

氏名(本籍)	うち 内	だ 田	よし 義	のき 之	(東京都)
学位の種類	医学博士				
学位記番号	博甲第308号				
学位授与年月日	昭和60年3月25日				
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当				
審査研究科	医学研究科 生理系専攻				
学位論文題目	生体試料におけるプロスタグランジン類定量法の研究				
主査	筑波大学教授	医学博士	杉	田	良 樹
副査	筑波大学教授	医学博士	阿	南	功 一
副査	筑波大学教授	医学博士	東		恵 彦
副査	筑波大学教授	医学博士	眞	崎	知 生
副査	筑波大学助教授	医学博士	金	澤	一 郎

論 文 の 要 旨

プロスタグランジン(PG), ロイコトリエン(LT)などアラキドン酸代謝産物は、気道平滑筋の収縮やその他肺の病態生理において微量で強い活性を持つ作用物質として重要な役割をもっている。近年PG関係の研究が急速に進んだが、PGおよびLTはともに体内には微量しか存在せず、活性を持つ代謝産物の数が多く、しかもそれら誘導体間の構造が極めて類似しているために、生体試料中のPG, LTの各誘導体の定量法、さらには体内のPG動態の研究が遅れている。これらの問題点の解決のため、高速液体クロマトグラフィー(HPLC), ラジオイムノアッセイ(RIA)などを用いて生体試料中PG, LT類の測定法の研究を行った。

1) HPLC, RIA法による生体試料中PG類定量法の研究

HPLCと紫外吸収(201nm)を組み合わせた方法により、生体試料をプレカラム(extrelute)で処理することによりPGE₁, PGE₂, PGF_{2α}などの約5ngまでの測定が可能となった。またトロンボキサンA₂(TXA₂)およびPGI₂の安定代謝産物6-keto PGF_{1α}とTXB₂の測定はHPLCでは数多くの夾雑ピークと分離し得ないため、前抽出後直ちにRIA測定を行うことが最も感度が高いことがわかった。6-keto PGF_{1α}の測定限界は約10pgであった。

2) 肺血管床容量の指標としての動脈血中6-keto PGF_{1α}の検討

パパインによる実験的肺気腫ラットおよびモノクロタリン誘発肺高血圧ラットの2種類の肺血管床容量減少モデルを作成し、腹部大動脈中6-keto PGF_{1α}量の測定を行った。その結果、パパイン

処置群，モノクロタリン処置群の両方において対照群に比し有意に 6-keto PGF_{1α} 量の低下が観察された。この測定法は PGI₂ の主たる生成源である肺血管床の容量の新しい指標として用いる可能性が示された。

3) HPLC 蛍光発光測定を用いた LT 定量法の検討

気管支喘息の原因物質と考えられている LT のアミノ基に蛍光試薬であるオルトフタルアルデヒド(OPT)を結合させ、蛍光発色を HPLC-紫外外部吸収(280nm)と組み合わせ新しい測定法を開発した。HPLC 分離後蛍光ラベルするポストラベル法を試みたが、溶媒中のメタノールによる LT と OPT との反応阻害が明らかとなったので、メタノールを除去する手動蛍光測定により、紫外吸収測定よりも感度がよく (LT10ng 程度) 夾雑物の影響も少ない結果を得た。この簡便かつ極めて感度のよい LT 測定法により、アルブミン感作モルモットを用いアナフィラキシー時に気道中の LT 測定をおこなった。LTC₄、LTD₄ の生成増加を観測し、この測定法の有効性が確認された。

審 査 の 要 旨

プロスタグランジン類は強い筋収縮作用など多彩な生理活性により呼吸器においても重要な調節作用をおこなっている。しかしその正常および病態における動態は微量定量法が確立していないため未だに不明な点が多い。著者はプロスタグランジン類，トロンボキサン類，ロイコトリエン類の各々の定量に高速液体クロマトグラフィーとラジオイムノアッセイ法とを用い、試料からの夾雑物分離法，紫外外部吸収測定や蛍光測定法の適用を検討して測定可能な最少限界量を下げることができた。これらの方法により生体試料について定量を行い実験的肺血管床容量減少モデルでは動脈血中 6-keto PGF_{1α} の減少を，モルモットのアナフィラキシー時気道中に LTC₄ と LTD₄ との増加を認めた。これらの測定法，またさらに改良法によりプロスタグランジン類の呼吸器系病態での代謝解明が期待され，本成果は定量法の臨床応用への足がかりを与えるものとして高く評価される。

よって，著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものとみとめる。