

気道における迷走神経：効果器伝達の調節機構

伊東，祐之
九州大学医学部薬理学教室：教授

<https://doi.org/10.15017/7333710>

出版情報：福岡医学雑誌. 84 (9), pp.383-388, 1993-09-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



気道における迷走神経——効果器伝達の調節機構

九州大学医学部薬理学教室教授

伊 東 祐 之

Prejunctional Controls of Excitatory Neuro-effector Transmission in the Airway Smooth Muscle Tissue

Yusi Ito

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kyushu University 60, Fukuoka 812

1. は じ め に

気道平滑筋はコリンおよびアドレナリン作動性神経繊維による自律神経支配を受けている^{1,31)}。近年副交換神経系の遠心路にはVIP^{2,3,23,29)}やその関連ペプチドであるPHI¹⁰⁾が、求心路にはSP^{17,18)}、Calcitonin gene-related peptide (CGRP)¹⁶⁾、neurokinin A²⁸⁾などのペプチドを含む神経繊維の存在が確認されている。これらの神経系による気道平滑筋の制御は気道における種々の反射とも関連して興味ある問題であるが、ここではコリン作動性興奮神経-効果器伝達の調節機構について述べる。AChは動物種をとわず他のケミカルメディエーター例えばヒスタミンやロイコトリエン (LTs) より強い収縮効果を有し^{4,7)}、神経興奮時のみならず静止時にも迷走神経末端より放出され¹⁵⁾気道過敏性の発症原因として古くよりVagotonia説²⁷⁾が提唱されており、その放出は多様に調節され動物種により非常に異なる制御機構が存在するからである。

2. イヌ気道平滑筋組織における迷走神経

——効果器伝達のプロスタグランディン (PGs) による調節機構

アラキドン酸カスケードの代謝産物、たとえばPGI₂、PGE系、thromboxane A (TxA) やLTsの平滑筋直接作用は古くより注目されてきた^{19,21,22,33)}。しかしたとえばPGE系は平滑筋直接作用を示す濃度の1/100~1/1,000の低濃度でも迷走神経末端からのAChの放出を抑制し、したがって内因性PGsの生理効果を考えると、この調節因子としての役割を無視することは出来なくなった。PGE系の迷走神経末端からのACh放出抑制作用を支持する根拠として、1) イヌ気管および気管支平滑筋の迷走神経刺激によるe. j. p. と収縮の大きさは漸減現象を示し、この現象は神経刺激により放出されるPGE量と相関し、インドメタシンやPGsの拮抗薬(SC-19200)により消滅する^{9,11,30)}、2) インドメタシンやSC-19200存在下では神経刺激により一定の大きさのe. j. p. や収縮が記録され、このとき外因性PGEおよびPGF系は10⁻¹²~10⁻⁸ Mの濃度でその大きさを抑制し、このときACh感受性は変化しない^{8,9,30)}、3) インドメタシンはイヌ気管平滑筋組織からのACh放出量を増大し、外因性PGsにより抑制される²⁶⁾、などである。摘出した平滑筋組織から神経刺激時に放出される内因性PGs量はアトロピンよりフグ毒で著明に抑制される。したがって迷走神経興奮によりAChと同時にPGsが神経側より主に放出され、ACh放出を抑制する自己調節機構が存在すると考えられる。事実インドメタシンの長期投与により、イヌでは喘鳴や自発的咳が観察され、これらの動物から摘出した気管平滑筋はAChに起因する徐波と自発収縮を示す¹⁴⁾。これらの結果は、インドメタシンやPGsの薬理作用の研究が人のアスピリン喘息²⁵⁾の発症機構解明への手掛かりになることを示す(図1)。

