

22O-am05S

長時間 prostaglandin D₂ 処置による DP₁受容体-p38 活性化を介した気管支平滑筋過敏性の誘導

○須藤 航¹, 河島 史歩¹, 酒井 寛泰², 千葉 義彦¹ (¹星薬大 生理分子科学, ²星薬大 生体分子薬理学研究室)

【目的】気管支喘息患者で共通して認められる気道過敏性 (airway hyperresponsiveness: AHR) の一因として、過剰な気管支平滑筋収縮が挙げられる。当研究室ではこれまでに、アレルギー性喘息モデルマウスの気管支平滑筋 (BSM) 組織を用いた DNA microarray/pathway 解析の結果、arachidonic acid (AA) metabolism pathway に変化が認められ、気道局所において AA からの prostaglandin D₂ (PGD₂) 産生が亢進している可能性を示唆してきた。アレルギー性気管支喘息モデルマウスの気道局所では、最終抗原暴露 1 時間後から、24 時間後まで高レベルの PGD₂ が存在していたため、喘息時の BSM 組織は、高レベルの PGD₂ に長時間暴露されていることが考えられた。そこで本研究では、マウス BSM 組織を用いて、長時間 PGD₂ 暴露による収縮反応性の変化について検討を行った。

【方法】BALB/c 系雌性マウスより摘出した左主気管支リング標本を organ bath 内に懸垂し、張力の変化を記録した。

【結果および考察】マウスより摘出した BSM 組織を PGD₂ にて 24 時間処置し、ACh 誘発収縮反応に及ぼす影響について検討を行った結果、ACh に対する収縮反応が有意に増大した。続いて、PGD₂ により活性化されるシグナル分子について検討を行ったところ、ERK1/2 および p38 の活性化が認められた。PGD₂ によるこれら分子種の活性化は DP₁ 受容体拮抗薬によって阻害された。PGD₂ 誘発 BSM 過敏性発現における ERK1/2 および p38 の役割を明らかにするため、各種阻害薬を PGD₂ と共処置し、BSM 過敏性発現に及ぼす効果を検討したところ、p38 阻害薬によって PGD₂ 誘発 BSM 過敏性が抑制された。以上の結果より、喘息に認められる慢性的な PGD₂ 増加が BSM 細胞の DP₁ 受容体-p38 の活性化を介して AHR を惹起させる可能性が示唆された。