

ミニレビュー

気管支喘息の病態への神経系の関与

—ノ瀬正和

キーワード：アセチルコリン，サブスタンスP，一酸化窒素，ブラジキニン，神経原性炎症，

I. はじめに

肺は豊富な自律神経系の支配を受けている。これら神経は、気管支周囲の神経plexusesは気管支輪状軟骨の外側及び気道上皮下層にそって走行し、さらに末梢気管支(呼吸細気管支)、粘膜下腺、血管に広く分布する¹⁻⁴⁾。

肺の神経系は機能的な面から図1のように、大きく4つに分けられる⁵⁾。これら神経系は、様々な神経伝達物質を放出し、気道や血管の平滑筋収縮や弛緩を介し気道内腔径や血流量の調節を行っている。さらに、これら神経の伝達物質は炎症細胞に対して作用するだけでなく、気道の分泌、血管透過性に直接関与し、気道炎症の面からも重要な調節因子と考えられる。本ミニレビューでは、神経系の気道での分布及び機能について簡単に説明し、さらに神経系が喘息の発症及びその重要な病態である気道炎症・過敏性にどのように関与しているかについて概説する。

交感神経から放出されるノルエピネフリン、neuropeptide Y (NPY)、及び副腎髄質から放出されて血行性に働くエピネフリンは、図1に示すように、 α , β , NPYの各受容体を介し、気道平滑筋、血管、分泌腺に作用する。ヒト肺のノルエピネフリン含量は、心臓や血管といった他臓器に比べ極めて少なく⁶⁾、神経繊維の数も副交感神経に比べ少ない⁷⁾。一方、 β_2 受容体は気管から終末細気管支まで広範に分布し、この受容体の刺激は、強力な気道平滑筋拡張作用を示す。ヒト気管支平滑筋の電気刺激は、一過性の収縮(コリン作動性神経からのアセチルコリン放出による)の後に弛緩反応を示す。この弛緩反応は、神経節遮断剤(ヘキサメソニウム)で消失し神経を介したものと考えられるが、 β 遮断剤では影響されない⁸⁾。以上の事実は、実際の生体での気道平滑筋に対する交感神経系を介した弛緩反応は、直接的な交感神経支配を介したものではほとんど得られず、外因性に投与した β_2 刺激薬(経口あるいは吸入)か、副腎由来の血行を介した内因性カテコールアミンによる気道平滑筋の β_2 受容体の刺激によって達成されることを示す。NPYは血管収縮作用を示すが、後で述べる興奮性非コリン非

II. 交感神経

1. 交感神経支配

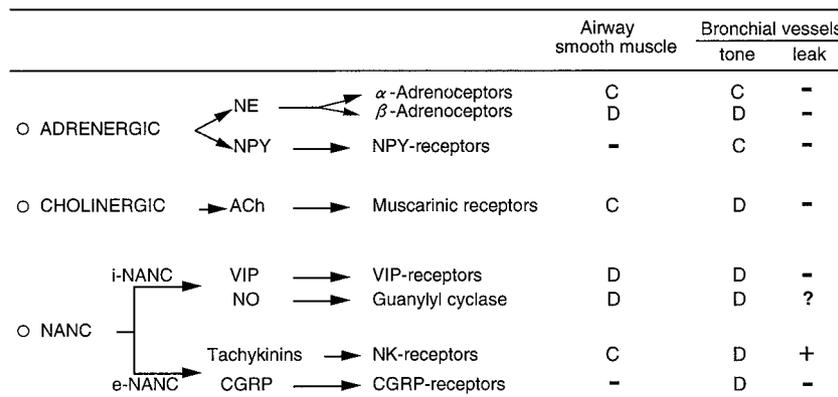


Fig. 1 NANC=nonadrenergic noncholinergic, i=inhibitory,e=excitatory, NE=norepinephrine, NPY=neuropeptide Y, ACh=acetylcholine, VIP=vasoactive intestinal peptide, NO=nitric oxide, CGRP=calcitonin gene-related peptide, NK=neurokinin, C=constriction, D=dilation (From ref. 5)

