下気道神経系は慢性咳嗽抑制薬の標的になり得るか

高濱 和夫, 白崎 哲哉, 周 建融

要約: 咳嗽反射は、臨床的にも動物実験レベルにおいてもその薬理学的性質は多様であるが、生体防御反射や急性の咳嗽も難治性の慢性咳嗽も反射弓を構成する神経の興奮を介して発現する。我々はこれまで、難治性咳嗽の動物実験モデルを開発し、临床上、慢性咳嗽に対して一定の効果をもつとされる薬物のこれらのモデル動物における難治性咳嗽に対する効果を調べてきた。ついで、その薬物の下気道神経系に対する作用を、下気道求心性神経および急性に単離した傍気管神経節ニューロンを用いて調べてきた。その結果、麦門冬湯の活性成分の一つであるオフィオポゴニン-D (OP-D) や抗アレルギー薬のスプラタストが、コデインが効きにくい難治性の咳モデルを抑制すること、また、これらの薬物は、作用のプロフィールや作用機序は異なるが、ともに下気道求心性神経のブラジキニン誘发放電を抑制し、かつ、傍気管神経節ニューロンの興奮性を抑制することがわかった。本総説では、上記について我々の知見を紹介しながら、下気道神経系が慢性咳嗽抑制作用をもつ薬物の作用点の一つになり得るのか否かについて考察する。

はじめに

慢性咳嗽は8週間以上続く咳と定義されているが(1)、最近の英国の疫学調査によると、その継続期間の中央値は6.5年で、長く続くものが多い(2)。慢性咳嗽は血圧変動や疲労、睡眠妨害、失禁など身体的影響に加え、83%の患者において怒りやフラストレーションなどの心理的影響を、64%においては社会生活にも影響をもたらすという。効果が確実で、副作用の少ない安全な鎮咳薬が望まれる所以である。我々は、咳嗽反射は临床上だけでなく動物実験レベルにおいても多様であるという概念を提唱し(3)、難治性の咳モデ

ルを開発し(4-6)、鎮咳薬の薬効評価や作用機序の研究を行ってきた。我々が踏まえたもう一つの視点は、咳嗽反射は多様とは言っても、すべて神経からなる反射弓を介するということである。これを踏まえて、この反射弓およびその機能を修飾する要因を抑制できれば慢性咳嗽のような難治性咳嗽に対しても効果を示すのではないかと考えた。そこで本稿においては、難治性咳嗽に対して一定の効果をもつと考えられる薬物の難治性咳モデルに対する作用と下気道神経系に対する作用を記載し、下気道神経系が慢性咳嗽抑制薬の標的になり得るか否かについて考察する。

1. 難治性咳モデルと鎮咳薬の作用

咳嗽反射は吸息に続く爆発的な呼息からなり、咳曲線の上では画一的に見える。しかし、その薬理学的性質は多様である。例えば、モルモットの気管分岐部粘膜の器械的刺激による咳は、喉頭部近傍の気管粘膜の刺激によるものに比べて、コデインで抑制されにくい(4)。また、亜硫酸ガス暴露により亜急性気管支炎になったモルモットにおいて、器械的刺激により起こした咳はコデインでは抑制されにくい(3-6)。さらに、アンジオテン変換酵素 (ACE) 阻害薬の処置により増強した咳もまたコデインでは抑制されにくい(6)。これに対して、後述するように麦門冬湯やその構成生薬である麦門冬の活性成分の一つである OP-D、さらに抗アレルギー薬のスプラタストは、上記のコデイン抵抗性の咳を抑制する。このような咳の性質の多様性の少なくとも一部は、関与する求心性神経の性質によると考えられる。

2. 慢性咳嗽と気道求心性神経

気道の求心性神経は、有髄の A δ 線維と無髄の C 線

キーワード: 慢性咳嗽, 下気道求心性神経, 傍気管神経節ニューロン, コデイン抵抗性, ブラジキニン
熊本大学大学院 医学薬学研究部 環境分子保健学 (〒862-0973 熊本市大江本町 5-1)

e-mail: Takahama@gpo.kumamoto-u.ac.jp 原稿受領日: 2008 年 3 月 3 日, 依頼原稿

Title: Lower airway nervous system as a putative target of antitussive drugs effective for treatment of chronic cough

