



化学伝達物質および神経伝達物質による家兔鼻粘膜 三叉神経の反応および人鼻粘膜の反応

藤本, 一弘

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1988-03-09

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1149

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001149>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	藤 ^{ふじ} 本 ^{もと} 一 ^{かず} 弘 ^{ひろ} (兵庫県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博ろ第974号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与の日付	昭和63年3月9日
学位論文題目	化学伝達物質および神経伝達物質による家兎鼻粘膜三叉神経の 反応および人鼻粘膜の反応

審査委員	主査 教授 天津 睦郎
	教授 島田 桂吉 教授 岡田 安弘

論文内容の要旨

I. 諸 言

鼻アレルギー（以下鼻ア）において、抗原暴露により肥満細胞から遊離した化学伝達物質が鼻粘膜の知覚神経終末を刺激してくしゃみ反射を生じたり、その刺激が自律神経を介して鼻汁分泌を亢進したり症状の増強を起こしていると考えられている。眼科領域では角膜を支配する三叉神経に関する研究があり歯科領域では歯髄を支配する三叉神経に関する研究は非常に多い。しかし鼻粘膜を支配する主要な知覚神経である三叉神経第二枝に関する研究は、耳鼻咽喉科領域では比較的少ない。鼻粘膜を支配する三叉神経に関する動物実験で、逆行性刺激による鼻粘膜の反応をみたものや、順行性に刺激したものでは芳香性物質や揮発性物質による刺激に関するものが多く、化学伝達物質や神経伝達物質による刺激に関するものは少ない。今回、著者らはこれらの化学伝達物質及び神経伝達物質が実際に鼻粘膜三叉神経終末を刺激しているのかどうか、あるいは鼻粘膜において三叉神経終末が他の化学伝達物質や神経伝達物質によりどのような影響を受けるのかを電気生理学的実験により検討した。また人において、これらの刺激の閾値、刺激による通気度の変化、刺激による鼻汁分泌度の変化を正常者、鼻ア症例等で調べた。

II. 材料と方法

(I) 電気生理学的実験

成熟家兎の眼球を摘出し、三叉神経第二枝の神経線維に電極を刺入し鼻粘膜を機械的に刺激して神経活動電位（以下AP）のみられる位置で固定した。APは積分計にて時定数1.0secで積分し、ペンレコーダーで描出した。各刺激後2分間のAPの積分波形からプランメーターにて面積を計

測し、最大刺激に対する AP の積分波形の面積を100として相対的な変化を比較した。また各種薬物投与後の反応をみる場合は投与前の最大刺激に対する相対的な変化を比較した。鼻粘膜の刺激は鼻腔内に留置した細管より薬液を0.3ml一定の力で噴霧することにより行った。

(2) 人鼻粘膜の反応

ヒスタミン、メタコリンで鼻粘膜を刺激して1分以内にくしゃみ反射の生じる濃度を誘発閾値とした。また刺激の前と、くしゃみ反射のみられた直後の鼻腔通気度を鼻腔通気度計で測定し、鼻汁分泌度に関しては糸式鼻汁測定法で行った。鼻アではプロピオン酸ベクロメタゾン（以下 Bdp）使用者、減感作症例新鮮例に対してそれぞれ測定を行った。鼻症状のない他疾患でプレドニン3カ月以上連用者（以下、ステロイド服用者）についても同様の刺激と測定を行った。

