鼻過敏症とムスカリニック受容体

— 臨床症状との相関性 —

安 藤 英 樹

The Relationship between Muscarinic Cholinergic Receptors and Hyperesthetic Rhinitis

Hideki Ando

(Akita University School of Medicine)

It is generally accepted that abnormal autonomic responsiveness may contribute to the pathogenesis of hyperesthetic rhinitis. Histologically, cholinergic fibers in the nasal mucosa are located close to blood vessels, but are particularly numerous around the glands. Adrenergic fibers are found mainly around the vasculatures. Physiological and pharmacological studies have demonstrated that parasympathetic hypersensitivity causes hypersecretion, and that sympathetic hypersensitivity causes vasodilatation.

Using radioligand binding techniques, it has been found that there is an increased number of muscarinic cholinergic receptors and a decreased number of α_1 - and β -adrenergic receptors in patients with nasal allergy, while the binding affinities remain unchanged.

In this report, using radioligand binding techniques, I investigated the relationship between the number of muscarinic cholinergic receptors, and the degree of the hyperreactive nasal symptoms in patients with hyperesthetic rhinitis, was investigated.

The results were as follows.

1. The number of muscarinic cholinergic receptors in the human nasal mucosa in patients with hyperesthetic rhinitis was significantly related ($p < 0.05$) to the degree of hypersecretion induced by methacholine and to the frequency of nose blowing, based on observations in an allergy diary.
2. There was no relationship between the frequency of sneezing and the number of muscarinic cholinergic receptors.

Key words : muscarinic cholinergic receptors, hyperesthetic rhinitis, radioligand binding techniques

緒 言

自律神経受容体には副交感神経受容体である muscarinic cholinergic receptor (以下 mus 受容体), 交感神経受容体の α adrenergic receptor (以下 α 受容体) および β adrenergic receptor (以下 β 受容体) がある。鼻粘膜において, mus 受容体は主として鼻腺分泌機能に関与し, α および β 受容体は鼻粘膜血管運動に関与する。

鼻過敏症症例の鼻腺は正常者の鼻腺と比較して一定量のアセチルコリンに対し過剰に反応する¹⁾。これには鼻腺の数, 量の増加とともに mus 受容体数の変動が要因のひとつと考えられる。そこで今回著者は, ヒト鼻過敏症症例における臨床的な鼻過敏症状の程度と mus 受容体数との相関性について検討を加えたので報告する。

研究対象および方法

1. 研究対象

中等症以上で11～41歳(平均17歳)の男性10例, 女性5例の鼻過敏症症例。うち, 通年性鼻アレルギー(主抗原ハウスダスト)は12例, 血管運動性鼻炎は3例であった。

2. 検査スケジュール

図1に検査スケジュールを示す。鼻粘膜所見, 鼻汁中好酸球検査, 鼻粘膜誘発試験, 皮内テスト, RASTスコア, RIST IgE 測定を施行した後, 2週間薬物投与を中止し, アレルギー日記を用いてその間の鼻過敏症状の程度を記録した。2週間後, 塩化メサコリン14 mg (0.36 ml) を投薬用メカニカルスプレー(西独・Peiffer社製)を用いて鼻粘膜に投与し, 10分間に誘発される鼻汁量を測定した。鼻汁量は既報²⁾の吸引管法にて採取, 測定した。

3. 鼻粘膜採取

検査終了後も薬物療法は中止したまま, 全身麻酔下到下鼻甲介粘膜切除術を行い, 鼻粘膜を採取した。前投薬は用いず, 麻酔導入薬にはチオペンタールナトリウムおよび塩化スキサメトニウムを, 麻酔維持には笑気-酸素-エンフルレン(GOE)を用いた。また下鼻甲介粘膜切除が終了するまでは, アトロピン, エピネフリン, 局所麻酔薬などの薬物は全く使用しないように留意した。

4. 鼻粘膜粗膜標本作製法

採取した鼻粘膜を氷冷下に剪刀を用い, 細切し, 氷冷50 mM Tris/HCl buffer, pH 7.4 (以下 buffer A) で洗浄し, 血液成分を除去した。これを10倍量の氷冷 buffer A 内で, ポリトロン(ダイアル7)を用い, 30秒の間隔