アドレナリン作動性神経からのニューロペプチドの放出を抑制する⁹⁾。

2. 交感神経と喘息

β_2 受容体の刺激は、アデニレイトサイクレイス活性化による cyclic AMP, protein kinase A (PKA) 産生系と、直接 K チャンネルに働く系の 2 系統を介し気道平滑筋の拡張をきたす¹⁰⁾。 β_2 受容体の機能不全が、喘息の病態に關与しているかは、*in vitro* で喘息気道の β_2 刺激剤による拡張反応がコントロールと比べ低下していることから推定されている¹¹⁾¹²⁾。この β_2 受容体の機能不全は、 β_2 受容体の数の低下とは關連しないことから、 β_2 刺激剤と β_2 受容体の uncoupling が原因と考えられている。

β 遮断剤の投与は、健常人では気道収縮をおこさないが、喘息ではおこす。この気道収縮は抗コリン剤で解除される。この理由としては以下のように考えられる。つまり、神経性あるいは副腎髄質由来のカテコールアミンは、迷走神経末端の β_2 受容体を刺激しアセチルコリン放出を抑制するように作用しているので、 β 遮断剤投与はアセチルコリン放出促進に働く。このアセチルコリン過放出は、健常人では迷走神経末端の M_2 受容体を刺激し、アセチルコリン放出を低下させるように調節機構が働く。一方、喘息気道では、 M_2 受容体の機能低下がありアセチルコリン放出の抑制機構が働かないと考えられる¹³⁾。

III. コリン作動性神経

1. コリン作動性神経支配

コリン作動性神経はアセチルコリンを伝達物質とし、ヒト気道平滑筋収縮に關し最も強力な神経である。解剖学的には脳幹部の疑核より始まり、気道壁で神経節を形成し節後線維が、気道平滑筋、血管、分泌腺に分布する。気道に放出されたアセチルコリンはムスカリン受容体を介して作用する。

2. コリン作動性神経と喘息

コリン作動性神経の遠心路は、知覚神経の刺激によって反射的に興奮すると考えられる。知覚神経の興奮は気道の irritant receptor や C 線維が炎症性のメディエーターや刺激ガスにより刺激され起こる (図 2)。気道上皮傷害は知覚神経の露出をきたし神経の易刺激性をきたし、炎症性気道疾患ではコリン作動性神経の反射経路の緊張が高まっていると考えられる。さらに、神経末端の M_2 受容体はアセチルコリンの放出を調節するオートリセプターとして作用するが、この機能はパラインフルエンザウイルス、好酸球由来の顆粒蛋白 (MBP)、活性酸素などで傷害を受け、その結果、アセチルコリンの過放出がおこる¹⁴⁾。実際、喘息患者や慢性閉塞性肺疾患

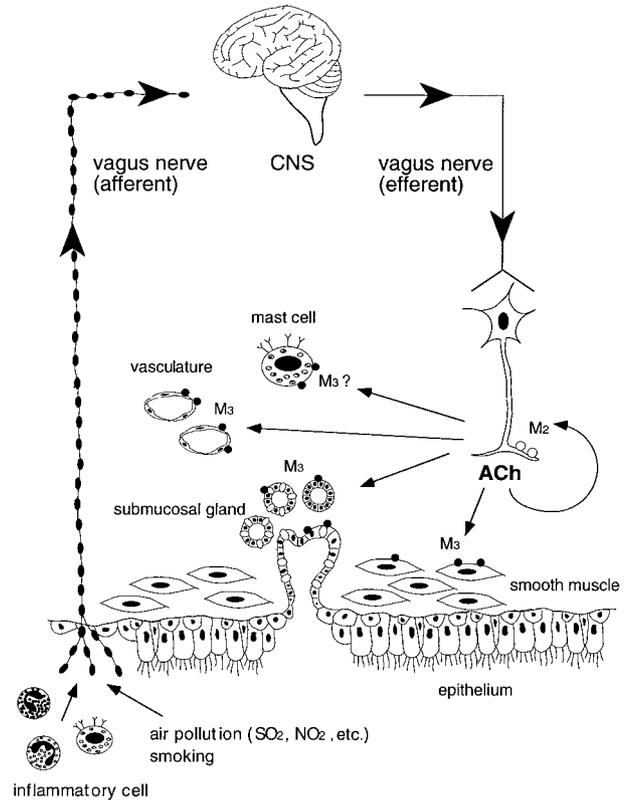


Fig. 2 Cholinergic nervous pathway in the airways. CNS: central nervous system, M_2 and M_3 : Muscarinic receptors 2 and 3.