III. 結 果

1. ヒスタミンを家兎鼻粘膜に噴霧すると、三叉神経第二枝より神経活動電位が観察された。この活動電位の積分値はヒスタミンに濃度依存性を示した。
2. ヒスタミンによる家兎三叉神経活動電位は H 1 antagonist であるプロメタジンで有意に抑制されたが、H 2 antagonist であるシメチジンでは抑制されなかった。
3. ヒスタミンによる家兎三叉神経活動電位は α 刺激薬である塩酸ナファゾリン、あるいはノルアドレナリン、 β 刺激薬であるプロタノールで抑制も増強もされなかった。
4. Ach を家兎鼻粘膜に噴霧すると、三叉神経第二枝より神経活動電位が観察された。この活動電位の積分値は Ach に濃度依存性を示した。
5. Ach による家兎三叉神経活動電位は、プロメタジンで有意に抑制できたが、硫酸アトロピン、ピレンゼピン、臭化ヘキサメトニウムでは抑制できなかった。
6. ムスカリン、ニコチンを家兎鼻粘膜に噴霧すると、三叉神経第二枝より神経活動電位が観察された。これらの神経活動電位は硫酸アトロピン、臭化ヘキサメトニウムによりそれぞれ抑制された。
7. 人鼻粘膜のヒスタミンに対する閾値は鼻アでは対照に比して有意に低くプレドニン服用者は対照に比して有意に高かった。また、Bdp 使用者の閾値は新鮮例のそれより有意に高かった。
8. 人鼻粘膜のメタコリンに対する閾値は鼻ア、対照で有意差はなかった。
9. 無刺激時の人鼻粘膜の糸式鼻汁分泌度は鼻アが対照に比して有意に高かった。
10. ヒスタミンに対する刺激直後の糸式鼻汁分泌度は鼻アと対照で有意差はなかったが5分後の鼻汁分泌度は鼻アが対照に比して有意に高かった。
11. メタコリンに対する刺激直後、5分後、10分後の糸式鼻汁分泌度は鼻アと対照で有意差はなかった。

IV. 考 察

- 1 と 4 の結果よりヒスタミンや Ach は鼻粘膜知覚神経終末を刺激すると考えられる。
- 2 の結果よりヒスタミンによる家兎鼻粘膜知覚神経終末の刺激は H 1 レセプターを介していると考えられる。

鼻アでは、鼻粘膜の α レセプター数が正常者に比べて少ないという報告があり、また副交感神経優位あるいは交感神経機能低下の状態が存在するといわれている。 β レセプターも有意に減少しているといわれている。しかし3の結果からヒスタミンによる三叉神経第二枝の感受性に対して α 刺激剤、NA、 β 刺激薬は何ら関与しないと考えられる。

5, 6の結果から家兎鼻粘膜知覚神経終末のAChによる刺激はムスカリニックレセプターもニコチンレセプターも介していないと考えられる。

プロメタジンには抗ムスカリニックコリナージック作用もあるが、硫酸アトロピンではAChによるAPを抑制できなかったことからプロメタジンによる抑制はそのH1 antagonist作用によるものと考えられる。即ちACh噴霧によって何らかの回路を介してヒスタミン遊離がおこり鼻粘膜知覚神経を刺激したと考えられる。ところで1gEで感作された肥満細胞はAChの作用で脱顆粒を起こし易いといわれている。つまりAChが肥満細胞に働いてヒスタミンを遊離させ、このヒスタミンが知覚神経終末を刺激しAPが生じたと考えられる。

AChによるAP出現がヒスタミンを介しているのかいないのかいずれにしても最初の抗原暴露によってヒスタミンが遊離し、それが知覚神経終末を刺激し、この刺激が中枢を介して自律神経終末よりAChを遊離させ、これが腺分泌を亢進させるとともにさらに知覚神経終末を刺激し悪循環を形成しアレルギー反応を増幅していると考えられる。10の結果はこの悪循環による反応の増強をうらづけるものと考えられる。

7の結果からステロイド類は知覚神経の過敏性を弱める働きがあると考えられる。

鼻アではムスカリニックコリナージックレセプターが増加しているといわれており、正常者より糸状鼻汁分泌度が有意に高いと言う報告がある。今回の実験でも刺激前の糸状鼻汁分泌度は同様の結果(9)であった。また鼻アがメタコリン刺激に対して鼻汁分泌が有意に増加しているという報告があるが、今回メタコリンに対する鼻汁分泌度は刺激直後も5分後も10分後も有意差はなく(11)、反応閾値にも有意差がなかった(8)。この報告はメタコリンを鼻腔内に噴霧した後15分間うつ向かせて採集した鼻汁量を測定したものであり、対象も誘発の仕方も鼻汁分泌の測定法も本実験と異なるためこの様な差がでたものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

