～16 日.神戸.
3. 酒谷英樹,泥谷匡祥,森田洋平,村上大地,河野正充,保富宗城. TRPV1 を標的とした肺炎球菌の経鼻腔的中枢神経感染制御の試み. 第 94 回日本感染症学会西日本地方会学術集会.2024 年 11 月 14 日～16 日.神戸.

4. 研究実績（必要であれば図を用いても構いません）

【導入】

肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）は日常診療において頻繁に遭遇する病原菌であり、肺炎や中耳炎、副鼻腔炎などの非侵襲性感染から敗血症や髄膜炎といった致死性の高い侵襲性感染症まで多様な疾患を引き起こす。ワクチン導入後も血清型の多様化や非被包型株の出現により侵襲性感染症は依然として公衆衛生上の課題である。従来肺炎球菌が中枢神経系（CNS）に到達する経路としては血流を介して血液脳関門を突破する「血行性経路」が主と考えられてきた。しかし近年鼻腔から直接脳内へと細菌が侵入する「非血行性鼻腔－脳経路」が報告されつつあり、その制御機構の解明が急務となっている。

鼻腔は嗅神経と三叉神経という二系統の感覚神経に支配されており、両神経は感染や炎症に対する免疫応答を調節する機能を有する。特に温度や化学刺激に反応する感覚チャネルである TRPV1（transient receptor potential vanilloid 1）は嗅神経および三叉神経に共通して高発現していることが知られている。TRPV1 は嗅神経上では上皮細胞の恒常性維持や再生促進に寄与し、三叉神経上では異物の除去や炎症応答の惹起に関与しているとされるが、感染防御における神経部位ごとの機能的差異は十分に理解されていない。そこで本研究では TRPV1 が肺炎球菌の鼻腔－脳経路における感染制御に果たす役割を、嗅神経および三叉神経それぞれの視点から解析した。

【方法】

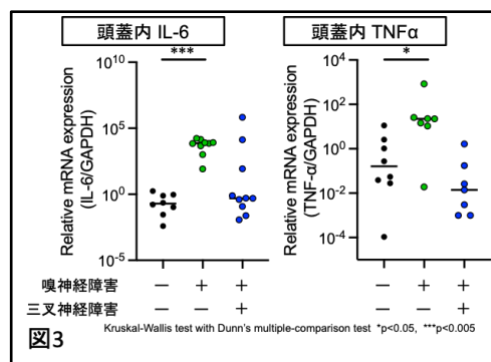
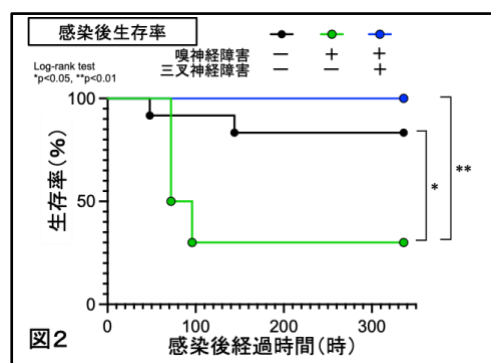
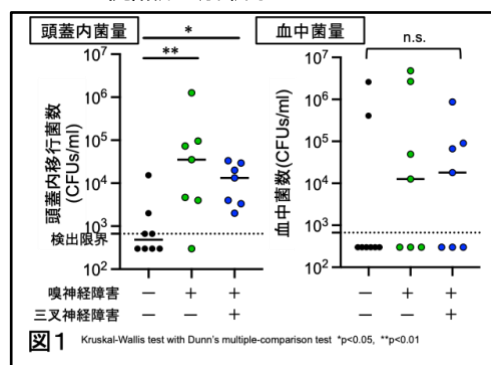
本研究では 6 週齢の C57BL/6J マウスを用い経鼻的に肺炎球菌（血清型 6A 株）を接種するモデルを構築した。TRPV1 の機能を神経部位特異的に制御するためにメチマゾール（MZ）を用いて嗅神経に存在する TRPV1 陽性嗅覚受容神経細胞を選択的に障害し、レジニフェルトキシン（RTX）を用いて三叉神経に存在する TRPV1 陽性線維を脱感作する処置を施した。これにより嗅神経 TRPV1 障害モデル（MZ 群）、嗅神経と三叉神経 TRPV1 障害との重複障害群（MZ+RTX 群）、および未処置の対照群を比較対象とした。

感染後 48 時間に鼻腔洗浄液（NW）、嗅球（OB）、血液を採取し、菌量の定量培養を実施した。加えて OB および鼻腔組織からサイトカイン（IL-6, TNF- α ）を ELISA で定量し、免疫染色により NF κ B および STAT3 の活性化、claudin-1 によるタイトジャンクションの評価、*S. pneumoniae* の侵入経路の可視化を行った。

【結果】

免疫組織染色により、TRPV1 は嗅神経束（lamina propria）および三叉神経線維の両者に発現していることが確認された。TRPV1 欠損マウスおよび MZ 処理マウスでは嗅球における菌量が有意に上昇する一方、血液では菌はほとんど検出されず、嗅神経が非血行性経路の主たる侵入路であることが示唆された（図 1）。

MZ 処理群では生存率が著しく低下し（図 2）、IL-6 および TNF- α が OB で有意に上昇していた（図 3）。一方重複障害群では嗅球への菌侵入は増加したものの、炎症応答は抑制され生存率は有意に改善された（図 2, 3）。これにより嗅神経 TRPV1 は感染防御に寄与する一方、三叉神経 TRPV1 は致死性炎症の惹起因子である可能性が示された。



【考察】

本研究は、嗅神経および三叉神経における TRPV1 が肺炎球菌の中樞神経侵入において相反する役割を果たすことを初めて明確に示した。嗅神経の TRPV1 は嗅上皮のバリア機能維持および神経再生に重要であり、その機能不全は細菌侵入のリスクを高める。一方三叉神経 TRPV1 は侵入後の過剰な炎症反応を促進し、致死性の増強に寄与することが示唆された（図 4）。したがって TRPV1 は感染制御において神経局在により異なる二面的機能を担っており、局所的制御の重要性が浮き彫りとなった。本研究はカプサイシン（唐辛子成分）などの TRPV1 刺激薬が感染症予防領域への応用できる可能性を示唆しており、高齢者や免疫低下患者に対する新たな介入戦略となり得る。

【要約】

本研究では肺炎球菌の非血行性中枢侵入において、嗅神経および三叉神経に分布する TRPV1 の役割を明らかにした。嗅神経 TRPV1 は上皮再生とバリア維持を通じて感染防御に寄与し三叉神経 TRPV1 は過剰な炎症反応を介して致死性を増強する可能性が示された。TRPV1 刺激による嗅神経活性化は嗅覚機能の保護と感染抑制の双方に有効であり、鼻腔から脳への細菌侵入を制御する新規戦略として期待される。本研究成果は神経－免疫連関を基盤とした感染防御機構の新たな理解に貢献し、TRPV1 を標的とした感染予防法の開発に資する重要な知見である

本研究結果は現在英文誌に投稿中である。

