

氏名(国籍)	と 杜	じゆん 盾(中国)
学位の種類	博士(医学)	
学位記番号	博甲第1,731号	
学位授与年月日	平成9年3月24日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
審査研究科	医学研究科	
学位論文題目	モルモット喘息モデルの解析およびエンドセリンの役割に関する検討	
主査	筑波大学教授	医学博士 柏木平八郎
副査	筑波大学客員教授 (エーザイ株式会社)	薬学博士 片山幸一
副査	筑波大学教授	薬学博士 後藤勝年
副査	筑波大学教授	医学博士 杉下靖郎
副査	筑波大学助教授	医学博士 佐藤重仁

### 論文の内容の要旨

モルモットを用いた気管支喘息モデルを使って、各種の気道作用性薬物、とくにエンドセリン(ET)受容体拮抗薬が気道閉塞に及ぼす影響を検討する。

(材料と方法)

喘息モデルは、Anderssonの方法に準じて、モルモットを抗原として卵アルブミン(OA)を用いて感作後、OAを吸入暴露させて作製した。気道閉塞は、気道抵抗を肺気量で補正した特殊気道コンダクタンス(SGaw)を用いて評価した。

気道閉塞に及ぼす影響を調べた薬物はヒスタミンH1受容体拮抗薬(ジフェンヒドラミン)、leukotriene(LT)受容体拮抗薬(ONO-1078)、thromboxane A<sub>2</sub>合成阻害薬(OKY-046)、platelet activating factor(PAF)受容体拮抗薬(Y-24180)、デキサメサゾン、抗ET抗体(抗ヒトETウサギ血清)およびETA受容体・ETB受容体に対するそれぞれ3種の拮抗薬(BQ123, FR139317, 97-139, およびBQ788, RES701-1, IRL-2500)である。なお、上記の薬物は、いずれも各種投与量を用いた予備実験から十分な効果が認められる量を投与した。

(結果)

1. OA感作モルモットにOAを吸入させると、吸入直後および約4時間後にSGawが低下した。これはそれぞれ即時型喘息反応(IAR)および遅発型喘息反応(LAR)に相当する。
2. ジフェンヒドラミン前処置群は、対照群と比較すると、IARが部分的に抑制された。同様にONO-1078によりIARおよびLARの双方が、OKY-046によりLARが、Y-24180によりLARが、デキサメサゾンによりLARがそれぞれ部分的に抑制された。
3. 抗ET血清前処置群ではIARおよびLARの双方が抑制された。

3種類のETA受容体拮抗薬は、いずれもLARを部分的に抑制したが、IARには影響を及ぼさなかった。3種類のETB受容体拮抗薬は、いずれもIARを部分的に抑制したが、LARには影響を及ぼさなかった。

(考察)

Anderssonの方法に準じて作製したモルモットの喘息モデルを用いて各種の化学伝達物質関連薬物が気道閉塞

に及ぼす影響を検討した結果、IARにはヒスタミンおよびLTが関与し、LARにはLT、TXA<sub>2</sub>およびPAFが関与していることが推察された。

ETは気道平滑筋に対して強力な収縮作用を有することが知られているが、抗ET抗血清処置により、IARとLARの双方が抑制されることが確認された。これより抗原吸入によりET遊離が亢進し、かつ遊離されたETが気道閉塞に関与していることが推察された。

気道閉塞に関与するETが、A、BいずれのET受容体を介して作用するのかを特異的受容体拮抗薬を用いて検討した結果、IARにおいてはETB受容体が、LARではETA受容体が関与している可能性が示された。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

気管支喘息の病態解明に、モデル動物の開発は重要である。本研究はモルモットを用いた喘息モデルが、抗原吸入後2相性にIARおよびLARを呈し、各種の気道作用性薬物が気道閉塞に及ぼす作用の評価に有用であることを示した点でその意義は大きい。さらに本動物モデルを用いて、ET受容体拮抗薬の作用を検討した結果、IARにはETB受容体が、LARにはETA受容体が関与する可能性を明らかにした点は高く評価され、今後のさらなる研究の発展が期待される。

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。