鼻アレルギー（以下鼻ア）において、抗原暴露により肥満細胞から遊離した化学伝達物質が鼻粘膜の知覚神経終末を刺激してくしゃみ反射を生じたり、その刺激が自律神経を介して鼻汁分泌を亢進したり症状の増強を起こしていると考えられている。今回、これらの化学伝達物質及び神経伝達物質が実際に鼻粘膜三叉神経終末を刺激しているのかどうか、あるいは鼻粘膜において三叉神経終末が他の化学伝達物質や神経伝達物質によりどのような影響を受けるのかを電気生理学的実験により検討した。また人において、これらの刺激の閾値、刺激による鼻汁分泌度の変化を正常者、鼻ア症例等で調べた。

材料と方法

(1) 電気生理学的実験

成熟家兎の眼球を摘出し、三叉神経第二枝の神経線維に電極を刺入して神経活動電位（以下AP）のみられる位置で固定した。APは積分計にて積分し、各刺激後2分間のAPの積分波形から面積を計測し、最大刺激に対するAPの積分波形の面積を100として相対的な変化を比較した。また各種薬物投与後の反応をみる場合は投与前の最大刺激に対する相対的な変化を比較した。鼻粘膜の刺激は鼻腔内に留置した細管より薬液を定量一定の力で噴霧することにより行った。

(2) 人鼻粘膜の反応

ヒスタミン、メタコリンで鼻粘膜を刺激して1分以内にくしゃみ反射の生じる濃度を誘発閾値とした。また刺激の前と、くしゃみ反射のみられた直後の鼻汁分泌度を糸式鼻汁測定法で行った。鼻アではプロピオン酸ベクロメタゾン（以下Bdp）使用者、減感作症例新鮮例に対してそれぞれ測定を行った。鼻症状のない他疾患でプレドニン3ヵ月以上連用者についても同様の刺激と測定を行った。

結果と考察

ヒスタミンを家兎鼻粘膜に噴霧すると、三叉神経第二枝よりAPが観察され、この積分値はヒスタミンに濃度依存性を示し、H1 antagonistであるプロメタジンで有意に抑制されたが、H2 antagonistであるシメチジンでは抑制されなかった。以上よりヒスタミンによるAPはH1レセプターを介していると考えられる。また、このAPは α 刺激薬である塩酸ナファゾリン、あるいはノルアドレナリン、 β 刺激薬であるプロタノールで抑制も増強もされなかったため、これらの影響は受けないと考えられる。

Achを家兎鼻粘膜に噴霧すると、三叉神経第二枝よりAPが観察され、その積分値はAchに濃度依存性を示した。またこのAPは、プロメタジンで有意に抑制できたが、ムスカリン antagonistの硫酸アトロピン、ピレンゼピン、ニコチン antagonistの臭化ヘキサメトニウムでは抑制できなかった。ところがムスカリン、ニコチンを家兎鼻粘膜に噴霧すると、三叉神経第二枝より神経活動電位が観察され、これらの神経活動電位は硫酸アトロピン、臭化ヘキサメトニウムによりそれぞれ抑制された。以上よりAchによるAPはムスカリニックレセプターもニコチニックレセプターも介さず、H1 antagonistであるプロメタジンで抑制されたため、H1レセプターを介していると考えられる。即ちヒスタミンによる知覚神経終末の刺激が中枢を介して自律神経終末よりAchを遊離させ、これが腺分泌を亢進させるとともにさらに知覚神経終末を刺激し悪循環を形成しアレルギー反応を増幅していると考えられる。糸式鼻汁分泌テストの結果もこの悪循環による反応の増強をうらづけるものであった。

また人鼻粘膜のヒスタミンに対する閾値は鼻アでは対照に比して有意に低くプレドニン服用者は対照に比して有意に高かった。また、Bdp使用者の閾値は新鮮例のそれより有意に高かった。以上よりステロイド類は知覚神経の過敏性を弱める働きがあると考えられる。

以上、本研究は家兎鼻粘膜において、ヒスタミンやアセチルコリンが三叉神経終末を刺激して

活動電位を生じさせ、その刺激強度はそれらの濃度に正の相関を示すことおよびヒスタミンによる活動電位は抗ヒスタミン剤であるプロメタジンにより抑制されることを見出し、化学伝達物質および神経伝達物質の電気生理学的機構における関与を解明したもので価値ある集積と認める。

よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。