

臨床トピックス

気道平滑筋の収縮機序と喘息および COPD 治療における気管支拡張薬の役割

伊 藤 理*

内 容 紹 介

平滑筋は全身の内臓に分布し、生体が正常に発達、成長し、生理機能を保つために重要な役割を果たしている。一方で血管平滑筋の持続収縮は、高血圧症、肺動脈性高血圧症などの循環器疾患の原因となる。呼吸器に目を向けると、気道平滑筋の収縮は、気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) における気流制限と喘鳴の主な原因となる。気道平滑筋の収縮反応は他の平滑筋と同様、ミオシン軽鎖のリン酸化によって惹起される。このミオシン軽鎖のリン酸化につながる経路には、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇に依存するミオシン軽鎖キナーゼ活性化の経路、依存しない RhoA/Rho-kinase の経路が存在し、収縮を制御している。

本稿では、気道平滑筋収縮により引き起こされる、喘息や COPD の病態と気管支拡張薬の意義について解説する。

はじめに

気道は、呼吸に伴って空気が肺へ出入りする際の通り道であり、その異常はさまざまな呼吸

器疾患の病態に関与する。気道が狭くなり、喘鳴や呼吸困難を生じる呼吸器疾患の代表に、気管支喘息や COPD があげられる。喘息の特徴的な所見のひとつに気道過敏性の亢進があげられる。この気道過敏性の亢進とは、気道の主要な細胞構成成分である気道平滑筋が刺激に反応し、収縮しやすい状態になっていることを指す。喘息の増悪(喘息発作)時においては、気道平滑筋が収縮することで、気管支が狭窄し、気流制限が生じる。気管支平滑筋の収縮は、COPD の病態にも部分的に関与している。これらの理由で、気道平滑筋は喘息や COPD における治療標的とされてきた。

気管支拡張薬は、近年、有効性が高く使用しやすいものが数多く開発されており、吸入薬や貼付薬などとして、喘息や COPD、両者の合併(喘息 COPD オーバーラップ)の治療薬として使用されている。さらには重症喘息の治療手段として、気道平滑筋の筋量を減少させるための気管支熱形成術も開発され、臨床応用されている。このように、喘息や COPD の病態と治療における気道平滑筋の重要性は一層注目されつつある。

本稿では、気道平滑筋の収縮と弛緩の機序に焦点を当て、喘息や COPD の病態、気管支拡張薬の意義について概説する。

I. 気道平滑筋の役割と喘息病態への関与

気道平滑筋は、気道上皮および上皮組織の下層に存在しており、気管から細気管支まで幅広く

—Key words—
喘息、気道平滑筋、気管支拡張薬、慢性閉塞性肺疾患、メカニカルストレス

* Satoru Ito : 愛知医科大学医学部
内科学講座(呼吸器・アレルギー内科)

分布する。この気道平滑筋には、正常な呼吸を維持するため、気道内腔径と死腔を適正に保つという生理的な役割がある。また、胎生期における肺の分化と成長、発達にも寄与していると考えられている。気道平滑筋は、胎生期においては律動性収縮(蠕動運動)をしており、この律動性収縮が生み出す機械的刺激(メカニカルストレス)が肺の分化や成長を促すと考えられている¹⁾。

一方で気道平滑筋は、さまざまな呼吸器疾患、特に喘息と COPD の病態に深く関わっている。喘息は気道の慢性炎症を本態とし、変動性をもった気道狭窄を特徴とする疾患であり、多くの患者はアレルギー素因を有している。喘息患者では、何らかのきっかけによる病態の悪化が問題となるが、軽度のものから死に至るような重篤な場合など病状はさまざまである。喘息増悪では、気道炎症に伴って気道平滑筋が収縮しており、収縮の程度が強ければ、より高度な気流制限につながる。また気道平滑筋が収縮すると、平滑筋層に存在する知覚神経終末が機械的に刺激され、咳嗽が誘発され得る。これが気管支喘息、特に咳喘息における咳反射の発生機序のひとつと考えられる²⁾。

