

氏名(本籍)	淀 ^{よど} 縄 ^{なわ} 聡 ^{さとし} (茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第1,423号
学位授与年月日	平成10年4月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	アラキドン酸代謝産物静脈内投与によるモルモット気道過敏性形成とその機序に関する基礎的研究
主査	筑波大学教授 医学博士 長谷川 鎮 雄
副査	筑波大学教授 医学博士 豊 岡 秀 訓
副査	筑波大学教授 医学博士 中 山 凱 夫
副査	筑波大学教授 薬学博士 下 條 信 弘
副査	筑波大学助教授 医学博士 大 塚 盛 男

論 文 の 内 容 の 要 旨

【目的】気管支喘息の特徴的病態である気道過敏性形成に対するアラキドン酸代謝産物の関与を明らかにするため、アラキドン酸代謝産物をモルモット静脈内に持続投与し、ヒスタミンに対する気道反応性の変化について検討した。さらに、ロイコトリエン(LT)、トロンボキサン(TX)₂受容体拮抗薬の効果について検討し、気道内におけるプロスタノイド受容体の作用機序を推定した。気道過敏性の評価法として、気道粘膜浮腫の影響を除外し気道平滑筋の収縮率を気道過敏性の指標と考えることを可能にする式を用いた。

【方法】Hartley系雄性モルモット(350~450g)を人工呼吸器で強制換気を行い、頸静脈からアラキドン酸代謝産物を気管支収縮作用を起こさない低濃度(LTC₄, LTD₄は1および3μg/kg, 9α, 11β-PGF₂, 13,14-dihydro-15-keto-PGF₂は10μg/kg)を1時間持続投与した。対照群には生理的食塩液を用いた。薬物投与前後にヒスタミンを静脈内投与し気管支を収縮させ、気道抵抗値を測定した。LT受容体拮抗薬ONO-1078は静脈内前投与、TXA₂受容体拮抗薬ONO-NT-126は静脈内前投与、ONO-8809は胃管内前投与し、各群n=6とした。気道過敏性の評価には共同研究者の塚越らが報告した式、Proportion of airway wall thickness $[PW_1=1-\{(1-PW_0)/\sqrt{Raw_1/Raw_0}\}]$, Percentage of airway smooth muscle shortening (PMS)比 $[PMS_1/PMS_0=1-\sqrt{\{(1-PW_1)/\sqrt{Raw_1c/Raw_1r}+PW_1\}}/1-\sqrt{\{(1-PW_0)/\sqrt{Raw_0c/Raw_0r}+PW_0\}}]$ を用い、それぞれ気道粘膜浮腫、気道過敏性の指標とした。気道粘膜浮腫は組織学的に証明するため中枢、末梢気管支横断面の組織標本を作製し、digitizerで測定した気道粘膜面積よりPWを算出し比較検討した。

【結果】①LTC₄および3μg/kg/hr投与後のPW₁は0.230±0.017, 0.286±0.020で対照群のPW₀0.201±0.004と比較し有意に増加した。LTD₄, 9α, 11β-PGF₂投与群でもPW₁は対照群と比較し有意に増加したが、13,14-dihydro-15-keto-PGF₂投与群のPW₁は0.210±0.003で対照群と比較し有意差を認めなかった。組織学的検討では、末梢気道においてLTC₄, 9α, 11β-PGF₂投与はPWを増加させた。

②LTC₄および3μg/kg/hr投与後のPMS比はヒスタミン1.8μg/kg投与で512.5±110.0%, 894.6±130.4%で対照群のPMS比93.0±5.2%と比較し有意に増加し、ヒスタミン3.6μg/kg投与では213.7±36.2%, 655.6±184.8%で対照群97.9±5.8%と比較し有意に増加した。LTD₄, 9α, 11β-PGF₂, 13,14-dihydro-15-keto-PGF₂投与群でも同様にPMS比は対照群と比較し有意に増加した。

③ONO-1078前投与はLTC₄およびLTD₄によるPW₁の増加を有意に抑制した。組織学的検討では末梢気道において

ONO-1078前投与はLTC₄, LTD₄によるPWの増加を有意に抑制した。またONO-1078前投与はLTC₄およびLTD₄によるPMS比の増加を有意に抑制した。

④ONO-NT-126およびONO-8809前投与は9 α , 11 β -PGF₂によるPW₁の増加を有意に抑制した。さらにONO-NT-126およびONO-8809前投与は9 α , 11 β -PGF₂, 13, 14-dihydro-15-keto-PGF_{2 α} によるPMS比の増加を有意に抑制した。

⑤ONO-NT-126およびONO-8809はLTC₄によるPMS比の増加を部分的に抑制したが, LTC₄によるPW₁の増加は抑制しなかった。

【結論】①LTC₄, LTD₄はLT受容体を介してモルモット気道粘膜に浮腫を形成しヒスタミンに対する気道過敏性を亢進させた。

②9 α , 11 β -PGF₂はTXA₂受容体を介してモルモット気道粘膜に浮腫を形成しヒスタミンに対する気道過敏性を亢進させ, 13, 14-dihydro-15-keto-PGF_{2 α} は気道粘膜に浮腫を形成せずTXA₂受容体を介してヒスタミンに対するモルモット気道過敏性を亢進させた。モルモット気道内には2つのTXA₂受容体のサブタイプの存在が示唆された。

③LTC₄によるモルモット気道過敏性亢進の一部にTXA₂受容体が関与することが示唆された。

審査の結果の要旨

気管支喘息の基本的病態である気道過敏性亢進には, アラキドン酸系代謝物であるペプチドロイコトリエンやプロスタグランジンが複雑に関与しており, これらのメカニズムの解明が進められている。本研究は, 気道粘膜浮腫の影響を除外して気道平滑収縮率を算出することにより, これを気道過敏性の指標とするモデル式を用いて, ロイコトリエンC₄, D₄, トロンボキサンA₂, プロスタグランジンF₂ α 安定代謝産物による気道反応性亢進への影響を検討したものである。気道粘膜浮腫の影響を除外して計算すると, これらのアラキドン酸代謝産物が気道反応性を高めることが明らかとなり, いわゆる気道過敏性への関与の可能性が示された。気道過敏性の病態解明のための一つのモデル的アプローチとして, 気道粘膜浮腫を除外した気道反応性の算出により, これらの諸物質の気道過敏性への関与の可能性を示したことは, 気管支喘息の病態解明の上で評価に値するものと判断される。

よって, 著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。