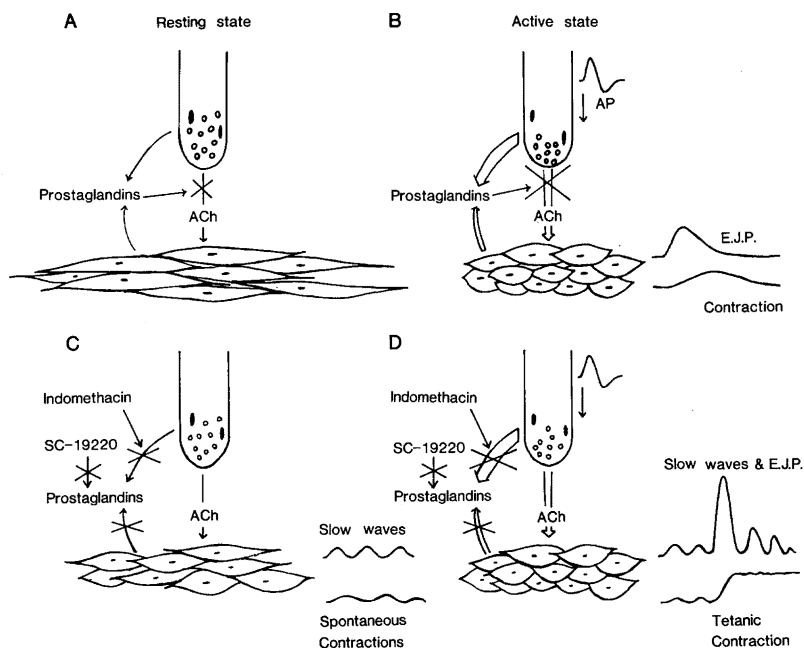


図1 イヌ気道平滑筋における興奮性神経-効果器伝達の内因性プロスタグランジン(PGs)による抑制機構

- A. 迷走神経非興奮時にも内因性 PGs による ACh の自発放出の抑制が存在する。
- B. 迷走神経の興奮により神経終末から ACh が放出され平滑筋膜で EJP が発生し筋は収縮する。このとき内因性 PGs が主に神経側から放出され ACh 放出の抑制因子として重要な生理効果を示す。
- C. インドメタシンによる PG 生合成の阻害や PG 拮抗剤である SC-19220 による内因性 PGs による“ブレイキ効果”の阻害により ACh の神経終末からの漏れがおこりイヌ気道平滑筋では徐波と自発収縮が発生する。
- D. インドメタシン、SC-19220 の存在下に迷走神経を刺激すると EJP に引き続き徐波の発生が観察され、筋は拘縮を引き起こす。

3. ネコ気道平滑筋組織における迷走——神経効果器伝達の VIP による抑制機構

上述のように気道を支配する迷走神経遠心路の終末には、神経伝達物質として ACh とニューロペプチド (VIP, PHI や PHM) が共存する。ACh は気道平滑筋の収縮をそして VIP や PHI は気道平滑筋に弛緩をもたらすので迷走神経末には、興奮性及び抑制伝達物質が共存することになる。イヌおよびネコの気道平滑筋組織はこの興奮性および抑制伝達物質の同一神経終末での共存の生理学的意義を考察するうえで興味深い材料を提供する。図2に示すように両者を支配する迷走神経末には VIP と ACh が共存するにもかかわらずその刺激により両組織の平滑筋膜では興奮性接合部電位のみ (EJP) が発生し前者では収縮現象が、後者では収縮と弛緩現象が発現する。アトロピンは EJP の発生を両組織で完全に抑制し、このときネコでは迷走神経刺激により膜電位および膜抵抗の変化なしに弛緩が発現する。さらに迷走神経に高頻度 (10-20 Hz) で頻回刺激を加えるとイヌでは EJP と収縮の大きさに著名な加重現象が発現するがネコでは殆ど観察されない。そこで、我々はイヌおよびネコ気道平滑筋組織における興奮性迷走神経-効果器伝達に及ぼす VIP や VIP 拮抗剤、および VIP-抗血清 (VIP-antiserum) の効果を比較検討した。

VIP は低濃度 (10^{-11} ~ 10^{-10} M) で両組織の EJP および収縮の大きさを抑制し、このとき平滑筋細胞の ACh 感受性、静止膜電位、膜末効抵抗には効果を及ぼさない。すなわち低濃度の VIP は迷走神経末からの ACh 放出を抑制すると考えられる⁵⁾。

