□総　説□

気管支の収縮と弛緩

河西　　稔*

はじめに

平滑筋と横紋筋を形態的にみた場合，収縮性蛋白の配列様式の差異によって発現される横紋の有無が，もっとも主要な相違であり，これゆえに，一方は平滑筋（SMOOTH MUSCLE）と称されている。横紋の有無ばかりでなく，細胞の大きさ，形，細胞間結合の仕方，間質の細胞に対する割合，細胞内小器官の分化などの基本形態，神経支配の様式に至るまで，両者の間には著しい相違が存在することは周知の事実である。

機能的にみた場合，横紋筋の主体をなす骨格筋が，神経支配のもとで，敏速で，強い収縮性を示し，外部環境に対して反応するのとは対照的に，平滑筋は，今回のテーマである気道をはじめ，消化管，血管，尿管といった内臓諸器官に広く分布し，生体内部環境の調節，あるいは，子宮，輸精管などに分布して生殖器能（種の保存）に重要な働きをしている。両者に共通した収縮という機能は，ともに，アクチン，ミオシン，カルシウムイオンの相互作用によるということは認められているが，平滑筋では横紋筋のような Tropomyosin-troponin system でなく，Calmodulin-mediated, myosin-linked light chain phosphorylation mechanism[1] によると考えられている。アレルギー性気管支痙攣などの際の気道平滑筋の働きを，分子レベルで理解しようとする時，横紋筋とはまったく異なった収縮機構であることを念頭におく必要がある。いずれにせよ収縮因子としてのカルシウムイオンの平滑筋細胞内での増減が，どのような機構で調節されているかを知らなくてはならない。図1に，平滑筋細胞内におけるカルシウムイオンの増減に関与すると思われる機構を示した。

平滑筋が生体内部環境の調節に大きな働きをしていることから推測されるように，平滑筋は各器官ごと，あるいは，同じ器官であっても部位によって反応性が著しく相違するので，平滑筋の共通した性質を理解することと同時に，各器官による平滑筋の反応性の特異性をよく知る必要性が生ずる。気道の場合，よく研究されているのは気管平滑筋であるが，これは第6分枝までの気道平滑筋のモデルとして，一応，適当であると考えられている[2]ので，今回，名古屋大学医学部第1生理学教室で行われてきたモルモット，およびヒトの気

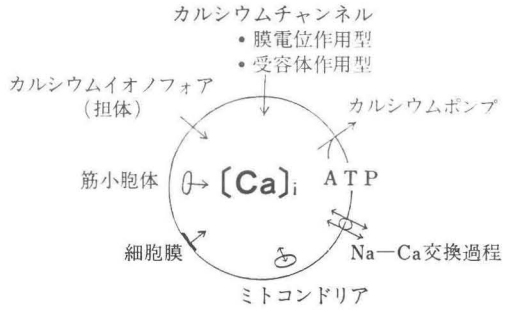

図1　平滑筋細胞内カルシウムイオン濃度の調節機構

細胞内カルシウムイオンの増加
- 細胞外より流入する経路
  - カルシウムチャンネル
  - カルシウムイオノフォア
  - Na-Ca 交換過程
- 細胞内小器官より放出
  - 筋小胞体
  - ミトコンドリア
  - 細胞膜

細胞内カルシウムイオンの減少
- 細胞外へ放出
  - ATP エネルギーを使ったカルシウムポンプ
  - Na-Ca 交換過程
- 細胞内に取込む
  - 筋小胞体
  - ミトコンドリア
  - 細胞膜

* 名古屋大学医学部麻酔科

管平滑筋の仕事を基に，気道の収縮，弛緩について述べることとする。

気管平滑筋の特性

気管平滑筋は，消化管と発生学的に起源を等しくするが，通常の反応性はかなり異なっており，動脈や，輸精管などと同様に，正常 Krebs 液中で自発性律動性収縮を示さないことが知られている。ガス体，あるいは，液体の流れにとって，律動性の収縮を示さず，単なる導管として存在することの方が生体維持にとって合目的的であるといえるかもしれないが，胃，結腸紐，子宮，門脈などは，正常 Krebs 液中で自発性律動性収縮が認められる。気管平滑筋は，種の違いも大きく，モルモットやヒトの気管平滑筋が正常 Krebs 液中で，律動性ではないが緊張性収縮を示すのに対して，イヌ，ウシなど，他の多くの種は，張力を発生しないことが知られている。気道過敏性の実験モデルとしてよく用いられているモルモットの気管平滑筋の基本的な性質を次に述べる。