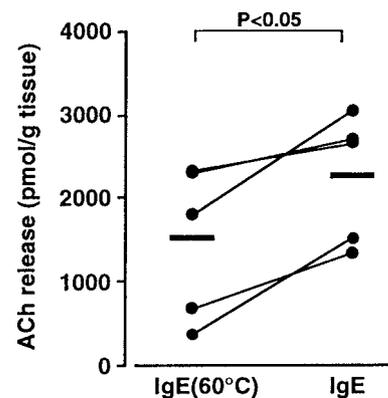


Fig. 3 Acetylcholine (ACh) release from the bronchi with heart-inactivated IgE (IgE at 60 °C), and from the bronchi incubated with IgE after electrical field stimulation. Bars indicate mean values. Differences between means were analyzed by Student's paired t test. (From ref. 17)

(chronic obstructive pulmonary disease; COPD) 患者に抗コリン剤を吸入させると、健常人に比べ大きな気道拡張が認められることから、これらの患者で本神経系の機能亢進があると考えられる。

最近、ラットを用いた検討から IgE がコリン作動性

神経の反応性亢進に関与している可能性が示された¹⁵⁾。これまでヒト気道では、喘息患者の高 IgE 血清で受動感作した場合、気道平滑筋のヒスタミン等に対する反応性亢進が起こり、これは平滑筋細胞膜の voltage dependent Ca^{2+} チャンネルの機能変化によると説明されている¹⁶⁾。しかし、患者血清の場合、IgE のみならず IgE/antigen 複合体やサイトカインを含み、純粋に IgE によるものとは断定できない。一方、ヒト気道におけるコリン作動性神経機能亢進に対する IgE の作用はこれまで不明であった。そこで我々は、肺瘻手術で得られたヒト気管支を IgE で 2 時間インキュベートし迷走神経電気刺激による気道平滑筋収縮反応が変化するかどうか検討した。コントロールとしては、60 で処理した IgE に 2 時間インキュベートした気管支を用いた。この場合、IgE でインキュベートした気管支は、コントロールに比べ、迷走神経電気刺激による収縮反応が増強した。一方、外因性に投与したアセチルコリンによる気道平滑筋収縮反応は IgE により影響されなかった。さらに、気道の電気刺激によるアセチルコリン放出量も、IgE により増加した (図 3)。以上のことから、IgE 自体にコリン作動性神経末端からのアセチルコリン放出増加作用があると考えられた¹⁷⁾。この事実は、最近の IgE レベルと気道過敏性が相関するという報告¹⁸⁾とあわせて考えれば、興奮性 (気道収縮性) 神経の機能亢進が気道過敏性に関与していることを示しているのかも知れない。

コリン作動性神経末端からのアセチルコリン放出は、 M_2 受容体以外にも、オピオイド、 α_2 、ヒスタミン H_3 ^{19,20)} の受容体、或いは K チャンネル²¹⁾でも調節されるがこれらの機序がどのように病態に関与しているか、或いは治療に有効かは未だ不明である。

IV. 抑制性 NANC 神経

1. 抑制性 NANC 神経支配

ヒト気管支平滑筋 (*in vitro*) を用いた神経刺激による拡張反応は β 遮断剤により影響されず、ヒト気道平滑筋に直接分布している神経は、抑制性 NANC 神経と考えられることは先に述べた。本神経の伝達物質としては vasoactive intestinal peptide (VIP)、一酸化窒素 (NO) が考えられている。我々は、ネコ (*in vivo*) を用い、この神経による気道拡張反応がカプサイシンやクエン酸吸入 (知覚神経刺激) により反射性に起こることを示した²²⁾。健康人で、抗コリン剤、 β 遮断剤前投与後にプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ を吸入させ予め気道を狭窄させた後に、知覚神経刺激物質 (カプサイシン) 吸入を行うと、気道拡張が認められる。この拡張反応は神経節遮断剤であるヘキサメソニウムで消失する。つまり、ヒトにおいても抑制性 NANC 神経が反射性に作用し、気道を拡張させているものと考えられる²³⁾。

