

### P-3. 炎症気道での神経性調節

九州大学・医・胸部疾患研究施設<sup>1</sup>, 久留米大学・医・第一内科<sup>2</sup>

松元幸一郎<sup>1</sup>, 井上 博雅<sup>1</sup>, 原 信之<sup>1</sup>, 相沢 久道<sup>2</sup>

気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患はいずれも持続する炎症が基本病態であるが、その過程にはいかなる神経性因子が関与しているであろうか。我々の動物実験およびヒトでの検討結果を示したい。

モルモットにタバコ煙を曝露すると気道収縮・血漿漏出・好中球性炎症が生じるが、これはタキキニン拮抗剤で消失することからカプサイシン感受性知覚神経を介する反応である。しかし気道収縮は抗コリン剤やトロンボキサン阻害剤でも一部抑制され、しかも両薬剤の相加効果がみられないことからトロンボキサン産生を介したコリン作動性収縮が関与していると考えられる。またタバコ煙による収縮は $\beta$ 遮断剤で増強し $\alpha$ 遮断剤の併用で更に増強すること、それらの増強反応は抗コリン剤併用下ではみられないことからコリン作動性収縮がアドレナリン作動性神経の調節を受けていることを示す。

アレルゲン吸入による即時反応は肥満細胞から脱顆粒したヒスタミンによる気道収縮とされている。モルモットのヒスタミン吸入による気道収縮はNO合成阻害剤で増強し、その作用は $\beta$ 遮断剤と抗コリン剤の併用下でもみとめられた。更にこの増強作用は神経節遮断剤や迷走神経切断・星状神経節除去で消失したことから内因性の非アドレナリン性非コリン性抑制性神経の存在を示唆する。

摘出ヒト気管支平滑筋切片の電気刺激による収縮反応は抗コリン剤やそれ自体が平滑筋を弛緩させない低濃度の $\beta$ 刺激剤で減弱する。健常者および軽症喘息患者ともにヒスタミン吸入による気道収縮は抗コリン剤や低濃度 $\beta$ 刺激剤の吸入で減弱することから一部は神経性収縮を介することが判る。軽症喘息患者においてNO合成阻害剤吸入はヒスタミン吸入による気道収縮を増強したが、この増強作用は健常者ではみとめられなかった。これらの検討結果からヒトの炎症気道においても非アドレナリン性非コリン性抑制性神経が機能しているものと考えられる。

### P-4. 病態、治療が及ぼす気道平滑筋調節への影響—イオンチャンネルを介した効果

名古屋大学・医・機能調節内科

久米 裕昭, 小熊 哲也, 石川 貴之, 長尾 能雅, 近藤 征史, 伊藤 康  
山木 健市, 下方 薫

目的:  $\beta$  アドレナリン受容体の反応性の低下は気管支喘息患者の特徴である。この疾患の病態、治療が $\beta$ 刺激薬の反応性に及ぼす影響について、イオンチャンネルを介した細胞内 $Ca^{2+}$ 動態の役割、およびadenylyl cyclase(AC)-cAMP-protein kinase A(PKA)系の関与を中心について検討した。

方法: プタの気管平滑筋から酵素処理により単離平滑筋細胞を作製し、cell-attached, inside-outの状態では $Ca^{2+}$ 依存性 $K^{+}$ ( $K_{Ca}$ )チャンネルの電流を記録した。モルモット気管平滑筋の切片をfura-2で処理し、等尺性張力とF340/F380を同時記録し、張力と細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度との関係を検討した。

結果:  $1\mu M$  イソプロテレノール(ISO)の投与で活性化された $K_{Ca}$ チャンネルは、5分間の投与を10分毎に繰り返すと次第に低下し、6回目の投与で開口確率は初回の9.8%になった。一方、同様に10 U/ml PKAを細胞質側へ反復投与すると開口確率は逆に次第に上昇し、開口確率は初回の1.9倍になった。 $1\mu M$  メサコリンの収縮に対する $0.3\mu M$  ISOの弛緩作用は、5分間投与を15分毎に繰り返すと、次第に減弱した。この時、ISOのF340/F380の抑制率も減少した。これらの現象は、電位依存性 $Ca^{2+}$ (VDC)チャンネル阻害剤で著明に抑制にされた。 $10\mu M$  フォルスコリンでACを直接刺激した時、 $\beta$ 刺激薬と異なり反復投与によりその弛緩効果は次第に増加した。phospholipase  $A_2$ の代謝産物であるlysophosphatidylcholineの持続暴露後でもISOの弛緩作用はその暴露時間依存性に低下したが、ISOによるF340/F380の抑制率は変化がなく、細胞内 $Ca^{2+}$ 動態には影響を及ぼさなかった。

結論:  $\beta$  アドレナリン受容体の反応性低下は、cAMP非依存性の $K_{Ca}$ チャンネル活性化の抑制による脱分極がVDCチャンネルを活性化し、それに基づく細胞内への $Ca^{2+}$ 流入によって生じる。しかし、炎症病態による反応性の低下は、機序が異なり $Ca^{2+}$ 動態ではなく、 $Ca^{2+}$ 感受性の増加が関与している。