モルモット気管平滑筋

1. 正常 Krebs 液中の自発性緊張性収縮について

モルモットの気管を摘出し，気管軟骨輪を腹側で切開し，膜様部の気管平滑筋の両側に，一つの気管軟骨の小片を付着した状態でとりだし，organ bath 中に垂直方向につるし，等尺性張力の変化をみた。20分から30分程すると緊張性の張力が出現するので，isoproterenol (2×10^{-6} M) を投与して完全に弛緩させたあと，0.25 g の張力を負荷し，再び，Krebs 液中に放置すると，ほとんどの標本で 0.5 g 位の緊張性張力の発生をみることができる。この張力は，ムスカリン作用遮断剤の atropine sulfate (5×10^{-5} M)，ヒスタミンH1受容体拮抗剤の diphenhydramine (10 μM)，α 受容体遮断剤の phentolamine (10 μM)，β 受容体遮断剤の propranolol (10 μM) で抑制されない。しかし，細胞外液のカルシウムイオンを除去すると完全に弛緩し，カルシウムを低濃度から増していくと，カルシウムの濃度依存性に張力を増すので，細胞外液のカルシウムイオンに依存したものであることがわかる。また，prostaglandin（以下 PG と略する）の合成阻害剤である indomethacin, mefenamic acid, aspirine を投与すると，濃度依存性に弛緩し，それぞれ 5×10^{-6} M, 5×10^{-6} M, 10^{-3} M の濃度でほぼ完全に弛緩する。PG 合成阻害剤で完全に弛緩している時に，細胞外液中に PG $F_{2\alpha}$ を投与すると，図2-a のように 10^{-9} g/ml の濃度より濃度依存性に張力を発生し，10^{-6} g/ml の濃度では Krebs 液中で発生する張力より2倍近い大きさになる。PG E_2 を投与すると，図2-b のように 10^{-8} g/ml の濃度で急に張力が発生し，その張力の大きさは，PG $F_{2\alpha}$ の時と異なり，Krebs 液中で自然に発生する張力を越えることはない。PG E_1 の場合も，PG E_2 より程度は弱いが似たような性質を示した。PG $F_{2\alpha}$ で発生していた張力は PG E_2, PG E_1 を追加する

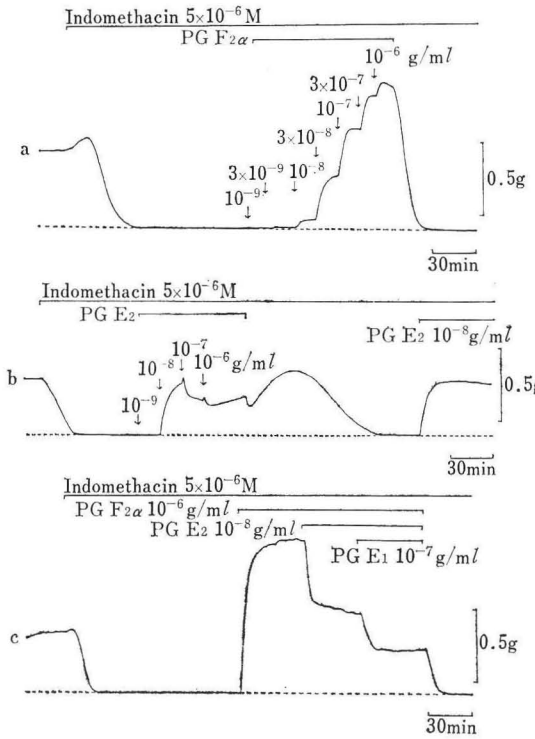

図 2　モルモット気管平滑筋に対する PG の作用
a.　PG $F_{2\alpha}$ による張力発生，濃度依存性に張力が増している。
b.　PG E_2 による張力発生，濃度を増しても張力は増加しない。
c.　PG $F_{2\alpha}$ に対する PG E_2, PG E_1 の作用
この場合，PG E 系は，抑制している。

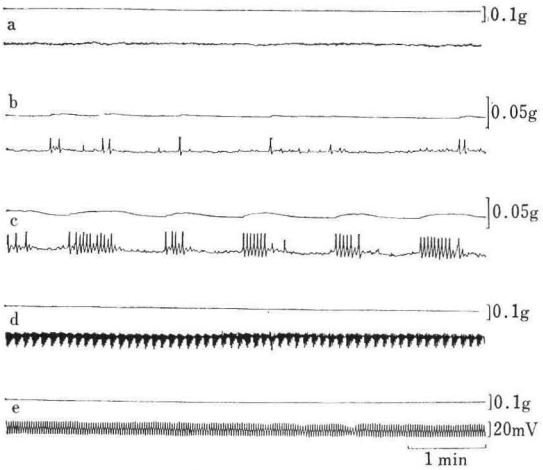

図 3　モルモット気管平滑筋における，5つの標本で細胞内微小電極法で得られた正常 Krebs 液中での膜電位。上段は，張力の変化を示し，下段は，同じ標本での膜電位を示す。e の型が，もっともよく認められた。（文献3より）