**Effects of electrical field stimulation
on the dog and cat tracheal
tissue**

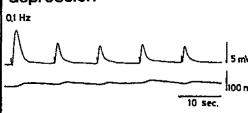
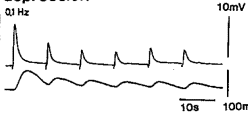
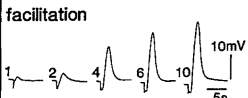
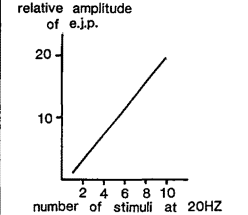
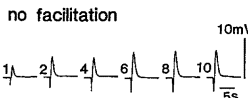
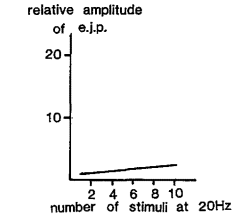
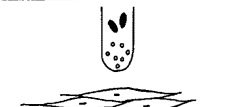
Effects of electrical field stimulation	Dog Trachea	Cat Trachea
on muscle tone	twitch like contraction	twitch or biphasic response
during contracture	no NANC-relaxation	NANC-relaxation
on membrane potential	E.J.P.	E.J.P.
on e.j.p. at low frequency (0.033-0.1Hz)	depression 0.1 Hz 	depression 0.1 Hz 
on e.j.p. at high frequency (10-20Hz)	facilitation  relative amplitude of e.j.p.  number of stimuli at 20Hz	no facilitation  relative amplitude of e.j.p.  number of stimuli at 20Hz
		

図2 イヌおよびネコ気管平滑筋の迷走神経刺激に対する応答の差違

1. 迷走神経刺激によりイヌでは収縮が、ネコでは収縮に引き続き弛緩が引き起こされる。
2. イヌ、ネコともに気管平滑筋では迷走神経刺激によりEJPが記録され、このEJPはアトロピンにより完全に消失する。アトロピン存在下で迷走神経を刺激しても平滑筋膜では膜電位や膜抵抗に変化は認められない。
3. イヌおよびネコ気管では低頻度 (0.033~0.1Hz) でのくり返し刺激により発生するEJPの大きさは、最初の刺激で発生するEJPのそれより必ず小さい (depression現象)。
4. 高頻度 (10~20Hz) でのくり返し刺激によりイヌEJPは、著明な加重現象を示すがネコではわずかな加重現象が発生するのみである。

そこで果して内因性のVIPが迷走神経末からのACh放出に抑制因子として関与するのかわかると検討する目的でVIP拮抗剤の効果を観察した。VIP拮抗剤である[Ac-Tyr¹, D-Phe¹]-GRF (1-29)-NH₂および[4-Cl-D-Phe¹⁶ Leu¹⁷]-VIPは、単一フィールド刺激で発生するイヌ気道平滑筋のEJPの大きさには全く効果を示さないがネコのEJPの大きさを用量依存性に増大した。このときネコ気道平滑筋細胞のACh感受性、膜実効抵抗には変化が認められないので、この効果はACh放出量の増加によると推察できる³²⁾。さらにこれらのVIP拮抗剤は高頻度での頻回刺激で発生する収縮やEJPの加重現象をネコでは著明に増強するが、イヌでは全く効果を示さない。同様の実験をVIP-抗血清を用いて行くと、VIP-抗体と同様、ネコでは収縮とEJPの大きさの加重現象を著しく促進するが、イヌでは殆ど効果を示さなかつ

た⁵⁾。

これらの結果は、ネコ気道を支配する迷走神経終末に ACh と共存する VIP は、神経興奮時に ACh と共に放出され (Co-transmission) ネコ気道平滑筋組織に弛緩をもたらし、一方では迷走神経終末に作用し ACh の放出を抑制し、興奮伝達に “二重ブレーキ効果” をもたらすと推察できる^{5,32)}