において2回ホモゲナイズした後, 500 G で10分間低速心し, その上清をナイロンメッシュで濾過した。濾液を50,000 G, 4°C で10分間超遠心分離し, 沈渣を氷冷 buffer A に再浮遊させ, 同様の超遠心を計3回行った。最終沈渣を incubation buffer (50 mM Tris/HCl buffer, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7.4) 6 ml で再浮遊させた後, ポリトロン(ダイアル5)にて再度ホモゲナイズし, -80°C で凍結保存した。

5. 蛋白量測定

Bio-Rad Laboratories 社製 Bio-Rad protein assay kit にて施行した。assay は 100～500 μ /ml の蛋白濃度で行った。

6. receptor binding assay 法

Yamamura ら³⁾, Isibe ら⁴⁾の方法に準じて行った。Radioligand は, ³H-QNB (quinuclidinylbenzilate; 30.2 Ci/mmol, New England Nuclear) を用いた。また基礎実験の結果からインキュベート温度・時間は 25°C で60分間行った。受容体の最大結合数 (Bmax) および解離定数 (Kd) は, Scatchard 解析により求め, 回帰曲線は最小二乗法により作製した。この Bmax は蛋白 1 mg あたりの受容体数 (femtomol/mg protein) を, Kd は親和性 (nM) を示す。すべての実験は triplicate で行った。

7. 推計学的検討

有意差検定には t 検定を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。値は平均値 $\pm$ 標準誤差で表現した。

結 果

塩化メサコリン誘発鼻汁量と1日あたりの平均擤鼻回数を比較すると, 相関係数0.80と高い相関を示し(図2), mus 受容体数と1日の平均擤鼻回数, および mus 受容体数と塩化メサコリン誘発鼻汁量でも比較的高い相関が認められた(図3, 4)。しかし, mus 受容体数と1日の平均くしゃみ回数(図5), mus 受容体解離定数と1日の平均擤鼻回数(図6)とではいずれも有意な相関性を認めなかった。

考 察

鼻過敏症における症状の発現には, 種々の因子が関与しているが, その1つとして自律神経系のアンバランスがあげられる。鼻粘膜血管および鼻腺はともに交感神経・副交感神経の二重支配を受けている。鼻粘膜血管においては交感神経優位であり, 鼻腺では副交感神経優位であ

アレルギー検査

2週間薬物療法中止
アレルギー日記記載

塩化メサコリン 検査

下甲介粘膜切除

受容体測定

図1 検査スケジュール

図2 塩化メサコリン誘発鼻汁量と1日の平均擤鼻回数との相関

図4 ムスカリニック受容体数と塩化メサコリン誘発鼻汁量との相関

図3 ムスカリニック受容体数と1日の平均擤鼻回数との相関

図5 ムスカリニック受容体数と1日の平均くしゃみ回数との相関

る。組織学的にも副交感神経終末は主に鼻腺に、アドレナリン作働性線維は主として鼻粘膜血管周囲に存在する⁵⁾⁶⁾。receptor binding assay 法を用い、ヒト鼻アレ

ギー症例の鼻粘膜における自律神経受容体数を測定すると、慢性副鼻腔炎症例と比較して mus 受容体数の増加、

図6 ムスカリニック受容体解離定数と塩化メサコリン誘発鼻汁量との相関

α_1 および β 受容体数の減少が認められる⁴⁾⁷⁾。著者らは、すでに実験的鼻アレルギーモデルモット鼻粘膜においては、感作だけでは mus 受容体数が増加せず、抗原誘発による鼻過敏症状の反復により初めて増加が認められること、鼻アレルギー治療薬の投与により鼻アレルギー群の増加した mus 受容体数が正常群の値に近づくことを報告した⁸⁾。これは、鼻過敏症状発現およびその程度と受容体数の変動に相関性が存在することを示唆している。

ヒト鼻過敏症の臨床症状のうち鼻汁過分泌においては、ヴィディアン神経切断術による検討からケミカルメディエーターの鼻腺に対する直接作用によるものは少なく、神経反射を介する mus 受容体の関与によるものが大部分であることが判明している²⁾⁹⁾。著者の実験結果について検討してみると、まず塩化メサコリン誘発鼻汁と1日の擤鼻回数は(図2)相関係数0.80、危険率1%未満で有意な相関性を示す。すなわち、塩化メサコリン誘発に対する鼻腺の反応はヒト鼻過敏症症例における臨床的な鼻汁過分泌状態をよく反映している。mus 受容体数と塩化メサコリン誘発鼻汁との相関性をみると(図4)、相関係数0.63、危険率5%未満で有意な相関が認められる。さらに mus 受容体数と1日の擤鼻回数とでは相関係数0.57、危険率5%未満で有意な相関性が認められる(図