II. 気道平滑筋収縮の機序と細胞内カルシウムイオン

気道平滑筋の収縮は、持続性収縮(tonic contraction)と呼ばれるゆっくりとした反応であり、血管平滑筋などと同じ特徴をもつ。消化管平滑筋、尿路系平滑筋などでみられる律動性収縮(phasic contraction)とは異なる。喘息患者が増悪をきたす場合、適切な治療を行っても、気流制限が改善するまでに数日間以上を要することが少なくない。喘息増悪で入院した際、治療により酸素化の指標や、ピークフロー値など呼吸機能の指標、喘鳴症状がすみやかに消失するわけではなく、徐々に改善し、やがて退院可能な状態になる。これらのことは、喘息増悪時には気道平滑筋が持続性収縮を引き起こしており、それが遷延し、治療に伴って筋が弛緩することを示唆している。

気道平滑筋の収縮機序に関わる細胞内シグナル伝達系や分子機構を図 1 に示す。平滑筋収縮にお

いては、一般に分子量 20 kDa のミオシン軽鎖がリン酸化されることがきわめて重要であり、収縮力はリン酸化されたミオシンの量に規定される。ミオシン軽鎖がリン酸化されると、ミオシンとアクチンの架橋を形成し、筋収縮が生じる。ミオシン軽鎖はミオシン軽鎖キナーゼ(myosin light-chain kinase: MLCK)により直接リン酸化され、ミオシン脱リン酸化酵素によって脱リン酸化される。1996 年に貝淵らにより発見された Rho-kinase³⁾は、RhoA の標的タンパクであり、ミオシン脱リン酸化酵素の myosin binding subunit のリン酸化を介して脱リン酸化酵素活性を抑制し、結果的に収縮を増強する。MLCK と Rho-kinase の 2 つがミオシンリン酸化、すなわち平滑筋収縮につながる重要な酵素であり、気道平滑筋においても同様の知見が得られている^{4,5)}。

MLCK は、カルシウムイオン(Ca^{2+})結合タンパクであるカルモジュリン依存性酵素のひとつであるため、細胞内の遊離 Ca^{2+} 濃度が上昇すると活性化する。細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇する機序には、細胞内の Ca^{2+} 貯蔵庫(ストア)である筋小胞体からの放出と、細胞外からの Ca^{2+} 流入がある(図 1)。細胞外からの流入には、さまざまな Ca^{2+} 透過陽イオンチャネル、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体の reverse mode、細胞膜 Ca^{2+} -ATP アーゼが関与している。 Ca^{2+} 流入経路としては、特にイオンチャネルが重要であり、他の平滑筋同様、気道平滑筋細胞には L 型チャネルなどの電位依存性チャネル、transient receptor potential (TRP) スーパーファミリー、Orail、機械刺激感受性チャネルなど、多種多様のイオンチャネルが発現している⁶⁻⁸⁾。複数のイオンチャネルを経由した Ca^{2+} 流入が、気道平滑筋の持続性収縮に関与していると考えられている。

さまざまな Ca^{2+} 透過性イオンチャネルのうち、Orail を取り上げて説明する。多くの細胞には、 Ca^{2+} スストアである小胞体(筋細胞では筋小胞体)からの Ca^{2+} 放出が細胞外からの Ca^{2+} 流入を促進する、ストア作動型 Ca^{2+} 流入と呼ばれる連関が存在する。この連関は、気道平滑筋の収縮反応や細胞遊走にも寄与している^{8,9)}。免疫不全の遺伝子