一方イヌでは NANC 弛緩は観察されないというのが研究者間の共通した認識であり、したがって興奮のブレーキ効果としては内因性の PGs が重要な役割を果たすと考えられる。そこで VIP の “二重ブレーキ効果” をさらに検討する目的でネコを porcine -VIP で免疫した。VIP の二回の注入後、1~2 週間で VIP 抗体の産生が ELIZA 法により確認された。このとき気道平滑筋を摘出し、収縮および EJP の加重現象を対照動物 (Bovine serum albumine で免疫) と比較すると加重現象の著しい増強効果が観察された。この時 NANC 弛緩の大きさも 1/3~1/5 に減少した。すなわち VIP はネコ気道では ACh 放出の抑制と気道平滑筋の弛緩というシナプス前および後膜への二重効果を有し、従って興奮の伝達に関して “二重ブレーキ効果” を有すると考えられる⁶⁾。

ヒト喘息患者から摘出した肺切片では免疫組織化学的手法によりサブスタンス P (SP) は染色されるものの VIP は染色されないという報告がある²⁰⁾。また VIP-抗体の発現率は正常および喘息患者で差はないものの、VIP 抗体の VIP に対する親和性は後者で著しく高いという²⁴⁾。

すなわち VIP による興奮性迷走神経-効果器伝達の “二重ブレーキ効果” の破綻により喘息を含む気道過敏性が発現するのかもしれない (図 3)。

4. ヒト細気管支における興奮性神経 — 効果器伝達の調節機構

ヒト気管および細気管支平滑筋細胞はイヌやネコの気道平滑筋とは異なり膜自発活動 (徐波) および自発収縮を示し一定した筋緊張状態は得られない。しかしアラキドン酸代謝経路の cyclooxygenase および lipoxygenase をインドメタシンや AA861 により阻害すると筋緊張の一過性の減少が観察され、その後一定の緊張が維持される¹²⁾。この条件下で迷走神経刺激により発生する収縮および EJP の大きさは外因性

A schematic diagram of "double braking" role of VIP in bronchoconstriction

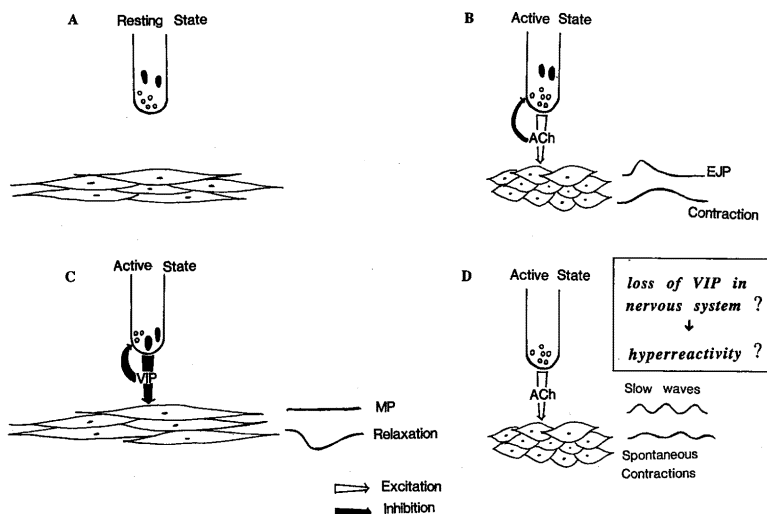


図 3 ネコ気道平滑筋における VIP による興奮性神経効果器伝達の “二重ブレーキ効果”

ネコ気道に分布する迷走神経の興奮により ACh とともに VIP が放出され (Co-transmission) VIP は、ACh 放出の抑制とともに気管平滑筋に弛緩をもたらす、迷走神経-効果器伝達に “二重ブレーキ” 効果を示す。

PGE₂ (>10⁻¹⁰ M) により用量依存性に抑制される。さらに高濃度の PGE₂ (10⁻⁸~10⁻⁷ M) により静止時筋緊張の減少が観察されるので、ヒトに於いても迷走神経終末は PGE₂ に対し平滑筋細胞に比し 100~1000 倍高い感受性を示す¹³⁾。そこでロイコトリエン (Lts) 拮抗剤である FPL55712 添加により得られる比較的安定した筋緊張条件下で、インドメタシンの効果を観察すると、EJP および収縮の大きさは著明に増強された。