2. 抑制性 NANC 神経と喘息

アスカリスで感作したネコを用いた検討では、抑制性 NANC 神経をあらかじめ刺激しておくことと抗原抗体反応による気道狭窄が有意に抑制される²⁴⁾。同時に血漿ヒスタミン値を測定すると、抗原抗体反応によるヒスタミン値の上昇も同様に抑制性 NANC 神経刺激により抑制される。つまり抑制性 NANC 神経から放出された VIP、一酸化窒素 (NO) により肥満細胞の脱顆粒が抑制され、気道収縮反応が减弱したと考えられた。一方、抑制性 NANC 神経による気道拡張作用をやはり感作したネコで検討すると、抗原抗体反応後には、その拡張作用が减弱する²⁵⁾。外因性に与えた VIP による気道拡張反応もや

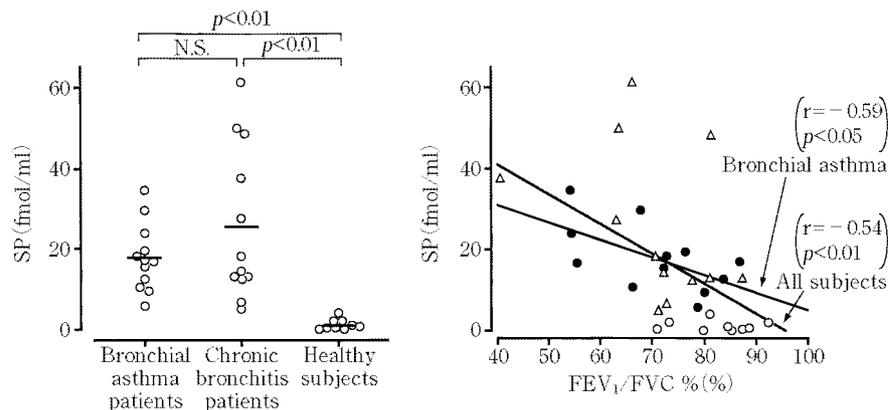


Fig. 4 A: Substance P (SP) concentration in hypertonic saline-induced sputum. Bars indicate mean values. Differences among means were analyzed by the Mann-Whitney U test. B: Relation between SP concentration in hypertonic saline-induced sputum and FEV₁/FVC for patients with asthma (△), patients with chronic bronchitis (●), and healthy subjects (○). r is the coefficient; the line and p value correspond to the fitted regression equation. (From ref. 33)