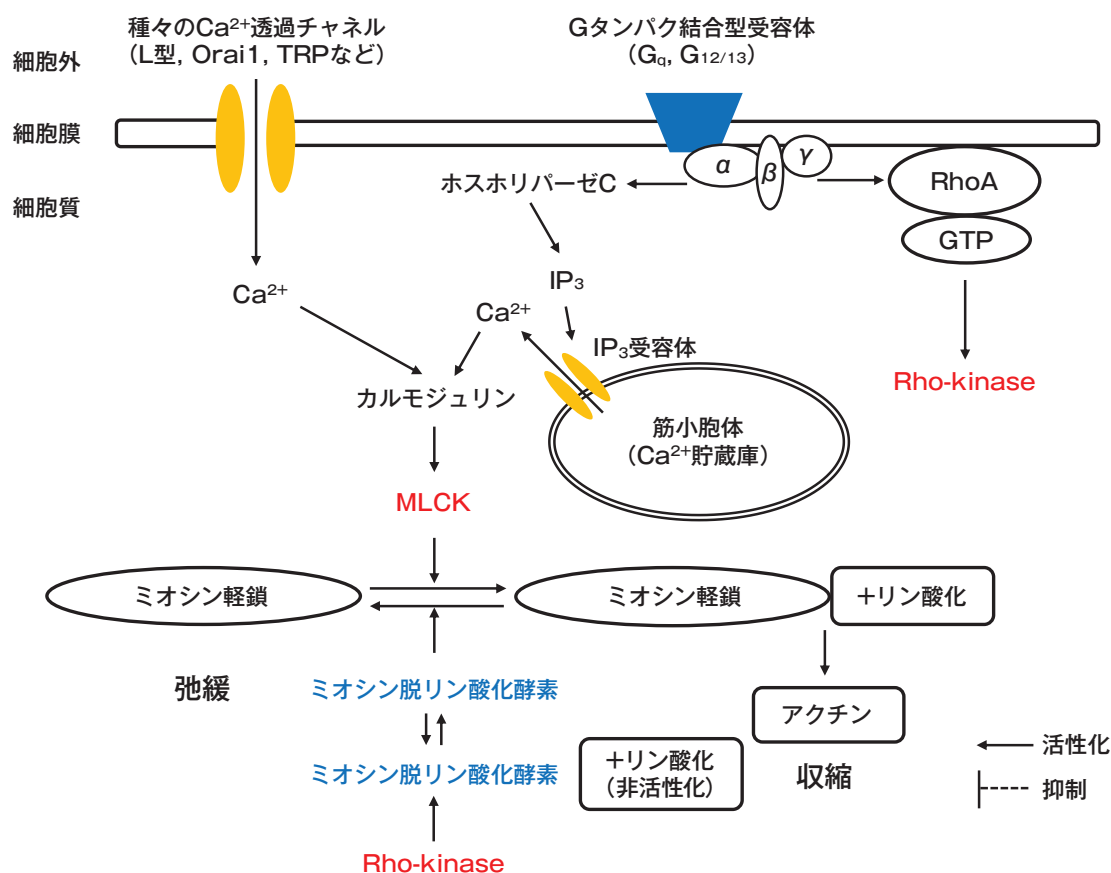


図1 気道平滑筋の収縮機序

電位依存性L型チャネル、Orai1、transient receptor potential (TRP)ファミリーなど、多種の Ca^{2+} 透過チャネルを介した細胞外からの Ca^{2+} 流入や、細胞内 Ca^{2+} 貯蔵庫である筋小胞体からのイノシトール3リン酸(IP_3)受容体を介した細胞質への Ca^{2+} 放出により、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇が引き起こされる。 Ca^{2+} はミオシン軽鎖キナーゼ(MLCK)を活性化させ、ミオシン軽鎖をリン酸化する。Rho-kinaseはGTPと結合した活性化RhoAにより活性化され、ミオシン脱リン酸化酵素を抑制することで、ミオシンリン酸化を維持し、収縮を増強させる。MLCKおよびRho-kinaseの働きでミオシン軽鎖がリン酸化されることによりアクチンとの架橋が形成され、収縮が引き起こされる。一方、脱リン酸化されることで弛緩につながる。

(文献4, 5より引用改変)

解析研究などから、ストア作動型 Ca^{2+} 流入の分子機序ならびに、さまざまな疾患との関連が解明されてきた¹⁰⁾。気道平滑筋細胞が気道収縮物質による刺激を受けると、イノシトール3リン酸(IP_3)産生を介して、筋小胞体表面にある IP_3 受容体から細胞質内への Ca^{2+} 放出が生じる。その際、筋小胞体に存在する Ca^{2+} のセンサー-stromal interaction molecule 1 (STIM1)が、 Ca^{2+} 放出に伴って生じる貯蔵 Ca^{2+} の低下を感知する。このSTIM1への刺激が、細胞膜に存在する Ca^{2+} チャネルであるOrai1を活性化し、 Ca^{2+} 流入が引き起こされる⁸⁾。STIM1/Orai1と喘息などの呼吸器疾

