

学位授与番号	乙第1574号
学位授与年月日	平成15年3月5日
氏名	野畑浩一
学位論文題目	$\alpha_{1L}$ -, but not $\alpha_{1H}$ -, adrenoceptor antagonist prevents allergic bronchoconstriction in guinea pigs in vivo (In vivo モルモットにおいて $\alpha_{1H}$ 受容体拮抗薬でなく $\alpha_{1L}$ 受容体拮抗薬はアレルギー性気管支収縮反応を抑制する)
論文審査委員	主査 教授 吉本谷博 副査 教授 馬淵宏 教授 向田直史

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

気管支喘息における受容体サブタイプの役割を明らかにするために、 $\alpha$  ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ )、 $\alpha_{1H}$ 、 $\alpha_{1L}$ 、 $\alpha_2$  受容体の特異的受容体拮抗薬である moxsislyte、prazosin、3- [N- [2-(4-hydroxy-2-isopropyl-5-methylphenoxy) ethyl]-N-methylaminomethyl]-4-methoxy-2, 5, 6-trimethylphenol hemifumarate (JTH-601)、yohimbine を用いて以下の研究を実施した。抗卵白アルブミン血清で受動感作したモルモットを麻酔して人工換気し、気道収縮の指標として気道内圧 (Pao) を測定した。diphenhydramine hydrochloride 60 mg/kg を腹腔内投与した後、moxsislyte を 0.01、0.1、1 mg/kg、prazosin を 0.01、0.1、1、10 mg/kg、JTH-601 を 1、3、6、10 mg/kg、yohimbine を 0.1、1 mg/kg を内頸静脈から投与し、15 分後に卵白アルブミンを吸入負荷してアレルギー性気管支収縮反応を惹起した。気管支平滑筋に対する直接的関与の有無を明らかにするために、非感作モルモットの methacholine 吸入誘発気管支収縮 ( $PC_{200}$ ) に対するそれぞれの  $\alpha$  アドレナリン受容体拮抗薬の影響を検討した。さらに、卵白アルブミン吸入負荷 5 分後の気管支肺胞洗浄液中 leukotriene  $C_4$  濃度を測定し、それぞれの  $\alpha$  アドレナリン受容体拮抗薬の影響を検討した。JTH-601 と moxsislyte はアレルギー性気管支収縮を抑制したが、prazosin と yohimbine は影響しなかった。 $PC_{200}$  にはどの薬剤も影響しなかった。アレルギー反応による気管支肺胞洗浄液中 leukotriene  $C_4$  濃度の増加は、JTH-601 によって抑制されたが、prazosin による影響はみられなかった。以上より、 $\alpha_{1L}$  受容体が、アレルギー反応による肥満細胞または好塩基球からの leukotriene  $C_4$  の産生・放出を促進する機序を介して、アレルギー性気管支収縮に関与することが示唆された。

気管支喘息における  $\alpha$  受容体サブタイプの役割を明らかにした本研究は、本疾患の病態解明と新しい治療法の開発に寄与するものであり、学位論文に値すると評価される。