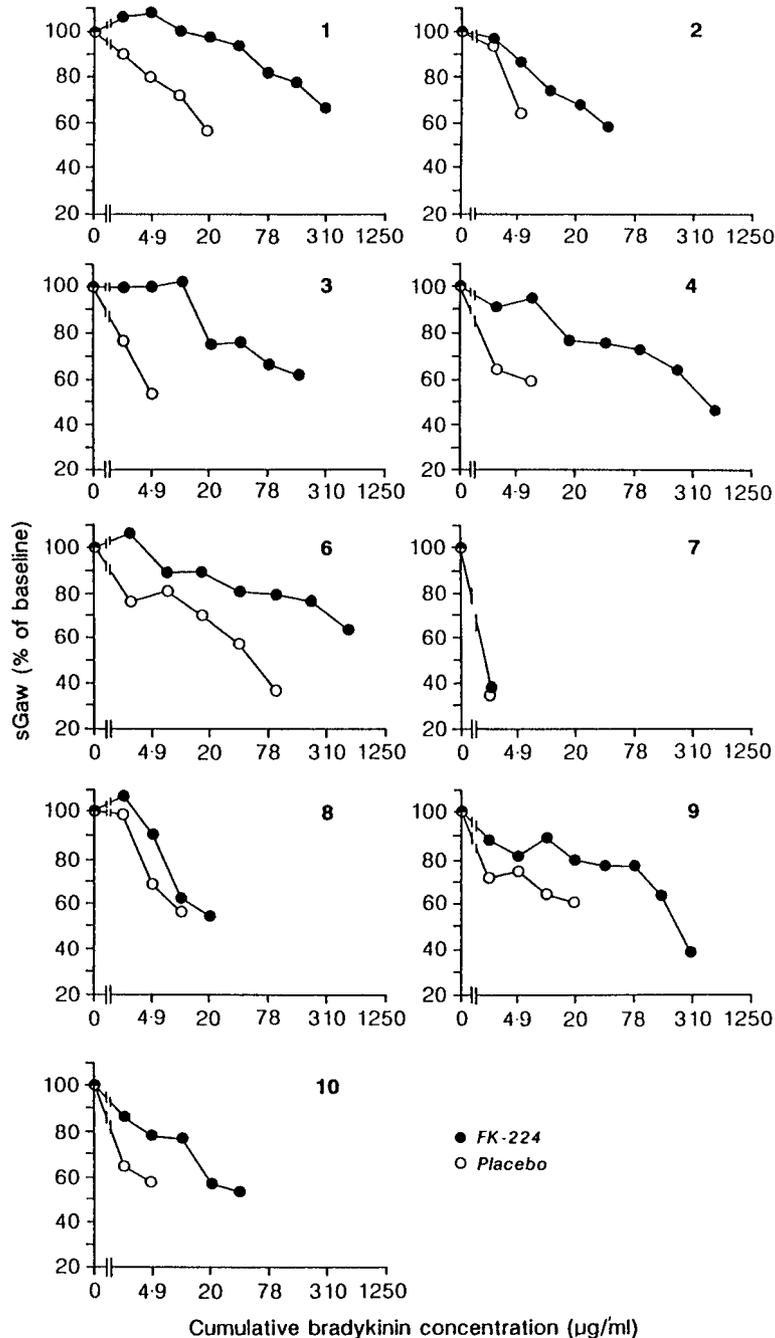


Fig. 5 Dose-response relation to bradykinin in each subjects. indicate after placebo and indicate after FK 224 (NK 1, 2 antagonist). (From ref. 34)

はり、抗原投与後に減弱することから、肥満細胞から放出されるトリプテースによるVIPの分解能亢進が抑制性NANC神経の気道拡張反応を減弱させたと考えられる。さらに、*in vitro*の検討では、抑制性NANC神経から放出されるNOによる気道拡張反応もアレルギー性炎症の後では低下し、その機序は活性酸素によるNOの作用減弱が考えられた²⁶⁾。以上のことは、抑制性NANC神経は抗原抗体反応による気道狭窄に対して抑制的に作用するが、ひとたび強い抗原抗体反応がおこると、この

神経系は機能低下を示すと考えられ、喘息患者気道の免疫染色においてVIPの存在が認められないという報告²⁷⁾とあわせて考えれば、本神経の機能不全が喘息及び気道過敏性亢進の一因かもしれない。

V. 興奮性 NANC 神経

1. 興奮性 NANC 神経支配

興奮性 NANC 神経は形態的には知覚神経(C線維)にあたり、伝達物質はサブスタンス P(SP), neurokinin A

(NKA), などのタキキニンや, CGRP といったペプチドである。この神経系は炎症細胞由来の化学伝達物質(ヒスタミン, ロイコトリエン), ブラジキニンにより刺激され, 軸索反射を介して気道に前述したペプチドの放出が起こるとされている²⁸⁾。内因性の物質のなかで, ブラジキニンは最も強い知覚神経刺激作用を示す²⁹⁾。我々のモルモットを用いたブラジキニン気道内注入実験によれば, 興奮性 NANC 神経を介した反応(神経原性炎症)は比較的中枢側の気道に強く認めらる³⁰⁾。又, 喘息の代表的メディエーターであるロイコトリエン D₄ による気道炎症(気道血管透過性亢進)も, 中枢側の気道では興奮性 NANC 神経からの SP 等のペプチド放出を介している。

