

患にもみられ、今日ではこれらの疾患は MB 3' に有意な相関を示している。

以上、私どもは heterogeneity の強いアトピー性疾患の中で気管支喘息と MB 3' との有意の相関を認めたが、これはこの疾患感受性遺伝子と HLA-D 領域抗原

との密なる相関を示しているわけであり、この疾患感受性遺伝子の少なくとも一つはやはり免疫応答遺伝子であることを示唆していると考ええる。この免疫応答遺伝子と HLA-MB 抗原遺伝子とは異なるにしてもきわめて密に連鎖して不可分な関係にあると考えられる。

## リンパ球の $\beta$ -receptor に関する検討 cyclic nucleotide を用いて

国立相模原病院小児科 三 嶋 健  
山 田 享

気管支喘息の治療剤である adrenergic agent は臨床的に Tachyphyraxis をおこすことが知られており、その理由として Stanley は DHA を用いて、その Tachyphyraxis が、 $\beta$ -adrenergic receptor の減少によると述べている。

われわれは、 $\beta$ -adrenergic agent の連続投与が、cyclic nucleotide にどのような影響をおよぼすか、リンパ球を用いて検討した。同時に、各種薬剤に対するリンパ球の反応性も検討した。

リンパ球は、静脈よりヘパリン採血を行い、リンフォブレップにてリンパ球を分離した。リンパ球内の C-nucleotide は、ヘキストの C-AMP, C-GMP キットを用いて測定した。nucleotide の量は、リンパ球  $10^7$  cell あたりの量として算出した。

isoproterenol  $10^{-4}M$ ,  $10^{-5}M$ ,  $10^{-6}M$  および phenylephrine  $10^{-4}M$ ,  $10^{-6}M$  をリンパ球と 10 分間  $37^{\circ}C$  で incubation し、リンパ球の反応性を検討した (表 1)。

表 1 n=4

Control	isoproterenol		
	$10^{-4}M$	$10^{-5}M$	$10^{-6}M$
	20.5±16.2	101.1±30.1	50.8±47.7
	Phenylephrine		
	$10^{-4}M$	$10^{-5}M$	$10^{-6}M$
	36.5±12.1	N. D.	26.0±13.4

Pmol/ $10^7$ cell

それぞれ  $10^{-4}M$  濃度で C-AMP の量の増加がみられた。

Venetlin 1 日 6 錠の連日投与を 1 週間行い、投与前、投与後 1 日目および 1 週間目に採血し、リンパ球を分離しリンパ球中の C-nucleotide を測定した。また同時に

表 2 n=1

Venetlin 6Tab/day	Agent	C-AMP	C-GMP
投 与 前	Control	48.1	0.48
	Iso	136.5	0.96
	Phe	84.5	0.72
	Phe+Pro	39.0	0.69
	Ach	48.1	0.84
投 与 後 1 day	Control	29.7	0.59
	Iso	86.3	0.42
	Phe	28.8	0.24
	Phe+Pro	26.2	0.59
	Ach	26.8	0.44
投 与 後 1 week	Control	32.1	0.57
	Iso	67.8	0.71
	Phe	24.9	0.64
	Phe+Pro	21.4	0.10
	Ach	21.4	0.53

Pmol/ $10^7$ cell

Iso: Isoproterenol  $10^{-4}M$   
Phe: Phenylephrine  $10^{-4}M$   
Pro: Propranolol  $10^{-4}M$   
Ach: Acetylcholine  $10^{-6}M$

リンパ球に isoproterenol, phenylephrine, phenylephrine+propranolol を  $10^{-4}\text{M}$  で, Acetylcholine を  $10^{-6}\text{M}$  で10分間添加し, C-nucleotide の反応性を検討した(表2)。

投与前では, C-AMP は  $50\text{Pmol}/10^7\text{cell}$  であるが, isoproterenol の添加により約3倍の C-AMP の量となる。 $\alpha$ -adrenergic agent である phenylephrine の添加でも2倍の値となるが,  $\beta$ -blocker である propranolol を phenylephrine と同時に添加すると C-AMP の上昇は認められなかった。このことは, phenylephrine が  $\alpha$  作用ばかりではなく,  $\beta$  作用も持っているためと思われた。Acetylcholine の添加では, C-AMP の値には変化が認められなかった。Venetlin 投与後1日では, C-AMP の量はやや低下したが, isoproterenol の添加による C-AMP の上昇は, 約3倍で, 投与前と変わらなかったが, phenylephrine の添加では, C-AMP の上昇はみられなかった。