患との関連は証明されておらず、今後の研究課題である。

Ⅲ. 気道平滑筋弛緩薬と β_2 刺激薬の薬理作用

気道平滑筋の収縮機序に基づき、気管支拡張薬と喘息治療薬の可能性を考えてみたい。気道平滑筋の収縮を引き起こす物質は、副交感神経作動物質アセチルコリンやヒスタミン、アラキドン酸代謝産物であるロイコトリエン、プロスタグランジン D_2 などの化学メディエーター等、複数存在する。これら気道収縮物質の多くは、気道平滑筋細胞膜

に存在する G_q , $G_{12/13}$ など G タンパク結合型受容体に結合することで、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇や Rho-kinase の活性化などを介して細胞興奮と収縮反応を惹起する^{4,5,11)}。このため、G タンパク結合型受容体の拮抗薬は、喘息治療薬として期待されてきた。実際、アセチルコリンによる収縮に対してはムスカリン M_3 受容体拮抗薬が、ロイコトリエンに対してはロイコトリエン受容体拮抗薬が喘息治療薬として臨床応用され、気道平滑筋弛緩効果も発揮している。

しかしながら一方で、その他ヒスタミン、エンドセリン等の受容体拮抗薬に関しては、気管支拡張薬としての効果はない、もしくは限定的であり、喘息や COPD の治療薬として有効ではない。その理由として、喘息や COPD の病態においては、化学刺激、炎症性メディエーター、酸化ストレス、機械的刺激(メカニカルストレス)などの種々の刺激が、複合的に気道平滑筋収縮に関与していることが推定される。理論的には、複数の受容体拮抗薬やシグナル抑制薬を投与することで、有効な気管支拡張効果が得られるかもしれないが、医療費、臨床治験や薬剤有害事象など問題点や解決すべき点を鑑みると、現実的とは言えない。

気道平滑筋の収縮に重要な役割を果たすシグナルとして、先に細胞内 Ca^{2+} をあげた。電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネル阻害薬は、高血圧や不整脈治療薬として広く用いられている。気道平滑筋にも L 型チャネルは存在し、ニフェジピンなどの L 型 Ca^{2+} チャネル阻害薬は Ca^{2+} 流入と収縮を部分的に抑制する⁹⁾。しかしながら、喘息に対してはまったくと言ってよいほど効果を発揮しない。これは、喘息における気道平滑筋収縮には、電位依存性チャネル以外に、前述の $Orail$, TRP ファミリーなど、複数の Ca^{2+} 流入経路が複雑に関与しているからと考えられる⁷⁾。現時点では、特定の Ca^{2+} チャネルを標的とした喘息や COPD の治療薬は開発されていない。

気道平滑筋の弛緩は、最終的にはミオシン軽鎖の脱リン酸化により引き起こされる。そのため、ミオシン軽鎖のリン酸化に直接関与する MLCK や Rho-kinase の活性化を抑制すると、平滑筋収縮

は抑制される^{4,9)}。しかしながら、MLCK 阻害薬を全身投与すると、その作用が全身の平滑筋に及んでしまい、血圧低下など重篤な副作用を引き起こすことが見込まれる。Rho-kinase 阻害薬としては、すでに塩酸ファスジル(商品名: エリル, エリル S)が開発、上市され、くも膜下出血術後の脳血管攣縮抑制薬として点滴静注で使用されている。ファスジルは気道平滑筋弛緩作用を有しているが¹²⁾、喘息治療薬として臨床応用されるには至っていない。