2. 興奮性 NANC 神経と喘息

タキキニンは図 1 に示したように, 神経伝達物質の中で唯一強力な気道血管透過性亢進作用を示す。さらに, 分泌腺刺激, 上皮イオントランスポート促進, 好中球接着作用など, 気道炎症及び過敏性亢進に重要な役割を果たしていると考えられる。喘息で認められる気道上皮の傷害・剥離は, 知覚神経の易刺激性をきたし, タキキニンの放出を促進するだけでなく, neutral endopeptidase (タキキニンの分解酵素で上皮に広く分布する)の枯渇により, 興奮性 NANC 神経の機能亢進に至らせると考えられる。先に述べたブラジキニン(知覚神経刺激剤)吸入による気道収縮反応が, 喘息で認められ健常人で認められないことも, 喘息気道での, 興奮性 NANC 神経機能亢進を示唆する。

感作モルモットに繰り返し抗原を曝露すると, 興奮性 NANC 神経電気刺激による気道収縮反応が増大する。外因性に与えた NKA による反応性は変化しない。一方, 同時に測定した肺の SP 含有量も繰り返し抗原曝露により増加する。つまり, アレルギー性気道炎症の遷延化は, 神経原性炎症の増強をも示し, 両者あいまって炎症を増悪させる可能性が示唆される³²⁾。

興奮性 NANC 神経の働きは, これまでモルモット等の動物ではかなり研究が進められているが, ヒトでの検討は遅れていた。我々は, 高張食塩水(4%)吸入による誘発痰の SP 含量を検討した。図 4 に示すように, 誘発痰中の SP 含量は喘息, 慢性気管支炎群で健常人に比べ有為の高い値を示した³³⁾。また, SP 含量が高い程, 気道の閉塞性障害の程度も高度であった。よって, SP は, 気道疾患において, 炎症のみならず気道閉塞機転の因子としても重要と考えられる。

興奮性 NANC 神経の作用抑制のためには, SP, NKA の受容体 (NK_{1,2}) 拮抗剤が有用と考えられる。我々は, 喘息患者のブラジキニン吸入による気道収縮反応が NK_{1,2} 拮抗剤で有意に抑制されることを見出した(図

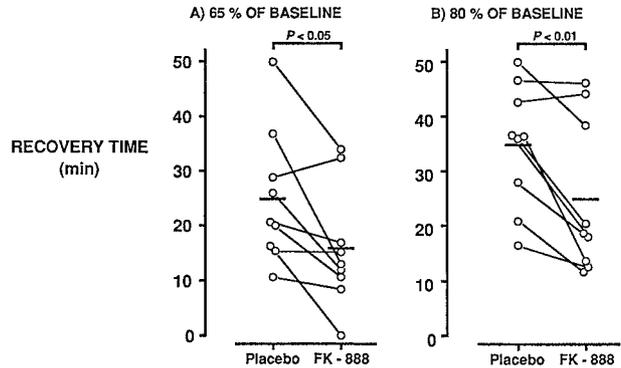


Fig. 6 Time required for the specific airway conductance (sGaw) to recover to within 65 or 80% of baseline (recovery time) after treatment with FK 888 (NK 1 receptor antagonist). (From ref. 35)

5)³⁴⁾。つまり喘息気道で実際に SP, NKA といったペプチドが放出され気道狭窄性に作用することが示唆されたわけである。ブラジキニンが健常人では気道狭窄反応を起こさないことと合わせて考えれば, 興奮性 NANC 神経の機能亢進が喘息の一因かもしれない。さらに, NK₁ 受容体拮抗剤は, 運動誘発気道狭窄に対して, 気道の最大収縮反応には影響せず, その回復を有意に改善した(図 6)³⁵⁾。ヒトにおいて, NK₁ 受容体を介した反応は, 血管拡張, 血管透過性亢進が主で, 気道平滑筋収縮反応はないことから, 運動誘発喘息の一因に興奮性 NANC 神経由来の SP による, 気道血管系の反応が関与していると考えられる。

VI. おわりに

以上, 喘息患者の気道炎症・過敏性亢進に対する, 自律神経系の関与について述べた。現在, 喘息治療に使用されている神経系関連薬は, β₂ 刺激剤および抗コリン剤であり, 気道拡張の面からは, ある程度の有効性を示している。一方, 気道炎症・過敏性亢進に対するこれらの薬剤の効果はほとんどない。興奮性 NANC 神経から放出されるタキキニンは前述したように, それ自身も直接強い炎症作用を示すが, 好酸球をはじめとした炎症細胞刺激といった二次的な炎症作用も示すので, 気道炎症や気道過敏性亢進に深く関わっている可能性がある³⁶⁾⁻³⁸⁾。現在, タキキニン拮抗剤の喘息への有効性の検討が進行中であり, その結果が注目される。

文 献

- 1) Larsell G, Dow LS: The innervation of the human lung. Am J Anat 52: 125-146, 1933.
- 2) Gaylor JB: The intrinsic nervous mechanism of the human lung. Brain 57: 143-160, 1934.