Author: Kazuo Takahama, Tetsuya Shirasaki, Jian Rong Zhou

維に大別できる(7). $A\delta$ 線維は, 器械的刺激に対して閾値が低く, 順応の速い線維(RAR)と遅い線維(SAR)に細分される. 近年発見された咳受容体(cough receptor)も, RARの一種とみなすことができる. 一方, C線維は器械的刺激に対して閾値が高く, 化学物質に対して感受性をもつ. 1950年代のWiddicombeらの研究などからRARが咳誘発に中心的役割を果たし, SARとC線維はその調節をされると考えられるようになった(8). 特にC線維については, むしろ咳を抑制すると長らく考えられてきた. しかし, C線維の刺激が難治性咳嗽と深く係わることを示す知見が近年増加している.

C線維は下気道の中で末梢ほど多く分布している. 一方, 気管喉頭部には $A\delta$ 線維が多く分布している. これを反映して, 器械的刺激に対して最も咳を誘発しやすいのは気管喉頭部であり, 気管分岐部, 気管の下位半分がこれに続く(8). 上述したように, 気管喉頭部の器械的刺激による咳がコデインで抑制されやすいのに対して, 気管分岐部の器械的刺激による咳はコデインに抵抗性を示す(4). C線維の終末にはカプサイシン受容体チャネル(TRPV1)が存在し(9), カプサイシンの反復処置によりC線維が脱感作される(10, 11). このカプサイシン処置モルモットにおいては, 喉頭部および気管分岐部の器械的刺激による咳に対してコデインの抑制作用が増強される(8). このことは, 主に気管分岐部の器械的刺激により起こるコデイン抵抗性の咳は, C線維(あるいはカプサイシン感受性の神経)を介していることが示唆される.

C線維は, サブスタンスP(SP), ニューロキニンA(NKA)やCGRPなどのニューロペプチドを含有し, C線維の興奮は軸索反射を介してこれらを遊離する(12). 難治性咳嗽患者において, 気管支肺胞洗浄液, 鼻洗浄液や痰中のニューロペプチドレベルが上昇しており(13-15), 咳喘息の患者ではニューロペプチド含有神経の密度が増加しているという報告もある(16). また, SO_2 ガス暴露による気管支炎モデル動物においても, 気管のSP含量が増加し(17), ニューロキニンの分解酵素(NEP)の活性が低下している(18). この気管支炎モデルにおいては咳反射が増強しており, その咳はコデインで抑制されにくい(19). NEP阻害薬は, それ自身正常動物において咳反射を誘発し(20), また, カプサイシン誘発咳嗽を増強する(18). 上気道感染や咳喘息など種々の気道疾患時にもカプサイシン感受性が亢進している(19-25). また, 慢性咳嗽の患者ではTRPV1の発現が増えている(26). 慢性咳嗽患者のカプサイシン感受性亢進に, NK_2 ニューロキニン受容

体の一塩基置換が関与することも報告されている(26, 27). 上記の知見はC線維の興奮が難治性咳嗽の発現に関与するという考えに矛盾しない.

C線維の興奮は, 軸索反射を介してC線維の末梢端からニューロペプチドを遊離し, これが直接, または気道平滑筋の収縮を介してRARを活性化し, 咳を誘発あるいは増強すると言われている(28, 29). 我々の結果でも NK_2 受容体拮抗薬やサルブタモールがカプサイシン誘発咳嗽を抑制する(30, 31). また, 咳喘息に気管支拡張薬が有効である(1)(5).

RARにはサブポピュレーションがあり, 投射している気道の位置によって化学物質に対する感受性が異なる. 肺内のRARが化学物質に対して最も感受性をもち, そのような神経は気管の分岐部に多い(8). 気管分岐部にもカプサイシン感受性のRARが存在することがラットで報告されており(32), カプサイシンの反復投与は, TRPV1を発現する $A\delta$ 線維もC線維と同様に脱感作する(33-35). さらに, 気道感染や気道炎症は, 正常では非侵害性でニューロキニンを含有しないRAR- $A\delta$ 神経にニューロキニンと NK_2 受容体の発現を誘導することも近年報告された(36-41). 以上のように, 一部のRARは侵害受容性であり, TRPV1の発現などその特徴がC線維と類似しており, 難治性咳嗽の発現に関与する可能性が考えられる.