3)。これに対し、mus 受容体解離定数と1日の擤鼻回数においては相関が認められない(図6)。鼻汁分泌機序を考慮すれば、その発現に mus 受容体の関与が大きな比重を占めることは容易に想像され、今回の実験によって、mus 受容体数と鼻汁過分泌の程度とがよく相関することが確認された。

自律神経受容体を介する鼻過敏症状の程度は、自律神経終末より放出される神経伝達物質の量と効果器における受容体数および親和性の程度に左右される。鼻過敏症における鼻汁過分泌発症機序は、その大部分が神経反射を介したものであり、今回の実験結果から、mus 受容体数のほうが受容体の親和性に比べ、より鼻過敏症状の程度をよく反映していると考えられる。

くしゃみ回数と mus 受容体数については、相関性を認めなかった(図5)。くしゃみ症状発現においては、知覚入力鼻粘膜を介するがそれに対応する出力は呼吸筋、喉頭筋群に達する。すなわち、効果器としての鼻粘膜自律神経系の関与が希薄であることを反映していると考えられる⁹⁾。

今回の実験結果から、鼻汁過分泌の程度と mus 受容体数の多寡とはよく相関することが証明されたが、この受容体数の変動がどのような機序で生ずるかはいまだ明らかにされていない。われわれは、さきに実験的鼻アレルギーモデルモット鼻粘膜においては、感作だけでなく鼻過敏症状が反復されることにより初めて mus 受容体数が増加することを報告し、受容体数の変動には抗原抗体反応の結果放出されたケミカルメディエーターの関与が考えられると結論づけた⁷⁾。ヒト鼻アレルギー症例においても鼻過敏症状の反復により鼻粘膜過敏性が亢進することが知られており、これら受容体数の変動も二次的なものである可能性が強いと考えられ、今後の検討課題である。

結 論

1. ヒト鼻過敏症症例の鼻粘膜における mus 受容体数と鼻汁過分泌の程度とはよく相関する。
2. くしゃみと mus 受容体数には相関性がなく、症状の発現には主に知覚神経反射を介しており、鼻粘膜自律神経系の関与は少ない。

参考文献

- 1) Asakura K, Enomoto K, Ara H, et al : Responsiveness to

- methacholine stimulation in allergic rhinitis patients. Arch Otorhinolaryngol **239** : 273~278, 1984.
- 2) Konno A, Terada N and Okamoto Y : The role of chemical mediators and mucosal hyperreactivity in nasal hypersecretion in nasal allergy. J Allergy Clin Immunol **79** : 620~627, 1987.
- 3) Yamamura HI and Snyder SH : Muscarinic cholinergic binding in rat brain. Proc Natl Acad Sci U.S.A. **71** : 1725~1729, 1974.
- 4) Isibe T, Yamasita T, Kumazawa T, et al : Adrenergic and cholinergic receptors in human nasal mucosa in case of nasal allergy. Arch Otorhinolaryngol **238** : 169~173, 1983.
- 5) 今野昭義, 寺田修久, 伊藤永子 : 鼻アレルギーと自律神経. アレルギー診療 **5** : 133~145, 1986.
- 6) Konno A, Terada N and Okamoto Y : Responses of resistance and capacitance vessels in human nasal mucosa to α -receptor agonists. ORL **49** : 206~213, 1987.
- 7) 寺田修久, 今野昭義, 岡本美孝, 他 : ヒト鼻アレルギーおよび感作モルモットにおける鼻粘膜自律神経受容体について. 日耳鼻 **88** : 1153~1161, 1985.
- 8) 寺田修久, 今野昭義, 安藤英樹, 他 : 卵白アルブミン感作モルモットにおける鼻粘膜ムスカリニック受容体の変化と薬物療法による影響. 日耳鼻 **91** : 847~855, 1988.
- 9) 野中 聡, 太田善博 : くしゃみの神経機構と呼・吸気ニューロン活動. 日耳鼻 **88** : 760~770, 1985.

(原稿受付：平成9年3月27日
原稿採択：平成9年5月7日
別刷請求先：安藤英樹
〒011 秋田市土崎港中央4-5-45
秋田組合総合病院耳鼻咽喉科)