

氏名(本籍)	はま だ もと のぶ 濱 田 雅 史 (三重県)		
学位の種類	医 学 博 士		
学位記番号	博 甲 第 774 号		
学位授与年月日	平成 2 年 3 月 23 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		
学位論文題目	Vasoactive intestinal polypeptide (VIP), およびその前駆物質誘導体 (Leu <sup>17</sup> VIP-Gly-Lys ; pre VIP) による気道平滑筋弛緩作用の薬理的, 生 理学的研究 (Dissertation 形式)		
主査	筑波大学教授	医学博士	眞 崎 知 生
副査	筑波大学教授	医学博士	大 貫 稔
副査	筑波大学教授	医学博士	大 野 忠 雄
副査	筑波大学教授	医学博士	山 下 亀 次 郎
副査	筑波大学助教授	医学博士	山 下 衛

## 論 文 の 要 旨

### <目 的>

Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) は28個のアミノ酸からなるポリペプチドであり, 強力な気管支平滑筋弛緩活性を有する。この前駆体の構造類似体として合成された VIP 前駆物質誘導体 (Leu<sup>17</sup>VIP-Gly-Lys ; pre VIP) は VIP 様の気道拡張作用を示す。

本研究では pre VIP および VIP 吸入投与が気道過敏性ひいては気道収縮を改善しうるかどうかを評価することを目的とした。あわせて, pre VIP と VIP の気道拡張作用および気道収縮抑制作用を in vitro の系でも検討した。

### <技術と方法>

#### 1. モルモット摘出気管標本

雄性 Hartley 系モルモットの気管を摘出, 5 ml の Krebs 液を満たしたマグナス管内に標本を固定し, 等尺性張力を測定した。

#### 2. 吸入システム

超音波ネブライザー, オムロン NE-U11を用いて, blue dextran を生理食塩水に溶かし, ミストを発生させ, 吸入システムの検討を行った。ネブライザーにつないだ挿管チューブから気道内に吸入される量を測定した。その結果, 実際に気管内挿管チューブを通過して吸入される量はネブライザーによって発生される量の24.1±1.8%であった。

### 3. アスカリス誘発イヌ気道収縮モデル

ブタ回虫の生理食塩水ホモジュネート液を遠心し、その上清を 5 mM borate buffered saline (pH8.0) で透析した。

アスカリス自然感作雑種犬 (10-16kg) をイヌ用体プレチスモグラフ内に置き、気管内挿管、人口換気した。さらに食道バルーンを挿入した。また、口側の気流を熱線流量計で測定した。これより呼吸抵抗、動脈コンプライアンスを算出した。また、橈骨動脈にカテーテルを留置し、圧トランスデューサーと心拍計に連結、血圧、心拍数をモニターした。

### 4. これらのペプチドの安定性の検討

モルモットの気管と肺を摘出、気管の中を灌液灌流液中に pre VIP あるいは VIP を加えた。また、摘出肺実質を細切、Krebs-Ringer 中に pre VIP, VIP を加えた。一定時間後に、灌流液あるいは培養液を取り出し、HPLC で pre VIP, VIP の量を測定した。

#### <結果と結論>

pre VIP (2 mg / 5 ml) あるいは、VIP (2 mg / 5 ml) の 5 分間前吸入は、アスカリス抽出液吸入により生ずる呼吸抵抗の上昇、動脈コンプライアンスの低下を有意に抑制し、その抑制作用は、pre VIP の方が強かった。血圧、心拍数には影響なかった。

本研究の吸入システムによる VIP 2 mg / 5 ml、5 分間吸入の際の気道内に吸入される量は 200-300  $\mu$  g 程度と考えられた。

一方、モルモット摘出気管灌流液中の pre VIP と VIP の残存率は 120 分後でそれぞれ 87%、74%、また、細切肺実質を入れた溶液中ではそれぞれ、86%、85% であり、pre VIP, VIP 共に安定であった。また、pre VIP は VIP より安定であった。

また、pre VIP 吸入前後で血中 pre VIP 濃度をラジオイムノアッセイで検討、pre VIP 濃度は吸入濃度に依存して上昇し、吸入された pre VIP が気道上皮を通過し得ることが示された。また、pre VIP 吸入による心血管系作用は 6 mg / 5 ml 吸入ではほとんど出現せず、20 mg / 5 ml 吸入によって始めて観察された。心血管系に影響を及ぼさず、気道収縮抑制効果がみられる濃度は 0.5-20 mg / 5 ml と約 40 倍の範囲で存在すると思われた。

これらの事実は pre VIP が過敏性の気道収縮の弛緩因子として VIP よりも強力であり、臨床応用の可能性のあることを示している。従来報告されていた VIP 吸入によっては気道拡張が認められないという結果はおそらく投与量が少なかったためと判断された。

さらに、本研究ではモルモット摘出気管を用いた in vitro の系で pre VIP と VIP の気管平滑筋弛緩作用を検討している。その結果、pre VIP はヒスタミン、アセチルコリン、ロイコトリエン D<sub>4</sub>、プロスタグランジン F<sub>2 $\alpha$</sub>  の収縮反応に対して VIP より強力な弛緩反応を示しており、in vivo の実験結果を裏付けている。

## 審 査 の 要 旨

気管支喘息の気道過敏性亢進に伴う気道平滑筋の収縮機構に関してはまだ不明の点が多い。モルモットの気管支を用いた実験でも気道平滑筋の収縮に関与する神経伝達物質が非アドレナリン作働性、非コリン作働性神経の存在が示唆されている。VIP はそのような神経の伝達物質である可能性があるとされている。申請者はアスカリス誘発イヌ気道収縮モデルを作製し、これに対する pre VIP の気道拡張作用を検討し、これが臨床的に気道拡張薬として用いられる可能性をはじめて明確に示した。その結果は同時に VIP の過敏性気道収縮弛緩に対する関与を示している。以上の点から本研究は意義あるものと考えられる。

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認める。