外因性 PGE₂ (10⁻¹⁰~10⁻⁹ M) やインドメタシンによりヒトの細気管支平滑筋の ACh 感受性、静止膜電位、膜実効抵抗には効果が認められない。したがって、インドメタシンによるヒト細気管支平滑筋の EJP および収縮の増強効果と、インドメタシン存在下での外因性 PGE₂ による EJP および収縮の抑制効果はヒトに於いても PGE₂ が ACh 放出の抑制因子という重要な生理作用を有していることを示唆している。

一方、ヒトにおいては、高頻度 (10-20 HZ) での頻回刺激は、イヌやネコとは全く異なる効果を平滑筋細胞に引き起こす。上述したようにイヌやネコでは頻回刺激による EJP の大きさは、ほぼ直線的な加重現象を示し前者で著しい。しかしヒトでは、10 回以上の頻回刺激を加えても EJP の大きさは対象の 2~2.5 倍に加重されるのみであるが、EJP に引き続き繰り返す徐波が引き起こされる。この徐波の発生は FPL55712 で著明に抑制され、またコリンエステラーゼ阻害薬であるネオスチグミンにより著明に増強される。すなわちヒトでは迷走神経の頻回刺激は、EJP の大きさを増強するよりむしろ、徐波の発生を促進し収縮を増強すると考えられる¹³⁾。ヒト気道平滑筋の自発収縮と徐波に及ぼす VIP、ナイトリックオキシサイド (NO) の研究はないので、ネコ型の VIP によるブレーキ効果が機能しているのか否かは現在不明である。

5. 結 語

末梢自律神経-効果器伝達に関する理解は現在急速に変化している。すなわち一個の神経終末から放出される伝達物質は古典的化学伝達物質である ACh やノルアドレナリン (NAd) と単一ではなく、ACh や NAd と同一シナプス小胞に共存する ATP、そして異なるシナプス小胞に含有されるペプチドが共に放出され効果器はこれらの伝達物質にそれぞれ応答し反応する。例えば交感神経から血管平滑筋細胞への興奮の伝達では、ATP による EJP が活動電位を引き起こし速い時間経過の収縮を、そして NAd は平滑筋細胞で IP₃ の産出を促進し比較的長時間経過の長い収縮を引き起こすがこのとき時間経過の遅い脱分極を伴う組織と伴わない平滑筋組織とが存在する。そして ATP, NAd と共に放出される Neuropeptide Y は NAd の放出を抑制しブレーキ効果を示すという。

本稿では気道における興奮性迷走神経-効果器伝達の調節機構をイヌ、ネコ、ヒトにつき比較し略述した。気道に分布する迷走神経は興奮性伝達物質である ACh と抑制性伝達物質の一つである VIP を同時に含有する。すなわち従来のように抑性および興奮性神経細胞という定義を気道の迷走神経にあてはめることは出来ない。このことは一個の迷走神経終末から興奮性および抑制性伝達物質が散弾のように放出され、効果器に分布する受容体が、興奮および抑制の程度を決定する因子であることを示唆しているのかもしれない(ショットガン効果)。すなわち興奮の伝達が従来考えられていたよりはるかに微妙に調節されている可能性がある。

しかし我々の実験結果は共存するペプチド性伝達物質は、興奮の伝達に対してブレーキ効果を平滑筋細胞にもたらしめていることを示唆している。すなわち生体にとって緊急事態が発生した時に迷走神経が興奮し危険を回避し、同時にこの時迷走神経の興奮には種々のブレーキ機構がかけられていると考えられる。

文 献

- 1) Barnes PJ: Am. Rev. Respir. Dis, 136: s42-s45, 1987.
- 2) Coburn RF and Tomita T: Am. J. Physiol, 224: 1072-1080, 1973.
- 3) Doidge JM and Satchell DG: J. Auton. Ner. Syst, 5: 83-99, 1982.
- 4) Fujiwara T, Tgtohyoh T and Kuriyama H: Br. J. Pharmacol, 94, 389-396, 1988.
- 5) Hakoda H and Ito Y: J. Physiol, 428: 133-154, 1990.