気管支拡張薬としてもっとも効果的であり、広く使用されているものは、 β_2 アドレナリン受容体刺激薬(β_2 刺激薬)である。その薬理作用と、なぜ効果的であるかについて概説する。気道平滑筋の細胞膜には、 β_2 アドレナリン受容体が広く発現している。 β_1 アドレナリン受容体刺激は、心室筋の興奮収縮連関を引き起こす。気道平滑筋の場合、 β_2 アドレナリン受容体刺激は筋弛緩につながる⁵⁾。 β_1 と β_2 のいずれもアドレナリン受容体は、7 回細胞膜貫通型の G_s タンパク結合型受容体である。アドレナリンや β_2 刺激薬が受容体に結合すると、アデニル酸シクラーゼが活性化され、細胞内の ATP からサイクリック AMP (cAMP) が産生される¹³⁾。細胞内 cAMP 濃度上昇に伴って、プロテインキナーゼ A が活性化される。 Ca^{2+} 感受性 K^+ チャネル開口による細胞膜の過分極、細胞外からの Ca^{2+} 流入の抑制など、複数の経路を介してミオシンリン酸化レベルを低下させる。また、アクチン細胞骨格に直接働く作用¹⁴⁾や硬さ(stiffness)を減少させる作用¹²⁾もあり、これらが気道平滑筋収縮の抑制につながり、弛緩に導く⁵⁾。

以上より、 β_2 刺激薬が気管支拡張薬として効果的な理由を、①収縮物質(リガンド)非依存性の収縮抑制効果であること、②ミオシンリン酸化、アクチン細胞骨格など、収縮タンパク系への抑制効果を有すること、③吸入薬として直接気道に到達すること、④副作用が少ないことにまとめることができる。なお、プロテインキナーゼ A の下流に位置するシグナル伝達経路を含め、 β_2 刺激薬の弛緩作用に関する詳細な機序は依然不明である。

IV. 気道炎症とリモデリングにおける気道平滑筋細胞の役割

気道平滑筋細胞は、炎症性メディエーターや細胞外基質成分を産生し、細胞外へ放出する能力を有しており^{15, 16)}、喘息や COPD の病態における気道炎症にも関与していることが示唆される。重症喘息でみられる気道リモデリングの特徴は、気道壁の肥厚であり、気道平滑筋の増生と細胞外基質の沈着が深く関与している。加えて、喘息増悪時には、気道平滑筋が収縮すると気流制限を生じるのみならず、気道壁に対して圧縮刺激などのメカニカルストレスが加えられる。この収縮に伴うメカニカルストレスが、気道上皮、気道線維芽細胞、気道平滑筋細胞自身に作用し、気道炎症やリモデリングなど、喘息の病態悪化に寄与する機序が提唱されている^{17~19)}。気管支拡張薬には、気道のメカニカルストレスを軽減し、気道リモデリングを抑制する働きも期待される。

V. COPD における気道平滑筋の役割

COPD は、長期の喫煙によって生じる気道の炎症と気流制限、閉塞性換気障害を特徴とする。COPD 患者に対して気管支拡張薬治療を行うと、症状や呼吸機能が改善する場合が多い。これは、COPD における気流制限には、気道平滑筋収縮が部分的に寄与していることを示している。COPD の維持治療薬として、長時間作用性ムスカリン M₃ 受容体拮抗薬 (LAMA) や長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA)、LAMA/LABA 配合薬などの効果的な気管支拡張薬が広く普及している。

COPD の病理学的な特徴として肺気腫があげられるが、肺胞壁が脆弱となってしまった肺気腫を元に戻す治療薬は存在しない。高度に脆弱となった肺気腫の肺胞壁は、呼吸や肺の過膨張に伴う伸展刺激、メカニカルストレスによる破壊を防ぐことができない。このことが、肺気腫が進行性の疾患である理由と考えられる²⁰⁾。長時間作用性気管支拡張薬で治療すると、末梢気管支の拡張によって肺の過膨張が軽減することが期待できる。直接肺気腫を治せずとも、気管支拡張薬治療には、

