

# 22O-am07S

アレルギー性喘息モデルマウスの気管支平滑筋における PACAP 受容体

*Adcyap1r1* 発現の減少

○上田 千裕<sup>1</sup>, 神野 奈緒子<sup>1</sup>, 須藤 航<sup>1</sup>, 平林 敬浩<sup>2</sup>, 竹ノ谷 文子<sup>1</sup>, 塩田 清二<sup>2</sup>, 高崎 一郎<sup>3</sup>, 酒井 寛泰<sup>4</sup>, 千葉 義彦<sup>1</sup> (<sup>1</sup>星薬大・生理分子科学, <sup>2</sup>星薬大・ペプチド研  
<sup>3</sup>富山大・院・工・生体情報薬理, <sup>4</sup>星薬大・生体分子薬理学)

【目的】喘息患者共通に認められる気道過敏性(AHR)の一因として、過剰な気管支平滑筋(BSM)収縮が挙げられる。著者らはこれまでに、AHR 時の気管支平滑筋において、acetylcholine (ACh) 等のアゴニストに対する収縮反応性の大幅な増大を証明し、その一部に、RhoA 発現増加に基づく  $Ca^{2+}$  sensitization の亢進を示唆している。さらに、BSM 組織の DNA マイクロアレイ解析の結果、喘息時に種々の pathway に変化が認められる可能性を報告している。本研究では、これら pathway のうち neuroactive ligand-receptor interaction に焦点を当て、検討を行った。

【方法】雄性 BALB/c マウス(7週齢)を用い、ovalbumin 抗原にて感作、追加感作および抗原反復吸入チャレンジを行うことにより気管支喘息モデルマウスを作製し、実験に供した。【結果および考察】正常群と比較して、喘息群の ACh に対する収縮反応性は有意に亢進していた。これら BSMs を用いて DNA マイクロアレイ解析を行ったところ、喘息群で 2 倍以上発現変動した遺伝子 1267 種(増加 845、減少 422)を見出した。Pathway 解析の結果、neuroactive ligand-receptor interaction (KEGG map ID: mmu04080)の有意な変化が認められた。この pathway に含まれる遺伝子のうち、喘息群では pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) 受容体である *Adcyap1r1* の発現減少が認められ、リアルタイム RT-qPCR 法でも有意な発現減少が確認できた。正常マウス摘出 BSM 組織を用いた tension study を行ったところ、あらかじめ  $10^{-5}$  M ACh にて収縮を惹起させた BSM に対して、PACAP は濃度依存的な弛緩反応を示し、その弛緩反応は PAC<sub>1</sub>-R antagonist PA-8 により抑制された。現在、喘息モデルマウスの BSMs における PACAP 誘発弛緩反応性の変化について検討を行い、喘息発症との関連性について評価している。