慢性関節リウマチ患者における滑膜中ノルアドレナリン受容体

宗円 聡・田中清介・山本 哲*

Noradrenalin receptors in synovium of rheumatoid arthritis
 Satoshi Sohen・Seisuke Tanaka・Tetu Yamamoto*

田中らはすでに関節炎における交感神経の役割に関して研究し、交感神経由来の生体活性アミンが関節炎の発症に関与し、また脱交感神経により関節炎が抑制されることを報告した¹⁰⁾。すなわち、関節炎の発症は、滑膜におけるノルアドレナリンの遊離が α -stimulator として細胞内 cyclic AMP を減少し、ヒスタミンの遊離を促進して、血管透過性の亢進につながり、炎症反応を促進するとともに抗体産生臓器における抗体産生を促進することを示唆し、さらに、ノルアドレナリンの depletor である 6-OHDA により関節炎の発症が抑制され、抗体産生臓器における抗体産生が抑制されることを見いだした。一方、滑膜中の交感神経線維の存在がやはり田中らによって確認されており⁹⁾、さらに、われわれは家兎を用い正常滑膜中に α および β ノルアドレナリン受容体が存在し⁸⁾、抗原惹起型関節炎では α ノルアドレナリン受容体機能の亢進および β 受容体機能の低下が認められることを報告した⁷⁾。今回、われわれは慢性関節リウマチ患者の滑膜中ノルアドレナリン受容体の検索を行うことにした。

方 法

骨折患者および慢性関節リウマチ患者より手術時採取した滑膜を 0.05 M Tris HCl buffer とともにポリロソホモジナイザーにて 900 rpm, 2 分間ホモジナイズした。なお、buffer の pH は α_1 受容体, 7.7; α_2 受容体, 7.5; β 受容体, 8.0 に調整した。脱脂後蛋白定量を行い⁹⁾、0.5 mg protein per ml となるようにしたのち、試料をそれぞれ [3 H]-WB 4101 (α_1 receptor) 0.02~0.5 nM¹²⁾、[3 H]-clonidine (α_2 receptor) 0.1~3.3 nM¹²⁾、[3 H]-DHA (β receptor) 0.02~0.5 nM⁸⁾ の ligand とともに室温で 30 分間浸漬した。この際、非特異的結合をみるため 5 μ M の propranolol と 1 μ M の phentolamine を使用した。

さらに、Whatman GF-B filter にて bound と free を

表 1 骨折患者滑膜における特異的結合の Scatchard 解析

	K_D (nM)	B_{max} (fmol/mg protein)
[3 H] WB 4101	0.33 $\pm$ 0.07	61.3 $\pm$ 11.2
[3 H] clonidine	—	—
[3 H] DHA	0.40 $\pm$ 0.06	54.8 $\pm$ 8.5

図 1 滑膜における β ノルアドレナリン受容体

分け、シンチレーションカウンタで計測を行った。

結 果

コントロールとしての骨折患者滑膜における Scatchard 解析結果を表 1 に示すが、clonidine でははっきりした特異的結合をみないものの、WB 4101 および DHA では特異的結合が存在していた。 α_1 受容体を反映すると思われる WB 4101 と β 受容体を反映すると思われる DHA を比較すると、受容体に対する親和性を示す K_D 値と総結合数を表す B_{max} は、ともにほぼ同程度の値を示し、ヒト滑膜では、 α および β 受容体が同程度に存在していることになる。

図 1 には、コントロールとしての骨折患者と慢性関節リウマチ患者滑膜の α ノルアドレナリン受容体に対する K_D 値と B_{max} 値を示すが、慢性関節リウマチでは K_D 値の有意の低下を認めたが、 B_{max} に関しては有意の差を認めなかった。すなわち、慢性関節リウマチ患者の場

* Department of Orthopaedic Surgery, Kinki University School of Medicine 近畿大学医学部整形外科学教室

図2 滑膜における α ノルアドレナリン受容体

合親和性が高くなっており、 α 受容体機能が亢進していることになる。

つぎに、 β 受容体に関しては、 K_D 値がいくぶん高い傾向を認めるが有意差はなく、一方、 B_{max} の有意の低下を認めた(図2)。つまり、親和性の軽度の低下と結合数の有意の減少より、慢性関節リウマチでは β 受容体機能の低下が存在することになる。

考 察

滑膜のノルアドレナリン受容体に関しては、われわれの家兎に関する報告⁸⁾ しかなく、家兎では、親和性を表す K_D 値は β 受容体のほうが低い値であり β 受容体のほうが親和性は高いが、総結合数を表す B_{max} 値は α 受容体のほうが圧倒的に多く受容体数は α 受容体のほうが多いという結果を得た。一方、今回の実験では、ヒトの場合 α 、 β 受容体が親和性も結合数も同程度であり、このことについては、種による差、あるいは骨折患者の場合、高齢者が多く高血圧を含むなんらかの合併症に対する薬物療法を受けていることが多く、それらの薬物による影響も考えられる。

関節炎における滑膜中ノルアドレナリン受容体についても、今回の慢性関節リウマチ患者と家兎抗原惹起型関節炎についての報告⁷⁾ のみであり、ともに α 受容体機能

の亢進と β 受容体機能の低下が示唆されている。しかし、両者の間では親和性および結合数の結果にいくぶん差異を認め、先の種によるものかあるいはヒトの場合の薬物治療などの影響があるものと考えられる。

一方、 β ノルアドレナリン受容体の機能に関しては種種の報告があり、ヒト好塩基球、肺¹⁾、モルモット肺¹¹⁾、ラットマスト細胞⁹⁾ などでは β 受容体刺激により cyclic AMP の上昇を介してヒスタミンの遊離を抑制するとし、さらに β 受容体はT細胞、B細胞ともに存在し²⁾、マウス脾B細胞では cyclic AMP の増加を介して抗体産生を抑制する⁴⁾ との報告がある。また、 α 受容体に関しては、ほぼこの逆の作用と考えられている。今回の実験結果では、慢性関節リウマチ患者滑膜において α 受容体機能が優位となるため、ヒスタミンの遊離、抗体産生などの促進を通じて関節炎の慢性化につながるものと考えられる。

結 語

① ヒト滑膜中に α および β ノルアドレナリン受容体が存在する。

② 慢性関節リウマチ患者では α 受容体の親和性亢進および β 受容体数の減少を認めた。

文 献

- 1) Assem, E.S.K., et al.: Nature 224: 1028, 1969.
- 2) Bishopric, N.H., et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 65: 29, 1980.
- 3) Bylund, D.B., et al.: Mol. Pharmacol. 12: 568, 1976.
- 4) Goldshtein, M.M., et al.: Microbiology and Immunology, 1413, 1983.
- 5) Lowry, O.H., et al.: J. Biol. Chem. 193: 265, 1951.
- 6) Masini, E., et al.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 321: 171, 1982.
- 7) 宗田 聡・他: 炎症 3: 473, 1983.
- 8) 宗田 聡・他: 整形外科基礎科学 11: 312, 1984.
- 9) Tanaka, S., et al.: Experimentia 33: 52, 1977.
- 10) 田中清介・他: リウマチ病 V. 永井書店, 1979, p83.
- 11) Under, B.J., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 229: 2292, 1984.
- 12) U'Prichard, D.C., et al.: Mol. Pharmacol. 13: 454, 1977.