Venetlin 1週間連続投与によってもリンパ球内の C-AMP の上昇はみられなかった。また isoproterenol による C-AMP の上昇も2倍と isoproterenol による反応性の低下が認められ, phenylephrine によっても C-AMP の上昇は認められなかった。以上より Venetlin 投与1日目ですでに軽い  $\beta$ -blockade 状態となり, 1週間後では, isoproterenol の反応性も低下し,  $\beta$ -blockade 状態が進行すると思われた。

C-GMP に関しては, リンパ球  $10^7\text{cell}$  では,  $1\text{pmol}$  以下であり, このキットの測定感度以下のため検討できなかった。

シアロ糖脂質や, 糖タンパクは, 種々のリセプターである可能性が考えられている。たとえば, インフルエンザのような, ミキソウイルスに対しては, シアロ糖タンパクがリセプターとなっていることが知られ, また, シアロ糖脂質であるガングリオシッドがコレラ毒のような毒素リセプターであったり, ホルモン, インターフェロンのリセプターである可能性が考えられている。

$\beta$ -adrenergic receptor が, ガングリオシッドまたは, シアロ糖タンパクに関係しているか否か, Neuraminidase をリンパ球に添加し検討した。リンパ球は正常成人よりヘパリン採血し, リンフォプレップでリンパ球を分離し, ヘキスト社の C-AMP, C-GMP キットで cyclic nucleotide を, リンパ球  $10^7\text{cell}$  あたりの値として測定した。まず, リンパ球に Neuraminidase の原液, および10倍液を各々添加し, 1時間 incubation 後, C-AMP を測定した(表3)。Neuraminidase の添加で

表 3

n=3

	Control	Neuraminidase	
		× 1	× 10
C-AMP	$10.4 \pm 7.3$	$5.4 \pm 4.5$	$7.7 \pm 2.9$

Pmol/ $10^7\text{cell}$

表 4

n=6

	Control	Neuraminidase (-)		Neuraminidase (+)	
		Iso	Ach	Iso	Ach
C-AMP	$22.8 \pm 9.3$	$72.0 \pm 10.4$	$20.0 \pm 5.8$	$120.3 \pm 46.4$	$38.7 \pm 11.0$
C-GMP	$0.24 \pm 0.13$	$0.21 \pm 0.05$	$0.17 \pm 0.10$	$0.18 \pm 0.11$	$0.18 \pm 0.09$

Pmol/ $10^7\text{cell}$

Iso: Isoproterenol  $10^{-4}\text{M}$

Ach: Acetylcholin  $10^{-6}\text{M}$

は, C-AMP の上昇はみられなかった。次にリンパ球を Neuraminidase の原液で1時間 incubation した後 isoproterenol  $10^{-4}\text{M}$ , Acetylcholine  $10^{-6}\text{M}$  を10分間添加し, C-AMP, C-GMP を測定した(表4)。isoproterenol 添加により, C-AMP の上昇がみられるが, Neuraminidase を前処置しておく, C-AMP の上昇が, 強くみられた。Acetylcholine 単独では, C-AMP の上昇は認められないが, Neuraminidase で前処置した後, Acetylcholine を添加すると C-AMP の上昇がみられた。

以上より, Neuraminidase 単独では, C-AMP は増加しないが, Neuraminidase で前処置しておく, isoproterenol の C-AMP の増加作用は増し, 単独では C-AMP を上昇させない, Acetylcholine でも C-AMP を上昇させた。

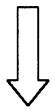
以上より,  $\beta$ -adrenergic receptor 自体は, シアロ糖タンパクやガングリオシッドである可能性はないが,  $\beta$ -adrenergic receptor がシアロ酸により隠蔽されているための Thomsen 効果である可能性が考えられた。

C-GMP はリンパ球  $10^7\text{cell}$  では,  $1\text{Pmol}$  以下であり, このキットでは, 測定感度以下で検討をすることができなかった。

リンパ球  $5 \times 10^7\text{cell}$  で C-GMP は約  $1.5\text{Pmol}$  であり, リンパ球の C-GMP の検討には,  $5 \times 10^7$  から  $1 \times 10^8\text{cell}$  のリンパ球が必要と思われた。



**検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



気管支喘息の治療剤である adrenergic agent は臨床的に Tachyphyraxis をおこすことが知られており,その理由として Stanley はDHA を用いて,その Tachyphyraxis が, -adrenergic receptor の減少によると述べている。