と図 2-c のように Krebs 液中で自然に発生する張力と同程度の大きさになることが認められた。モルモットの気管平滑筋では，その基本張力は PG E 系が調節していると考えられる現象である。PG の平滑筋に対する作用が報告された当初，PG F 系は収縮作用があり，PG E 系は弛緩作用があるといわれ，一時，PG E 系を気管支拡張剤として臨床使用可能であるかが研究された時代があったが，単純な弛緩作用ではないようである。

2. 膜電位について

Honda らは，**図 3** に示すように，細胞内微小電極法により，このモルモット気管支平滑筋の膜電位を記録している[3]。正常 Krebs 液中でみられた持続性緊張性収縮は，実はほぼ規則的に変動する膜電位の産物であったことが分かる。Honda らは，続いて isoproterenol などの β 刺激剤や，adenylate cyclase を活性化する forskolin，細胞内サイクリック AMP 濃度を増大する，phosphodiesterase 阻害剤である theophylline，あるいは，細胞内に入ってサイクリック AMP と同様に作用すると考えられている dibutyryl cyclic AMP を投与し，膜電位の過分極と同時に，基本張力の減少を測定，記録している。そして，膜電位の変化が張力という機械的変化より常に先行していることから，上記のいわゆる拡張剤の弛緩効果は，細胞内においてサイクリック AMP が増加した結果である可能性とともに，細胞膜そのものに対する直接作用が存在する可能性を述べている[3]。一般に受容体刺激剤は，adenylate cyclase を活性化し，それに続いて，サイクリック AMP の細胞内濃度の増加がおこり，その結果，細胞質内のカルシウムイオンが，細胞内小器官に取り込まれたり，細胞外に放出され，平滑筋弛緩効果を示す，と考えられているが，その正確な機構は，まだ完全に解明されているとはいえない。サイクリック AMP が，関与していることは，間違いのないところであり，このサイクリック AMP の作用機序として，ナトリウムポンプの活性化をおこす，とする説が提唱されている[3)4)]。これは，ナトリウムポンプの活性化で増加した細胞内ナトリウムイオンが，Na-Ca 交換過程により細胞内カルシウムイオンを細胞外に放出し，この時，電荷を伴うことより膜電位が過分極し，また，筋の弛緩も伴うと説明できる。Na-Ca 交換過程が，心筋におけるように存在するかについては筆者らも，モルモット気管平滑筋で可能性を報告しているが[5]，確実な証拠はいまだ挙げられておらず，サイクリック AMP の作用機序もまた，まだ議論の余地が残されているといえる。

3. カルシウム拮抗剤の作用について

循環器の領域におけるカルシウム拮抗剤の臨床使用は，その効果とともに，目覚ましいものがある。呼吸器の領域でも，喘息発作をはじめとする閉塞性疾患の治療に，その効果が期待されるところであるが，残念ながら予期した結果は得られていない。以下に，モルモット気管平滑筋に対するカルシウム拮抗剤の作用について述べる。モルモットの気管平滑筋は，内因性 PG によると思われる自発性緊張性収縮を示すことを述べたが，これに対して，カルシウム拮抗剤である verapamil を投与しても，その張力はほとんど減少せず，細胞外液のカリウム濃度を 40 mM と増加し，膜電位を脱分極すると verapamil の濃度依存性に弛緩することが認められた[5]。これは verapamil が，細胞膜の脱分極があると開く膜電位依存性のカルシウムチャンネルに作用を示すもので，受容体を介してカルシウムを細胞内に流入させるチャンネ

