

|         |   |
|---------|---|
| 氏名(本籍)  | 野村明広 (東京都)  |
| 学位の種類   | 医学博士  |
| 学位記番号   | 博甲第568号   |
| 学位授与年月日 | 昭和63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   |
| 学位論文題目  | 気道収縮に影響を及ぼす神経ペプチドの生化学的、薬理学的、免疫組織化学的研究<br>(dissertation形式) |
| 主査      | 筑波大学教授 医学博士 小形 岳三郎  |
| 副査      | 筑波大学教授 医学博士 柏木 平八郎  |
| 副査      | 筑波大学教授 医学博士 北川 俊夫   |
| 副査      | 筑波大学助教授 薬学博士 後藤 勝年  |
| 副査      | 筑波大学助教授 医学博士 山下 衛   |

## 論文の要旨

### 〈目的〉

気管支喘息の発生機序に関して IgE の発見以来、I 型アレルギー説が主流となり、肥満細胞を介してのヒスタミン、SRS-A、プロスタグランジンの作用が強調されている。しかし、気管支喘息の主体である気道収縮を考える際、その他に神経的因子を無視することはできない。

気道収縮に関与する肺の自律神経として従来より迷走神経が考えられてきたが、近年肺の自律神経系には、非アドレナリン作動性非コリン作動性神経 (NANC神経) が存在することが明らかとなり、この NANC 神経を介する気道の収縮・拡張機構が注目されてきた。

本研究では、NANC 神経の神経伝達物質であるサブスタンス P (SP), vasoactive intestinal polypeptide (VIP), 及び、近年哺乳類のタヒキニン類であることが報告されたニューロキニン A (NKA), ニューロキニン B (NKB) の肺気道系の収縮・拡張作用を知る目的で、薬理学的、生化学的、形態学的手法を用いて基礎的研究を行なった。特に本研究では、現在まで明らかでなかった NKA の肺気道系への作用について明らかにした。

### 〈実験材料及び方法〉

本研究は気道収縮の面から NKA, NKB, SP の三つのタヒキニン類に関する実験系と、気道拡張の面から VIP に関する実験系の二つに分けられる。

#### 1. モルモット肺におけるタヒキニン類の研究

### 1) 薬理的・生理学的研究

モルモットの気管・主気管支、末梢肺よりの小組織片を用いて、in vitro に NKA, NKB SP を作用させ、各標本の収縮活性の度合を張力トランスデューサーにより測定した。また同時に、LTD 4, ヒスタミン、アセチルコリンによる収縮活性も測定し、比較検討した。

次に、in vivo の実験として、モルモットの気管に挿管し、人工呼吸下における吸気圧を指標として、各活性物質の頸静脈投与後に生ずる気道抵抗を測定し、比較検討した。

### 2) 生化学的研究

肺内のタヒキニン類の含量を知る目的で、モルモット肺のホモジュネートを、高速液体クロマトグラフィーにて分離後、ラジオイムノアッセイにて NKA, NKB, SP の量を測定した。

### 3) 免疫組織化学的研究

抗 NKA 抗体及び抗 SP 抗体を用いて、蛍光抗体法及び ABC 酵素抗体法により、モルモット気管・肺での NKA と SP の局在を検索した。

## 2. モルモット肺における VIP の研究

1) 卵白アルブミン感作により生ずる気道収縮に対する VIP の拡張作用を、気管内挿管時の吸気圧の変動を指標として検討した。

2) 卵白アルブミン感作モルモット肺の細切標本を用いて、LTC 4, ヒスタミンの遊離に対する VIP の抑制作用を生化学的に検索した。

### 〈結果〉

#### 1. タヒキニン類の気道収縮作用

1) NKA の気道収縮活性は、SP, NKB にそれに比較して、各々100倍、10倍と高く、ヒスタミン、PGD 2 と比較すると各々約1000倍、100倍と高値を示した。

2) モルモット肺内の NKA と SP の含量は各々2.26pmol/g wet lung, 4.46pmol/g wet lung であったが、NKB は検出限界以下であった。

3) モルモット肺での NKA と SP の局在は、気道平滑筋、気道粘膜下組織、肺動脈壁内にみられる神経線維に一致した。

#### 2. VIP の気道拡張作用

1) 卵白アルブミン感作実験でみられる肺の吸気圧の上昇は、VIP の投与により明らかに解除された。

2) 卵白アルブミン感作による肺でのヒスタミン、LTD 4 の遊離は、VIP 投与により抑制されるが、その効果を示すには、VIP の濃度にて気道収縮を示す濃度より10倍量を必要とした。

### 〈考察及び結論〉

NANC 神経の神経伝達物質のうち SP については、近年気道収縮作用が報告されているが、本研究により、NKA がより強い気道収縮作用があることが明らかとなった。また従来より知られている種々の化学伝達物質と比較しても、NKA の気道収縮作用は著しく高い。更に NKA が気道の平滑筋内の神経線維に存在することを明らかにした。以上の結果から、NKA は、自律神経を介する

気道収縮において、最も重要な神経ペプチドであることが示唆された。

次に、NANC 神経の神経伝達物質である VIP の気道拡張作用は、ヒスタミンや LTD 4 の化学伝達物質の遊離抑制に基づくよりも、直接的作用であることが示唆された。

## 審 査 の 要 旨

NANC 神経の伝達物質のうち、本学の木村氏によって発見された NKA が、気道収縮作用に強く関与していることを明確に証明したことは、高い評価に値する新知見である。なおこの NKA の作用が、今まで知られている神経伝達物質や化学伝達物質の作用と比較して著しく強度であったことは意義が大きい。

本基礎的研究は、ヒトの気管支喘息を含め閉塞性肺疾患にみられる気道収縮機序での神経的因子の関与に関する研究に明るい道を開いたと考えられ、価値の高い研究である。

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。