

学位授与番号	乙第 1605 号
学位授与年月日	平成 17 年 4 月 20 日
氏 名	西辻 雅
学位論文題目	A guinea pig model for cough variant asthma and role of tachykinins (モルモット咳喘息モデルとタキキニンの役割)
論文審査委員	主 査 教 授 金子 周一 副 査 教 授 馬淵 宏 向田 直史

内容の要旨及び審査の結果の要旨

慢性咳嗽の原因疾患である咳喘息は、その咳嗽に気管支拡張薬が有効であり、亢進した気道過敏性と正常な咳感受性を特徴とする。現在までに咳喘息の動物モデルは報告されていない。能動感作モルモットでは、抗原吸入後に亢進するカプサイシン咳感受性が吸入 72 時間後には吸入前のレベルにまで回復すること、また抗原吸入後 7 日間以上に渡って気道過敏性が亢進することが報告されている。すなわち抗原吸入 72 時間後に、咳喘息の気道病態を示す可能性がある。本研究では、咳喘息の病態を解明するために動物モデルの作成を試み、タキキニンの役割についても検討した。

モルモットを卵白アルブミン(OA)によって能動感作し、OA 吸入 72 時間後にカプサイシン咳感受性とメサコリン気道過敏性を測定した。次に能動感作モルモットに OA を吸入した 72 時間後に、OA を再度吸入し、咳嗽数、呼吸抵抗および気管支肺胞洗浄液中の細胞数と白血球分画を測定し、これらの反応に対する気管支拡張薬 (procaterol) の影響を検討した。その結果、OA 吸入 72 時間後には、カプサイシン咳感受性は OA 吸入前のレベルにまで回復していたが、メサコリン気道過敏性は亢進していた。そして OA 再吸入は濃度依存性に咳嗽の誘発、呼吸抵抗の増加、炎症細胞の浸潤を生じ、咳嗽数と呼吸抵抗は有意な相関を示した。また、procaterol は、OA 再吸入による咳嗽数と呼吸抵抗の増加を抑制した。以上の所見は咳喘息の病態に一致していた。次に、本モデルにおけるタキキニンの役割を検討するために、OA 再吸入前にニューロキニン 1 (NK1) とニューロキニン 2 (NK2) 受容体の dual antagonist である FK224 を投与し、本反応における影響を検討した。FK224 は、OA 再吸入時の咳嗽、呼吸抵抗の増加および炎症細胞浸潤を抑制しなかった。

以上の成績より、能動感作モルモットに抗原を吸入した 72 時間後の気道病態は咳喘息の基本病態を示し、抗原再吸入により誘発される咳嗽は咳喘息の咳嗽に類似したため、本実験系は咳喘息の動物モデルと考えられた。本モデルでは、抗原再吸入により誘発される咳嗽の機序にタキキニンは関与しないことが示された。

咳喘息の詳細な病態解明を目的として、その動物モデルの作成に成功した本研究は、咳喘息の病態解明による治療法の開発に展望を開くものであり、価値ある労作と評価された。