ルには作用しないと考えると説明がつく。この仮説の是非について，Baba らは，カルシウムと同じ2価の陽イオンで，平滑筋に対して収縮作用を示す strontium（以下 Sr），barium（以下 Ba）に対する verapamil の効果を報告している。Sr も Ba も，ともにカルシウムと同様，モルモット気管平滑筋を緊張性に収縮させるが，カルシウムと異なり，正常の Krebs 液（カリウム濃度は 5.9 mM，カルシウムは Sr，あるいは Ba で置換）でも，カリウム濃度が 40 mM であっても，verapamil はその濃度依存性に張力を減少させた。indomethacin を投与し内因性 PGs を抑制しておいて，PG $F_{2\alpha}$（1.4 μM）や carbachol（5 μM）を投与して発生する張力に対しても，verapamil はカルシウムで発生する収縮は抑制しないが，Sr, Ba で発生する収縮を強く抑制した。Sr や Ba で発生する収縮が，細胞内カルシウムイオン貯蔵部位からのカルシウムイオンの動員である可能性もあるが，Sr, Ba で発生する張力の大きさ，持続時間より，Sr も Ba もともにカルシウムと同じように，収縮蛋白を活性化すると考えられ，verapamil のこれら3種類の2価イオンに対する抑制効果の違いは，単純に，verapamil が，膜電位に依存するチャンネルのみに作用し，受容体に依存するチャンネルには作用しないとする仮説では無理がある。Baba らは，一つのカルシウムチャンネルが，さまざまな条件下で，異なった陽イオンや，カルシウム拮抗剤に対して異なった親和性をもつのではないか，という仮説を提唱している[6]。すなわち，脱分極の状態では，カルシウムチャンネルは，2価の陽イオンより，verapamil に，より強い親和性を示し，通常の膜電位の状態で，PG や carbachol が存在すると，カルシウムチャンネルは，カルシウム＞verapamil＞Sr あるいは Ba の順で，親和性を示す，というものである。これは，まだ，今後の研究が必要とされるが，カルシウム拮抗剤の作用を考える時，有力な考えと思われる。

ヒト気管平滑筋

1. 正常 Krebs 液中での，自発性緊張性収縮について

Ito らは，死後2時間以内の病理解剖例の気管平滑筋の性質を調べ報告している[7]。モルモットと同様，ヒトの気管平滑筋も，正常 Krebs 液中で自発性緊張性収縮を示すことが認められた。この張力はモルモットの時と同様，atropine sulfate, diphenhydramine, phentolamine, propranolol で抑制されない。しかし，モルモットの場合と異なり，この自発性収縮は indomethacin を投与しても抑制されず，かえって，張力の増大がみられ Slow Reacting Substance of Anaphylaxis（SRS-A）の拮抗剤といわれる FPL 55712 の投与で張力の減少をみた（図4）。SRS-A が，実は Leukotriene（LT）の C_4 および D_4 そのものであることが分かったのは最近のことであるが，モルモットがアラキドン酸の産生物である PG の支配を受けているのに対し，ヒトの場合，同じアラキドン酸からの産生物とはいえ，lipoxygenase の作用を経て産生された LT が，基本張力の発生に関与していることを示唆している。LT C_4，LT D_4 は，PG $F_{2\alpha}$ より，約500倍ヒト気管支平滑筋を収縮する作用があり，この収縮は FPL 55712（1～10 μM）で拮抗されること[8]，ある種の抗原物質を含んだ血清に，一昼夜，ヒト気管支平滑筋を浸し，翌日，この抗原に対する抗体を投与すると，FPL 55712（5 μM）で拮抗されるような緊張性収縮が発生すること[9]など，通常の張力発生における LT の役割とともに，免疫学的反応における LT の役割の大きさにも注目すべきと思われる。

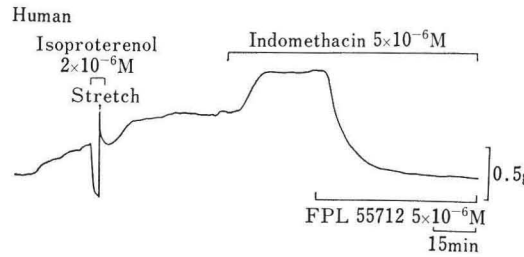

図 4　ヒト気管平滑筋の自発性張力に対する indomethacin, FPL 55712 の効果 indomethacin は張力を増加させる。FPL 55712 は張力を著明に抑制する。（文献7より）

2. ヒト気管支平滑筋のカルシウム拮抗剤に対する反応

モルモットでは，発生する気管平滑筋の張力は，細胞外液のカリウム濃度が 5.9 mM の場合

verapamil で，抑制されず 40 mM となって脱分極状態となると抑制効果が認められたが，ヒト気管支平滑筋の場合，カリウム濃度が 5.9 mM でも 40 mM でも verapamil では，抑制されない性質が認められた。ヒト気管支平滑筋の場合，カルシウムチャンネルが膜電位に関係なく，カルシウム拮抗剤である verapamil に対して親和性を示さないことを示唆すると思われるが，各種のカルシウム拮抗剤を使用して比較研究する必要がある。いずれにせよ，喘息発作時に LT が関与している場合カルシウム拮抗剤の有効性は少ないことが予想される。

