

β_2 刺激薬投与後の p38 MAPK リン酸化率 (図 3)

イソプロテノールに比較しサルブタモール投与後においては、p38 MAPK リン酸化率がやや高い傾向であったが、有意差は認められなかった。

β_2 刺激薬濃度と p38 MAPK リン酸化率 (図 4)

全濃度においてサルブタモール投与後の方が p38 MAPK リン酸化率が高い傾向が見られたが、有意差は認められなかった。

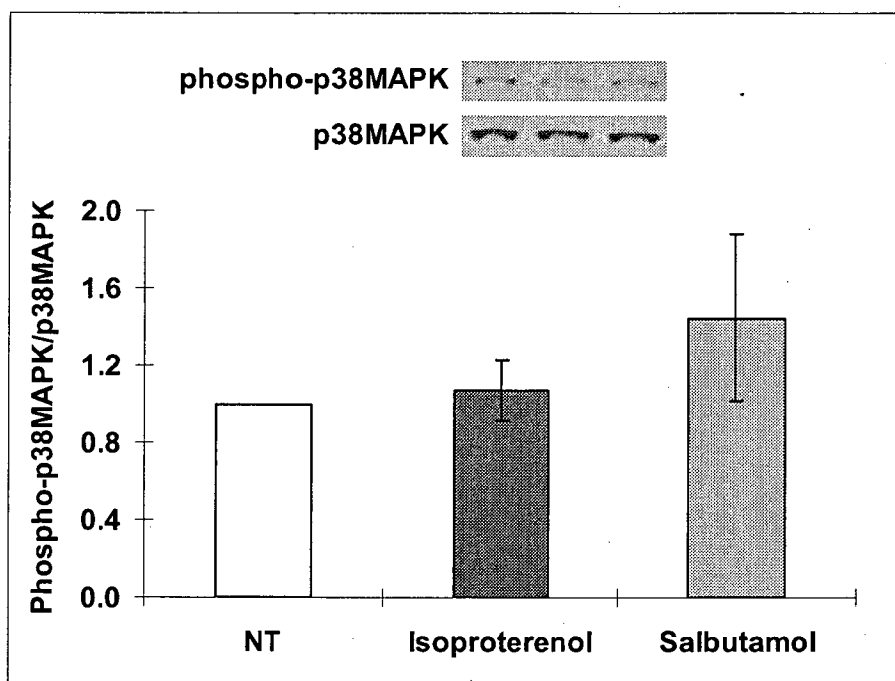


図 3 β_2 刺激薬単回投与 20 分後の p38 MAP キナーゼのリン酸化率

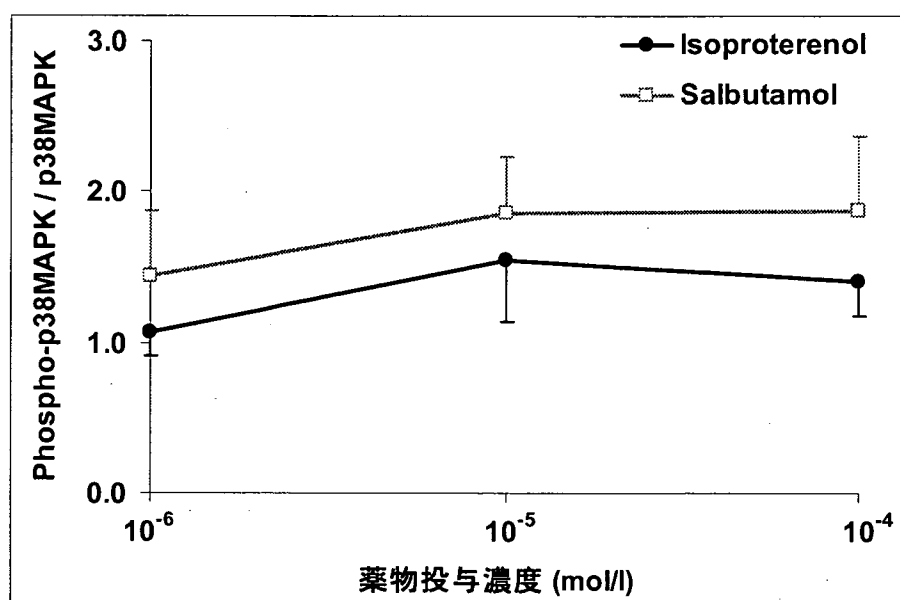


図 4 β_2 刺激薬単回投与時の薬物濃度と p38 MAP キナーゼのリン酸化率

β_2 刺激薬投与後の p38 MAPK リン酸化率の変化 (図 5)