- 3) Barnes PJ: Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 134: 1289-1314, 1986.
- 4) Spencer H, Leof D: The innervation of the human lung. *J Anat* 98: 599-609.
- 5) 一ノ瀬正和: 下気道 喘息患者はなぜ気道過敏性が亢進しているか . アレルギーの領域 3: 31-37, 1996.
- 6) Anton AH, Sayre DF: A study of the factors affecting the aluminium oxide-trihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamines. *J Pharmacol Exp Ther* 138: 360-375, 1962.
- 7) Richardson JB: Nerve supply to the lungs. *Am Rev Respir Dis* 119: 785-802, 1979.
- 8) Richardson J, Beland J: Nonadrenergic inhibitory nervous system in human airways. *J Appl Physiol* 41: 764-771, 1976.
- 9) Takahashi T, Ichinose M, Yamauchi H, et al: Neuropeptide Y inhibits neurogenic inflammation in guinea pig airways. *J Appl Physiol* 75: 103-107, 1993.
- 10) Barnes PJ: Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 838-860, 1995.
- 11) Goldie RG, Spina D, Henry PJ, et al: Lulich KM, Paterson JW. In vitro responsiveness of human asthmatic bronchus to carbachol, histamine, beta-adrenoceptor agonists and theophylline. *Br J Clin Pharmacol* 22: 669-679, 1986.
- 12) Bai TR: Abnormalities in airway smooth muscle in fetal asthma: a comparison between trachea and bronchus. *Am Rev Respir Dis* 143: 441-443, 1991.
- 13) Barnes PJ: Muscarinic receptor subtypes: implication for lung disease. *Thorax* 44: 161-167, 1989.
- 14) Jacoby DB, Gleich GJ, Fryer AD: Human eosinophil major basic protein is an endogenous allosteric antagonist at the inhibitory muscarinic M₂ receptor. *J Clin Invest* 91: 1314-1318, 1993.
- 15) Larsen GL, Renz H, Loader JE, et al: Airway response to electrical field stimulation in sensitized inbred mice: passive transfer of increased responsiveness with peribronchial lymph nodes. *J Clin Invest* 89: 747-752, 1992.
- 16) Raeburn D, Roberts JA, Rodger IW, et al: Concentration-related differences in the effects of the Ca²⁺ agonist BAY K 8644 in human bronchus in vitro. *Gen Pharmacol* 19: 399-402, 1988.
- 17) Ichinose M, Miura M, Tomaki M, et al: Incubation with IgE increases cholinergic neurotransmission in human airways in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1272-1276, 1996.
- 18) Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et al: Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 325: 1067-1071, 1991.
- 19) Ichinose M, Barnes PJ: Inhibitory histamine H₃-receptors on cholinergic nerves in human airways. *Eur J Pharmacol* 163: 383-386, 1989.
- 20) Ichinose M, Stretton CD, Schwartz JC, et al: Histamine H₃-receptors inhibit cholinergic neurotransmission in guinea-pig airways. *Br J Pharmacol* 97: 13-15, 1989.
- 21) Ichinose M, Barnes PJ: A potassium channel activator modulates both excitatory noncholinergic and cholinergic neurotransmission in guinea pig airways. *J Pharmacol Exp Ther* 252: 1207-1212, 1990.
- 22) Ichinose M, Inoue H, Miura M, et al: Possible sensory receptor of nonadrenergic inhibitory nervous system. *J Appl Physiol* 63: 923-929, 1987.
- 23) Ichinose M, Inoue H, Miura M, et al: Nonadrenergic bronchodilation in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 138: 31-34, 1988.
- 24) Miura M, Inoue H, Ichinose M, et al: Effect of nonadrenergic noncholinergic inhibitory nerve stimulation on the allergic reaction in cat airways. *Am Rev Respir Dis* 141: 29-32, 1990.
- 25) Miura M, Ichinose M, Kimura K, et al: Dysfunction of nonadrenergic noncholinergic inhibitory system after antigen inhalation in actively sensitized cat airways. *Am Rev Respir Dis* 145: 70-74, 1992.
- 26) Miura M, Yamauchi H, Ichinose M, et al: Impaired of neural nitric oxide-mediated relaxation after antigen exposure in guinea pig airways in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 217-222, 1997.
- 27) Ollenshaw S, Jarvis D, Woolcock A, et al: Absence of immunoreactive vasoactive intestinal polypeptide in tissue from the lungs of patients with asthma. *N Engl J Med* 320: 1244-1248, 1989.
- 28) Barnes PJ: Asthma as an axon reflex. *Lancet* i 242-244.
- 29) Ichinose M, Belvisi MG, Barnes PJ: Bradykinin-induced bronchoconstriction in guinea-pig in vivo: role of neural mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 253: 594-599, 1990.
- 30) Nakajima N, Ichinose M, Takahashi, et al: Bradykinin-induced airway inflammation: contribution of sensory neuropeptides differs according to airway site. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 694-698, 1994.
- 31) Ishikawa J, Ichinose M, Miura M, et al: Involvement