これらを踏まえて, 最近, 選択性が高く強力なTRPV1アンタゴニストとしてN-(4-tertiarybutylphenyl)-4(3-chlorophyridin-2-yl)tetrahydropyrazine-1(2H)-carboxamide (BCTC)が開発された. BCTCは卵白アルブミン感作モルモットの抗原誘発咳嗽を抑制し(42), その誘導体や類似体にも鎮咳作用が認められ, いくつかの化合物はすでに臨床試験に入っている(43, 44). BCTCはTRPV1受容体応答を完全に抑制するが, カプサイシン誘発咳嗽や卵白アルブミン誘発咳嗽を完全には抑制しない(42). 侵害受容性神経の終末にはTRPV1のみならず, プラジキニン B_2 や P_{2X} , $5HT_3$ など種々の受容体が存在し, これらも咳嗽反射もしくはその調節に関与しているので(45-47). TRPV1受容体拮抗作用だけでは難治性咳嗽を抑制するのは難しいかも知れない.

3. 下気道求心性神経放電の薬理学的性質と鎮咳薬の作用

上述したように, 麦門冬湯とOP-Dは, 気管支炎病態動物における咳やACE阻害薬の併用により増強された咳など, コデインが効きにくい咳を抑制する(6)(表1). スプラタスト(48)も, ほぼ同様にこれらの

表1 慢性咳嗽に一定の効果を持つ薬物の動物実験モデルにおける鎮咳効果と下気道神経に対する作用

		コデイン	K _{ATP} チャンネル オープナー	スプラタスト	OP-D
咳嗽反射					
正常動物	喉頭部刺激	↓↓↓	↓↓	↓↓	→
	分岐部刺激	→	→	→	↓↓
SO ₂ 暴露動物	喉頭部刺激	→	n.d.	↓↓	n.d.
	分岐部刺激	→	n.d.	↘	↓↓
ACE-I 処置動物	クエン酸刺激	→	n.d.	↓↓	↓↓
下気道求心性神経					
ブラジキニン誘発放電		→	→	↓↓	↓↓
4-アミノピリジン誘発放電		→	↓↓	↓	→
PTG ニューロン		→	K _{ATP} チャンネル 活性化	ニコチン電流抑制 シナプス電流抑制	K ⁺ チャンネル 活性化

→: 作用なし, ↘: 抑制傾向, ↓~↓↓↓: 抑制作用, n.d.: 検討せず

咳を抑制した。これらの薬物は臨床的にも難治性咳嗽に一定の効果をもち、動物実験でもコデイン抵抗性の咳を抑制するという点で非常に興味深い。我々は、ここで、鎮咳薬が効きやすい咳も効きにくい咳も、多くの場合、その刺激の由来は下気道にあり、その刺激による興奮が下気道求心性神経を介して上行するというドグマを設定し、これらの興味深い鎮咳活性をもつ薬物の下気道求心性放電に対する作用を調べてみることにした。

検討した9種の咳刺激物質の中で、クエン酸、アセチルコリン (ACh)、ニコチン、4-アミノピリジン (4-AP)、カプサイシン、ブラジキニン、アンモニアは下気道求心性神経放電を増加させた。しかし、咳刺激物質としての報告がある SP および NKA は影響を示さなかった。放電増加を示した物質の中で、クエン酸、ACh、ニコチンおよび 4-AP の作用はカプサイシン処置により影響を受けなかったが、カプサイシン、ブラジキニン、アンモニアの作用は消失した(49, 50)。カプサイシンに応答する TRPV1 受容体は C 線維と侵害受容性 A δ 線維の終末部に存在しており、これらの線維にはキニン B₂ 受容体も存在している。これらの受容体分布の知見は我々の放電実験の成績に符号している。C 線維と A δ 線維の終末には酸感受性イオンチャンネル (ASIC) も存在するが、カプサイシン処置はクエン酸の興奮を消失させなかった。これは ASIC が A δ 線維で侵害受容性でない RARs にも分布しているためと考えられる。

