

氏名	宮川 直樹
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博乙第 4328 号
学位授与の日付	平成 22 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 2 項該当)
学位論文の題目	ラットを用いた気管支喘息モデルの作製と発症機序の解析
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 川崎 博己 准教授 田中 智之 准教授 有元 佐賀恵

### 学位論文内容の要旨

ラットを用いた気管支喘息モデルを作製する目的で、無麻酔下かつ非侵襲的な測定が可能な抗原吸入誘発による即時型および遅発型気道反応の検討を行った。

まず、抗原吸入により惹起される新規の即時型気道狭窄モデルを作製し、気管支喘息治療薬の効果を検討した。その結果、サルブタモール、ケトチフェン、プラシルカスト、セラトロダストおよびプレドニゾロンはいずれも有効であった。さらに、compound 48/80 の前処置により結合組織型肥満細胞を除去すると、抗原誘発即時型反応が抑制された。次に、感作ラットに反復して抗原を吸入させることにより、新規の抗原誘発遅発型気道狭窄モデルを作製した。また、本モデルに対する気管支喘息治療薬の効果を検討した。その結果、プレドニゾロンのみが遅発型気道反応およびそれに伴う気道への好酸球浸潤を抑制した。さらに、抗原誘発遅発型気道反応では、抗原吸入後に肺内水分含有量が増加した。

さらに、抗原誘発遅発型気道反応の発症機序を明らかにする目的で肺胞洗浄液中の炎症性メディエーター、炎症性細胞数および血清中抗原特異的抗体価の解析を行った。その結果、遅発型気道反応では肺胞洗浄液中 TNF- $\alpha$  量および好酸球数が即時型気道反応と比べて有意に増加していることを見出した。また、抗原誘発遅発型気道反応では即時型気道反応と比べて、抗原特異的 IgG、IgG1 および IgG2a が著明に増加しており、これら抗原特異的 IgG、IgG1 および IgG2a 値と抗原誘発遅発型気道反応には有意な相関関係が認められた。さらに、抗原特異的 IgG、IgG1 および IgG2a を有する血清を移入したラットは、抗原吸入により遅発型気道反応を惹起することが明らかとなった。

したがって、本実験で作製したラットを用いた気管支喘息モデルは、抗原誘発即時型および遅発型の両気道反応が認められること、および気管支喘息治療薬の効果は、臨床で一般的に考えられている効果と同様であることが明らかになった。また、抗原誘発遅発型気道反応は、抗原特異的 IgG、IgG1 および IgG2a によって惹起され、TNF- $\alpha$ 、好酸球および肺内水分含有量の増加を伴うことが見出された。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、ラットを用いて無麻酔下かつ非侵襲的な測定が可能な抗原吸入誘発による即時型および遅発型気管支喘息モデルを作製する目的で行われた。

まず、抗原吸入により惹起される新規の即時型気道狭窄モデルを作製し、気管支喘息治療薬の効果を検討した。その結果、サルブタモール、ケトチフェン、プラシルカスト、セラトロダストおよびプレドニゾロンはいずれも有効であった。次に、感作ラットに反復して抗原を吸入させることにより、新規の遅発型気道狭窄モデルを作製した。また、本モデルに対する気管支喘息治療薬の効果を検討した。その結果、プレドニゾロンのみが遅発型気道反応およびそれに伴う気道への好酸球浸潤を抑制した。

さらに、抗原誘発遅発型気道反応の発症機序を明らかにする目的で、肺胞洗浄液中の炎症性メディエーター、炎症性細胞数および血清中抗原特異的抗体価の解析を行った。その結果、遅発型気道反応では肺胞洗浄液中 TNF- $\alpha$  量および好酸球数が即時型気道反応と比べて有意に増加していることを見出した。また、抗原誘発遅発型反応では即時型気道反応と比べて、抗原特異的 IgG, IgG1 および IgG2a が著明に増加しており、これら抗原特異的 IgG, IgG1 および IgG2a 値と抗原誘発遅発型気道反応には有意な相関関係が認められた。

以上、本実験で作製したラットを用いた気管支喘息モデルは、抗原誘発即時型および遅発型の両気道反応が認められること、および気管支喘息治療薬の効果は、臨床で一般的に考えられている効果と同様であることが判明した。また、抗原誘発遅発型気道反応は、抗原特異的 IgG, IgG1 および IgG2a によって惹起され、TNF- $\alpha$ , 好酸球および肺内水分含有量の増加を伴うことを見出された。

以上の知見は、ラットで抗原吸入誘発気管支モデルの作製ならびにその作用機序を解明した点で有意義であり、博士（薬学）の学位に値すると判断した。