脆弱な肺胞壁にかかるメカニカルストレスを軽減できる効果があると考えられる。

おわりに

気道平滑筋の収縮、弛緩機序に基づき、喘息と COPD の病態、気管支拡張薬の意義について解説した。喘息の病態において、気道平滑筋は炎症の下流に位置するエフェクター細胞として働くのみならず、炎症性メディエーターやサイトカインを産生し放出する能力を有している。また収縮することで、気道上皮細胞や線維芽細胞にメカニカルストレスを与え、気道炎症やリモデリングの病態にも深く関与している。気道平滑筋細胞と呼吸器の構成細胞や炎症性細胞との相互作用など、まだまだ解明すべき課題は残されており、今後のさらなる研究が望まれる。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Jesudason EC : Airway smooth muscle: an architect of the lung? Thorax 2009 ; **64** : 541-545.
- 2) 新実彰男 : 気管支喘息 : 診断と治療の進歩 IV. 喘息の亜型・特殊型・併存症 3. 咳喘息と類似疾患. 日内会誌 2013 ; **102** : 1419-1425.
- 3) Matsui T, et al : Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho. EMBO J 1996 ; **15** : 2208-2216.
- 4) Ito S : Role of RhoA/Rho-kinase and calcium sensitivity in airway smooth muscle functions. ed Wang YX, In Calcium Signaling in Airway Smooth Muscle Cells, Springer, New York 2012 ; p285-307.
- 5) 伊藤理 : 2 章 気管支喘息の危険因子と病態生理 気管支喘息の気道炎症のメカニズム 平滑筋・呼吸器疾患診断治療アプローチ 1「気管支喘息」. 井上博雅編. 中山書店, 東京, 2017 ; p98-103.
- 6) Ito S, et al : A novel Ca²⁺ influx pathway activated by mechanical stretch in human airway smooth muscle cells. Am J Respir Cell Mol Biol 2008 ; **38** : 407-413.
- 7) Perez-Zoghbi JF, et al : Ion channel regulation of intracellular calcium and airway smooth muscle function. Pulm Pharmacol Ther 2009 ; **22** : 388-397.
- 8) Suganuma N, et al : STIM1 regulates platelet-derived growth factor-induced migration and Ca²⁺ influx in human airway smooth muscle cells. PLoS One 2012 ; **7** : e45056.

- 9) Ito S, et al : ML-9, a myosin light chain kinase inhibitor, reduces intracellular Ca^{2+} concentration in guinea pig trachealis. *Eur J Pharmacol* 2004 ; **486** : 325-333.
- 10) Feske S : CRAC channelopathies. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* 2010 ; **460** : 417-435.
- 11) Asano S, et al : Cyclic stretch enhances reorientation and differentiation of 3-D culture model of human airway smooth muscle. *Biochem Biophys Rep* 2018 ; **16** : 32-38.
- 12) Ito S, et al : Viscoelastic and dynamic nonlinear properties of airway smooth muscle tissue: roles of mechanical force and the cytoskeleton. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006 ; **290** : L1227- L1237.
- 13) Billington CK, et al : cAMP regulation of airway smooth muscle function. *Pulm Pharmacol Ther* 2013 ; **26** : 112-120.
- 14) Aso H, et al : Differential regulation of airway smooth muscle cell migration by prostanoid EP receptor subtypes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013 ; **48** : 322-329.
- 15) Iwata S, et al : Regulation of endothelin-1-induced interleukin-6 production by Ca^{2+} influx in human airway smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2009 ; **605** : 15-22.
- 16) Takahara N, et al : Real-time imaging of ATP release induced by mechanical stretch in human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014 ; **51** : 772-782.
- 17) Grainge CL, et al : Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011 ; **364** : 2006-2015.
- 18) Noble PD, et al : Airway smooth muscle in asthma: linking contraction and mechanotransduction to disease pathogenesis and remodeling. *Pulm Pharmacol Ther* 2014 ; **29** : 96-107.
- 19) 伊藤理 : 1 章 メカニカルストレスが関わる疾患. I. 循環系 / 呼吸器疾患のメカノバイオロジー. 5. 気管支喘息のメカノバイオロジー. 疾患に挑むメカノバイオロジー. 曾我部正博編, 実験医学 2020 ; **38** : 1113-1119.
- 20) 伊藤理ほか : 細胞力覚 : メカノセンシングが生命機能を生み出す : 呼吸器のメカノバイオロジー. 細胞工学 2012 ; **31** : 1014-1029.