意外であったのは、咳の発現やその調節に関与していると考えられている SP が放電惹起作用をほとんど示さなかったことである。低用量から高用量までの用量を用いても、SP の分解活性をもつ NEP 阻害薬、ACE 阻害薬およびプロテアーゼ阻害薬の処置下でも

放電増加作用は認められなかった。しかし、SP はブラジキニン誘発放電を強く選択的に増強した(51)。この放電増加はキニン B₂ 受容体ブロッカーだけでなく、SP 受容体である NK₁ 受容体ブロッカーによっても完全に抑制された。さらに興味深いことに、ブラジキニン誘発放電は、NEP 阻害薬のホスホラミドンの処置により持続的に増加した。これらの知見は、下気道 C 線維や侵害受容性 A δ 線維に対するブラジキノンの作用は NK₁ 受容体を介して SP により制御されていることを示唆している。これまでのところ、下気道 C 線維や侵害受容性 A δ 線維に NK₁ 受容体が局在しているという報告はないので、SP がブラジキノンの放電を増強するメカニズムは不明である。しかしながら、上記の知見は、ブラジキニンがカプサイシンの受容体である TRPV1 受容体を感じ、カプサイシンの咳閾値を著しく低下させるという報告(52)と併せて、末梢性の咳発現機序を考える上でたいへん興味深い。さらに最近、TRPV1 受容体はブラジキニン(53)や 12HPETE や 15HPETE により(54)刺激されることも報告された。これらの脂質メディエーターが咳の発現に関与しているのか否かは不明であるが、咳は病態時に頻発することから、各種炎症性メディエーターが咳発現に関与するのか否かは興味深い課題であり、さらに検討が必要である。

これらの下気道求心性放電に対して、臨床上や咳の動物モデルで難治性の咳嗽に一定の効果をもつ麦門冬湯の活性成分の OP-D(6) やスプラタスト(48) は興味深い作用を示す。両薬物はブラジキニン誘発放電を抑制するだけでなく、SP で増強されたブラジキニン放電も抑制する。興味深いことに、我々の予備検討では 4-AP による放電は OP-D では抑制されないが(50)、スプラタストでは抑制された。4-AP の放電は β_2 刺激

薬のヘキサメトニウムは、卵白アルブミン感作モルモットにおいて抗原刺激による咳嗽反射を抑制することが報告されている(67)。また、自律神経節としてのPTGの興奮は、コリン作動神経終末からAChを遊離すると考えられるが、抗コリン薬のアトロピンが濃度依存的にカブサイシン誘発咳嗽の用量-反応曲線を右にシフトさせ、逆に平滑筋収縮を起こさない濃度のカルバコールが左にシフトさせるという報告もある(68)。これらを総合的に勘案すると、PTGニューロンが難治性咳嗽治療薬開発の新たな一つのターゲットになり得る可能性は十分あり得ると思われる。

おわりに

麦門冬湯は臨床において慢性咳嗽に有効という報告がある。また、この主要構成生薬である麦門冬の活性成分の一つOP-Dは、動物実験において麦門冬湯とほぼ同じ鎮咳活性プロフィールをもつ(6, 18)。さらに、Th2サイトカイン阻害作用をもつ抗アレルギー薬のスピラスタも临床上、慢性咳嗽に有効という報告がなされている。これらの薬物が動物実験でコデイン抵抗性の咳嗽反射を抑制し、いずれも下気道求心性神経のブラジキニン誘发放電を抑制した。さらにこれらの薬物は、作用メカニズムは異なるが、PTGの興奮性を抑制した。これらは偶然の一致であろうか。ACE阻害薬により増強された咳嗽は鎮咳薬が奏功しにくい、われわれはこの難治性咳嗽にも、C線維やブラジキニンの関与が示唆されることを発表している(69)。これらを総括すると、現段階で、C線維や侵害受容性A δ 線維、さらにPTGニューロンなどの下気道神経系は慢性咳嗽抑制薬の標的になり得る可能性があると言えるだろう。しかし一方で、より優れた慢性咳嗽治療薬を開発するためには、慢性咳嗽の発症や維持のメカニズムの解明が不可欠である。特に、気道炎症時や感染時における咳嗽関連ニューロンのフェノタイプの変化やTRPV1受容体の増感・発現増加のメカニズムの解明は重要である。さらに、咳嗽関連ニューロンとして重要なRARs、侵害受容性A δ 線維およびC線維の3つのニューロンすべてに発現している神経成長因子受容体、trkA受容体の機能やこれを含めた咳関連受容体間の相互作用なども重要な課題であろう。医薬品の高品位化は鎮咳薬の分野でも必要であり、研究のさらなる進展が望まれる。