- of endogenous tachykinins in LTD 4-induced airway plasma exudation. *Eur Respir J* 9: 486-492, 1996.
- 32) Kageyama N, Ichinose M, Igarashi A, et al: Repeated allergen exposure enhances excitatory nonadrenergic noncholinergic nerve mediated bronchoconstriction in sensitized guinea pigs. *Eur Respir J* 9: 1439-1444, 1996.
- 33) Tomaki M, Ichinose M, Miura M, et al: Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 613-617, 1995.
- 34) Ichinose M, Nakajima N, Takahashi T, et al: Protection against bradykinin-induced bronchoconstriction in asthmatic patients neurokinin receptor antagonist. *Lancet* 340: 1248-1251, 1992.
- 35) Ichinose M, Miura M, Yamauchi H, et al: A neurokinin 1-receptor antagonist improves exercise-induced airway narrowing in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 936-941, 1996.
- 36) 一ノ瀬正和: 喘息と自律神経. *アレルギーの領域* 1: 1244-1249, 1994.
- 37) 一ノ瀬正和: 気管支喘息の気道病変: 神経系の異常. *The Lung Perspectives* 3: 56-60, 1995.
- 38) 一ノ瀬正和: 気管支喘息と自律神経機能障害. *日薬理誌* 111: 195-203, 1998.

Abstract

Airway Autonomic Nervous System Dysfunction and Asthma

Masakazu Ichinose

First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

Airways are richly innervated by 4 nervous systems, namely adrenergic, cholinergic, inhibitory nonadrenergic noncholinergic (i-NANC), and excitatory NANC (e-NANC) nervous systems. Dysfunction or hyperfunction of these systems may be involved in the inflammation or airway hyperresponsiveness observed in asthmatic patients. The cholinergic nervous system is the predominant neural bronchoconstrictor pathway in humans. Airway inflammation shows exaggerated acetylcholine release from cholinergic nerves via dysfunction of the autoreceptor, muscarinic M₂, which is possibly caused by major basic protein or IgE. Vasoactive intestinal peptide (VIP) and nitric oxide (NO) released from i-NANC nerves act as an airway smooth muscle dilator. The effects of VIP and NO are diminished after allergic reaction by inflammatory cell-mediated tryptase and reactive oxygen species. Thus, in asthmatic airways, the inflammatory change-mediated neural imbalance may result in airway hyperresponsiveness. Tachykinins derived from e-NANC nerves have a variety of actions including airway smooth muscle contraction, mucus secretion, vascular leakage, and neutrophil attachment, and may be involved in the pathogenesis of asthma. Since tachykinin receptor antagonists are effective for bradykinin- and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic patients, these drugs may be useful for asthma therapy.