まとめ

気管平滑筋の性質をモルモットとヒトの in vitro での反応性を基に述べた。気管平滑筋は，もちろん，単独で機能しているわけでなく，生体内では，神経の支配，特に自律神経の調節のもとにあり，また，ストレスなどで放出されるコルチゾールなどの血流を介した調節，さらに，平滑筋と隣接した粘膜内の肥満細胞からでるヒスタミンなどの局所的な活性因子による影響など，多くの因子がいろいろ重なりあって機能している。最近，喘息における炎症の重要性が見直されるようになり，臨床上グルココルチコイドには反応するものの β-アドレナリン作動薬に反応しがたい事実があることをも説明するものとして，血小板活性化因子（platelet activating factor：PAF）の炎症に伴う放出が注目されている。PAF に，気管支収縮作用のあること，正常人に吸入させると，非特異的な気管支の反応性の亢進が 2 週間以上に渡ってみられることなど，喘息の過敏反応性を証明する有力な物質と考えられる[10]。これらの活性因子とともに，平滑筋自身の筋原性張力調節機構のあることは，生体の恒常性維持のための幾層にも重ねられた安全機構を示すものといえるかもしれない。神経性因子に関しては，アセチルコリンを遊離するコリン作動性のものと，ノルアドレナリンを遊離するアドレナリン作動性以外に，非コリン，非アドレナリン作動性物質を遊離する神経線維の存在が明らかとなってきている[11]。特に，最近の免疫組織学的研究の進歩で vasoactive intestinal polypeptide, substance P などの平滑筋に，微量で，強力な作用を示す多くの peptide が神経に存在することが報告されるようになっており，神経原性の気管支収縮と弛緩についても，よりきめ細かく検討される時期となりつつある。

いずれにせよ，平滑筋という興奮性膜の収縮，弛緩の調節が，最終的には細胞内カルシウムイオンの調節に帰することから，今後もカルシウムイオンと平滑筋細胞膜との関連で，各種，作動性物質の研究が進められるものと思われる。

本稿を書くにあたり，名古屋大学医学部第1生理学教室の皆様，および原稿に対して，適切な御助言，御校閲をいただきました，富田忠雄教授に厚く御礼申し上げます。

文　献

1) Dillon PF, Aksoy MO, Driska SP, et al：Myosin phosphorylation and the cross-bridge cycle in arterial smooth muscle. Science 211：495–497, 1981

2) Stephens NL：Physical properties of contractile systems. Methods in Pharmacology. Smooth Muscle. Vol. 3. Edited by EE Daniel and DM Paton, New York, Plenum, 1975, p 265–296

3) Honda K, Satake T, Takagi K, et al：Effects of relaxants on electrical and mechanical activities in the guinea-pig tracheal muscle Br J Pharmac 87：665–671, 1986

4) Webb RC, Bohr DF：Relaxation of vascular smooth muscle by isoproterenol, dibutyryl cyclic AMP and theophylline. J Pharmac Exp Ther 217：26–35, 1981

5) Kawanishi M, Baba K, Tomita T：Effects of Na Removal and Readmission on the Mechanical Response in the Guinea-pig Tracheal Smooth Muscle. Jpn J Physiol 34：127–139, 1984

6) Baba K, Kawanishi M, Satake T, et al：Effects of verapamil on the contractions of guinea-pig tracheal muscle induced by Ca, Sr, and Ba. Br J Pharmac 84：203–211, 1985

7) Ito M, Baba K, Takagi K, et al：Some properties of calcium induced contraction in the isolated human and guinea pig tracheal smooth muscle. Respiration Physiology 59：143–153, 1985

8) Dahlen SE, Hedqvist P, Hammarström S, et al : Leukotriens are potent constrictors of human bronchi. Nature 288 : 484-486, 1980

9) Adams WH, Lichtenstein LM : in vitro studies of antigen-induced bronchospasm : Effect of anti-histamine and SRS-A antagonist on response of sensitized guinea pig and human airways to antigen. J Immunol 122 : 555-562, 1979

10) Cuss FM, Dixon CM, Barnes PJ : Inhaled Platelet-Activating Factor causes Bronchial Reactivity in Man. American Review of Respiratory Disease 133 : a212, 1986

11) 富田忠雄，河西　稔，馬場研二：非コリン，非アドレナリン作動性神経の伝達物質としての可能性．呼吸 3 : 1365-1369, 1984