文 献

- 1) 咳嗽に関するガイドライン. 日本呼吸器学会; 2005.
- 2) Everett CF, et al. Cough. 2007;3:5.
- 3) 高浜和夫, 他. 日薬理誌. 1995;105:41-52.

- 4) Takahama K, et al. Eur J Pharmacol. 1997;329:93-97.
- 5) 宮田 健, 他. 日本胸部疾患学会誌. 1989;27:1157-1162.
- 6) Miyata T, et al. Pharmacological Research on Traditional Herbal Medicines. Harwood academic publishers; 1999. p.121-147.
- 7) Canning BJ, et al. Respir Physiol Neurobiol. 2006;152:223-242.
- 8) Widdicombe J. J Appl Physiol. 2006;101:628-634.
- 9) Watanabe N, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2005;18:187-197.
- 10) Jancso G, et al. Nature. 1977;270:741-743.
- 11) Biro T, et al. J Invest Dermatol Symp Proc. 1997;2:56-60.
- 12) Lee LY, et al. Respir Physiol. 2001;125:47-65.
- 13) Cho YS, et al. J Allergy Clin Immunol. 2003;112:695-701.
- 14) Patterson RN, et al. Thorax. 2007;62:491-495.
- 15) Chang AB, et al. Eur Respir J. 2007;30:66-72.
- 16) Lee SY, et al. Respiration. 2003;70:49-53.
- 17) Killingsworth CR, et al. Am J Respir Cell Mol Biol. 1996;14:334-340.
- 18) 宮田 健, 他. 代謝. 1992;29:377-385.
- 19) O'Connell F, et al. Respir Med. 1996;90:279-286.
- 20) Takahama K, et al. Arch Int Pharmacodyn. 1995;330:241-250.
- 21) Nakajima T, et al. Allergol Int. 2006;55:149-155.
- 22) McLeod RL, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2007;20:750-757.
- 23) Weinfeld D, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;89:419-424.
- 24) Doherty MJ, et al. Thorax. 2000;55:643-649.
- 25) Hope-Gill BD, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168:995-1002.
- 26) Groneberg DA, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:1276-1280.
- 27) Park HK, et al. Thorax. 2006;61:1070-1075.
- 28) Widdicombe JG. Eur Respir J. 1995;8:1193-1202.
- 29) Hanacek J, et al. Respir Physiol Neurobiol. 2006;152:282-297.
- 30) Wakuda I, et al. Jpn J Pharmacol. 1994;46:148P.
- 31) Takahama K, et al. Cough. 2007;3:8.[http://coughjournal.com/]
- 32) Ho CY, et al. Respir Physiol. 2001;127:113-124.
- 33) Beydoun A, et al. Pain. 1996;65:189-196.
- 34) Ikeda H, et al. J Dent Res. 1997;76:1341-1349.
- 35) Russell LC, et al. Brain Res. 1984;320:165-176.
- 36) Undem BJ, et al. Int Arch Allergy Immunol. 1999;118:150-153.
- 37) Carr MJ, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:1071-1075.
- 38) Myers AC, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2002;282:L775-781.
- 39) Dinh QT, et al. Clin Exp Allergy. 2005;35:820-825.
- 40) Dinh QT, et al. Clin Exp Allergy. 2004;34:1474-1479.
- 41) Undem BJ, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2002;15:193-198.
- 42) McLeod RL, et al. Cough. 2006;2:10.[http://coughjournal.com/]
- 43) Leung SY, et al. Cough. 2007;3:10.[http://coughjournal.com/]
- 44) McLeod RL, et al. Lung. 2007:[Epub ahead of print]
- 45) Reynolds SM, et al. Trends Pharmacol Sci. 2004;25:569-576.
- 46) Kollarik M, et al. Respir Physiol Neurobiol. 2006;152:243-254.
- 47) Bruschi C, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2003;16:231-236.
- 48) Shioya T, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2002;58:171-176.
- 49) Takahama K, et al. Can J Physiol Pharmacol. 1994;72 Suppl:484.
- 50) Nagano T, et al. Jpn J Pharmacol. 2002;88 Suppl I:128P.
- 51) Takahama K, et al. Jpn J Pharmacol. 1999;79 Suppl I:37P.
- 52) Fox AJ, et al. Nature Med. 1996;2:814-817.
- 53) Shin J, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99:10150-10155.
- 54) Hwang SW, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97:6155-6160.
- 55) Kummer W, et al. Neuroscience. 1992;49:715-737.
- 56) Canning BJ, et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2002;283:R320-330.
- 57) Kajekar R, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000;278:L485-491.
- 58) Kajekar R, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2003;284:L581-587.
- 59) Ito Y, et al. Neuropharmacology. 2000;39:181-190.
- 60) Myers AC, et al. J Physiol. 1993;470:665-679.
- 61) Myers AC, et al. Am J Physiol. 1995;268:L879-884.
- 62) Mochidome T, et al. Neuroscience. 2001;105:785-791.
- 63) Zhou J, et al. Eur J Pharmacol. 2006;531:96-102.
- 64) Canning BJ, et al. Am J Physiol. 2002;283:R320-R330.
- 65) Ishibashi H, et al. Br J Pharmacol. 2001;132:461-466.
- 67) 周建融, 他. 藥學雜誌. 2004;124 Suppl2:174-177.
- 68) Jia YX, et al. J Auton Pharmacol. 1998;18:257-261.
- 69) Takahama K, et al. J Pharm Pharmacol. 1996;48:1027-1033.