- 6) Hakoda H, Xie Z, Aizawa M, Inoue H, Hirata M and Ito Y : Am. J. Physiol, 261 : L341-L348, 1991.
- 7) Inoue T and Ito Y : Br. J. Pharmacol, 84 : 289-298, 1985.
- 8) Inoue T, Ito Y and Takeda K : J. : Physiol, 349 : 553-570, 1984.
- 9) Inoue Y and Tajima K : J. Physiol, 319 : 379-392, 1981.
- 10) Itoh N, Obata K, Yanaihara N and Okamoto H : Nature, 304 : 547-549, 1983
- 11) Ito Y : Am. Rev. Respir Dis, 143 : s6-s10, 1991.
- 12) Ito Y, Suzuki H, Aizawa H, Hakoda Y and Hirose T : Br. J. Pharmacol, 98 : 1249-1260, 1989.
- 13) Ito Y, Suzuki H, Aizawa H, Hirose T, and Hakoda H : Prostaglandins, 39 : 639-655, 1990.
- 14) Ito Y and Tajima K : Br. J. Pharmacol, 73 : 563-571, 1981.
- 15) Kirkpatrick CT and Rooney PJ : Clin. Exp. Pharmac. Physiol, 9 : 603-611, 1982.
- 16) Lundberg JM, Franco-Cereceda A, Hua XY Hökfelt T and Fischer JA : Eur. J. Pharmacol, 108 : 315-319, 1985.
- 17) Lundberg JM, Hökfelt T, Martling CR Saria A and Cuello C : Cell Tiss. Res, 235 : 251-261, 1984.
- 18) Lundberg JM, Martling CR and Saira A : Acta Physiol. Scand, 119 : 49-53, 1983.
- 19) Murphys RC, Hammarström S and Samueleson B : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76 : 4275-4279, 1979.
- 20) Ollerenshaw A, Jarvis D, Woolcock A, Sullivan C and Scheibner N : Engl. J. Med, 320 : 1244-1248, 1989.
- 21) Orehek J, Douglas JS and Bouhuys A : J. Pharmacol. Exp. Ther, 194 : 554-564, 1975.
- 22) Orehek J, Neurohumoral control of airway calibre. In : Widdicombe JG, ed. International review of physiology. Vol. 23 : Respiratory Physiology 10. Baltimore : University Press, 1-74, 1981.
- 23) Palmer JB, Cuss FMC and Barnes PJ : J. Appl. Physiol, 61 : 1322-1328, 1986.
- 24) Paul S, Heinz-Erian P and Said SI : Biochem. Biophys. Res Commun, 130 : 479-485, 1985.
- 25) samter M and Beers RF : J. Allergy, 40 : 281-293, 1967.
- 26) Shore S, Colloer B, Martin JG : J. Appl. Physiol, 62 : 1837-1844, 1987.
- 27) Takino M and Takino Y : Allergy and Asthma, Maruzen Co. Ltd, Tokyo, 1957.
- 28) Tatemoto K, Lundberg JM, Jörnwall H Mantling CR, Larsson O and Anggard A : Biophys. Res. Commun, 128 : 947-953, 1985.
- 29) Uddman R, Alumets J, and Densert O : Acta Otolaryngol, 86 : 443-448, 1978.
- 30) Walters EH, O Byrne PM, Fabbri LM Walters EH, O'Byrne PM, Fabbri LM, Graf PD, Holtzman MJ and Nadel JA. : J. Appl. Physiol, 57 : 129-134, 1978.
- 31) Widdicombe JG : Physiol Rev, 43 : 1-37, 1963.
- 32) Xie Z, Hirose T, Hakoda H and Ito Y : Br. J. Pharmacol, 104 : 938-944, 1991.
- 33) Yen SS, Mathe AA and Dugan JJ : Prostaglandins, 11 : 227-240, 1976.