

### 23. 静脈麻酔薬のサブスタンスPレセプターに対する抑制効果

岡本 隆史<sup>1</sup> 南 浩一郎<sup>1</sup> 尾方 純一<sup>1</sup>  
白石 宗大<sup>1</sup> 重松 昭生<sup>1</sup> 上田 陽一<sup>2</sup>  
上園 保二<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 産業医科大学医学部麻酔科学

<sup>2</sup> 産業医科大学医学部第1生理学

<sup>3</sup> 長崎大学医学部第2薬理学

サブスタンスPは脊髄後根における痛覚の神経伝達物質として知られている。吸入麻酔薬（ハロセン、イソフルラン、エンフルラン、エーテル）はサブスタンスPレセプターの機能を抑制する（Minami et al., 2001）が、静脈麻酔薬がサブスタンスPレセプターにどのように影響するのか未だに検討されていない。今回我々はアフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いてサブスタンスPレセプターに対する静脈麻酔薬ケタミン、ペントバルビタール、プロポフォールとトラマドールの影響を検討しその作用機序を解析した。（方法）アフリカツメガエル卵母細胞にサブスタンスPレセプターmRNAを注入し発現させ、サブスタンスPで刺激してCa<sup>2+</sup>依存性Clチャンネルを介して得られる電流をVoltage-clamp法で電気生理学的に解析し、静脈麻酔薬の存在下でこれらがどのように変化するか観察した。（結果）（1）ケタミン、ペントバルビタールは臨床濃度でサブスタンスPレセプターの機能を濃度依存性に抑制した（n=30）（2）プロポフォール、トラマドールはサブスタンスPレセプターの機能に影響を与えなかった（n=30）（3）ケタミン、ペントバルビタールのサブスタンスPレセプターへの抑制効果は選択的PKC阻害薬GF109203X存在下でも観察された。（考察）ケタミン、ペントバルビタールはサブスタンスPレセプターに対して抑制効果を示した。ケタミン、ペントバルビタールのサブスタンスPレセプターへの抑制効果はPKC阻害薬存在下でも観察されたことから、これらのサブスタンスPレセプターへの抑制機序は吸入麻酔薬のそれとは別の機序であることが示唆された。

### 24. 環境曝露物質による肺傷害におけるクララ細胞の役割

矢寺 和博<sup>1</sup> 森本 泰夫<sup>2</sup> 金 興男<sup>3</sup>  
吉井 千春<sup>1</sup> 大和 浩<sup>3</sup> 田中 勇武<sup>3</sup>  
城戸 優光<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 産業医科大学医学部呼吸器科学

<sup>2</sup> 産業医科大学産業生態科学研究所呼吸病態学

<sup>3</sup> 産業医科大学産業生態科学研究所労働衛生工学

目的：クララ細胞は細気管支に局在する無線毛上皮であり、気道傷害時に気道上皮の前駆細胞となりうること、肺の炎症に抑制的に作用すると考えられるClara cell secretory protein (CCSP)などの分泌能を持つことなどから、肺の傷害や修復、線維化の過程で重要な役割を果たすと考えられる。本実験では、*in vivo*におけるクララ細胞の機能の検討のため、クララ細胞除去マウスに結晶質シリカを吸入曝露し、結合組織の細胞外基質の構成成分の分解酵素であるmatrix metalloproteinase (MMP)-2、-9の肺組織中における発現をRT-PCRにて検討した。

方法：ナフタレン腹腔内投与にてクララ細胞除去マウスを作成、結晶質シリカを2週間吸入曝露(100mg/m<sup>3</sup>)する。(a)片肺のRNAを抽出し、MMP-2、-9、β-アクチンのRT-PCRを行う。(b)片肺の定圧固定パラフィン包埋切片を作成、HE染色、CCSP、MMP-2、-9の免疫染色を施行する。

結果：MMP-2、-9の発現は、非吸入曝露群では、野生型とクララ細胞除去群で差はなかった。一方吸入曝露群では、野生型に比べ、MMP-2ではクララ細胞除去群の7、14日目、MMP-9では同14日目で発現の亢進を認めた。HE染色では、吸入曝露群で肺胞内の細胞数の増加が認められた。MMP-2、-9の免疫染色では、両者とも肺胞マクロファージ、気道上皮、肺胞上皮、血管内皮細胞などで発現を認めた。

考察：本実験ではクララ細胞がMMP-2、-9の発現を抑制した。推測される機序として、CCSPを過剰発現させたA549細胞でのMMP-2、-9の発現低下の報告があり、免疫染色でMMPが主に肺胞マクロファージ、気道上皮、肺胞上皮細胞で発現しており、CCSPのこれらの細胞からのMMPの発現の抑制が考えられた。

結論：*in vivo*でクララ細胞が結晶質シリカによる肺の炎症や線維化の過程に抑制的に作用している可能性が示唆された。