イソプロテレノール、サルブタモールとも投与後 20 分にピークを認めた。

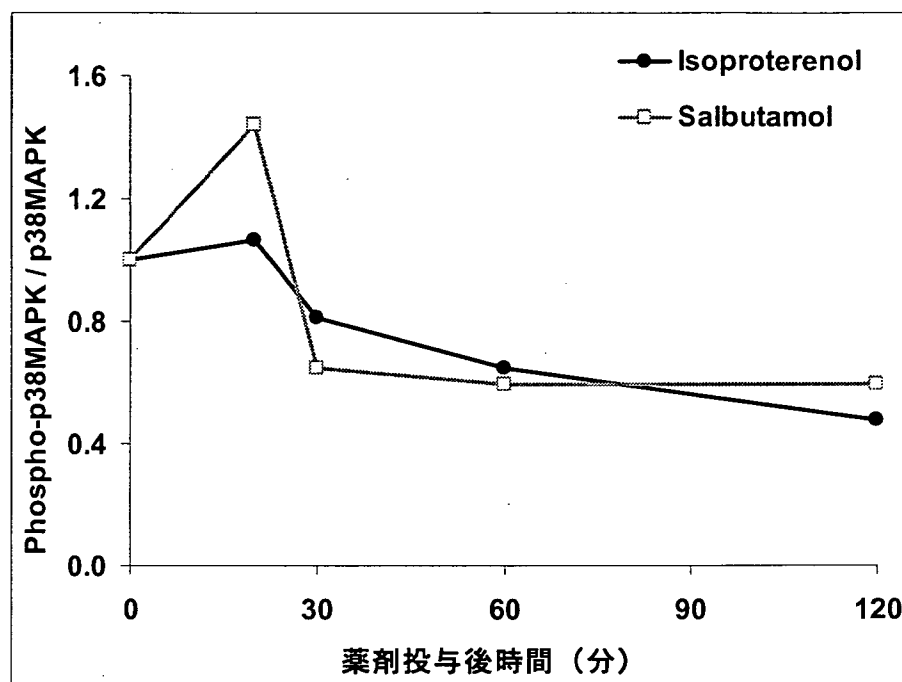


図 5 β_2 刺激薬単回投与後の p38 MAP キナーゼリン酸化率の変化

【考 察】

イソプロテレノールはサルブタモールに比較し、cAMP 濃度上昇が早く、また低下も迅速であった。細胞内 cAMP 濃度の上昇により、U937 細胞などの炎症系細胞においては、化学伝達物質の遊離抑制が認められるが、気管支平滑筋細胞においては、平滑筋の弛緩が認められる。cAMP 濃度の変化は、臨床で予想される気管支平滑筋への作用と同様の反応であった。

連続投与時においては、サルブタモールにおいて 2 回目の投与以降は脱感作が認められた。イソプロテレノールにおける脱感作は今回の検討では明らかではなかった。

一方、p38 MAPK の検討においてはイソプロテレノールの方がサルブタモールに比較し、リン酸化率が低い傾向であった。p38 MAPK はカスケードを形成し、これは細胞内で炎症性の化学伝達物質の産生を促す経路の一つであることが知られている。すなわち今回の検討においては、p38 MAPK リン酸化による炎症の惹起がイソプロテレノールの方が弱い傾向にあると考えられる。 β_2 刺激薬の副作用としての気道炎症増悪の可能性は、その機序を含め、今後より詳細に検討する必要があると思われる。

7. 派遣事業の成果

イソプロテレノールやサルブタモールなどの短時間作動型 β_2 刺激薬 (short-acting beta2-agonist, SABA) は比較的古くから臨床使用されている薬剤である。しかし、イソプ

ロテレンール持続吸入療法は日本の小児科領域においては治療ガイドラインに明記されるが、海外においては標準治療ではなく、その報告は国内のものが多く、またサルブタモール持続吸入療法は米国をはじめ海外の標準的治療であるが国内の報告は少なく、齟齬が生じている。共通する大きな問題点として、報告の大半が臨床試験であり、いずれも基礎的な研究報告は少ない。

一方、SABA と異なり、サルメテロールなどの長時間作動型 β_2 刺激薬 (long-acting beta2-agonist, LABA) はごく最近開発され、臨床試験もさることながら、近年の技術を取り入れた基礎研究も非常に多い。派遣先であった英国国立心肺研究所呼吸器疾患部においては、短時間作動型 β_2 刺激薬のみならず、サルメテロールなどの LABA の研究も精力的に行っていた。そのため気管支平滑筋細胞のみならず気道上皮に存在するマクロファージに対する β_2 刺激薬の影響やそれらの炎症性化学伝達物質に対する影響の知見を踏まえながら、今回の研究を進められた意義は大きかったものと考えられる。

持続吸入量法における安全性としては、効果発現および消失の早いイソプロテレンールの方が臨床的には調節性に優れている可能性が示唆された。また今回の研究の範囲では、イソプロテレンールはサルブタモールに比較し脱感作が少なく、投与中の効果の安定性に関して優れている可能性が示唆された。一方、サルブタモールにおいては p38 MAPK カスケードを活性化する可能性があり、副作用としての気道炎症の惹起を考慮した場合、長期的な投与に関しては注意を要することが示唆された。

今回の派遣により、限られた条件下であるが、イソプロテレンールとサルブタモールの持続吸入に関する基礎研究の第一段階はほぼ達成したものとする。

8. 成果の評価

今回の成果により、イソプロテレンールおよびサルブタモールの持続吸入における β_2 受容体発現とシグナル伝達に与える影響の一端を確認することができた。また、両薬剤の持続吸入の臨床試験に際し、投与量の設定、効果判定および副作用の評価などに関して、さらに注意すべき観察項目など確認することができた。

臨床では副腎皮質ステロイド薬投与は標準的な併用治療であり、その影響下での同様の検討はなお必須であると考えるが、今回の成果は、今後の主研究の方向性を決める上では十分に示唆的な基礎データであったと評価する。

主任研究者 勝沼 俊雄