著者プロフィール

高濱 和夫 (たかはま かずお)

熊本大学大学院医学薬学研究部 環境分子保健学分野, 教授, 薬学博士.

◇1973年熊本大学大学院薬学研究科修士課程修了, '87-'89年マックス・プランク脳研究所客員研究員, '97年熊本大学薬学部衛生化学研究室 教授, '03年文部省在外研究員 (ロックフェラー大学), '03年より現職. ◇研究テーマ: ①脳幹 (咳嗽・排尿) 反射の薬理, ②GIRKチャネルの生理・薬理, ③環境要因の脳機能に及ぼす影響. ◇主な著書: Cough: Causes, Mechanisms and Therapy (Blackwell Publishing, 2003, 分担執筆).

白崎 哲哉 (しらさき てつや)

熊本大学大学院医学薬学研究部 環境分子保健学分野, 准教授, 博士 (医学).

◇1992年東北大学大学院医学研究科博士課程修了, '93年米国ジョージタウン大学 FGIN 脳科学研究所 研究員, '94年九州大学医学部生理学第2講座 助手, '95年佐賀医科大学生理学講座 助手, '97年関西医科大学第1生理学講座 講師, '00年熊本大学薬学部衛生化学研究室助教授, '03年より現職 ('07年職名変更). ◇研究テーマ: 受容体・イオンチャネル・シナプス機能から見た神経機能および病態の解明と治療. ◇趣味: 芸術鑑賞, ドライブ. ◇主な著書: 生物薬科学実験講座第14巻 (分担共著, 広川書店) 他

周 建融 (シュウ ケンユウ)

崇城大学薬学部 未病薬学研究室, 助教, 博士 (薬学).

◇1990年 中華人民共和国 広西中医薬大学薬学部卒業, '03年熊本大学大学院薬学研究科博士前期課程修了, '06年熊本大学大学院薬学教育部博士後期課程修了, '07年より現職. ◇研究テーマ: 気道の免疫, 咳反射の生理・薬理. ◇趣味: 史書読み, 音楽鑑賞, 釣り.

左から高濱, 周, 白崎