

学位授与番号	医博乙第1545号		
学位授与年月日	平成14年2月6日		
氏名	片山伸幸		
学位論文題目	Effects of Carbocysteine on Antigen-Induced Increases in Cough Sensitivity and Bronchial Responsiveness in Guinea Pigs (モルモットにおける抗原誘発咳感受性亢進および気道過敏性亢進に対するカルボシステインの効果)		
論文審査委員	主査	教授	中尾真二
	副査	教授	小林健一
		教授	馬淵宏

内容の要旨及び審査の結果の要旨

気管支喘息や、咳感受性亢進を伴う好酸球性気管支炎などのアレルギー性気道疾患では、特徴的な組織所見として気道上皮の損傷がみられる。このため、気道の過敏性や咳感受性の亢進に気道上皮の障害が関与していると考えられている。気道上皮障害による気道過敏性亢進の機序に、タキキニンと neutral endopeptidase (NEP) が関与することがこれまで報告されてきた。NEP は気道では主に気道上皮に存在し、タキキニンによる種々の生理反応を抑制する。また、カプサイシンによる咳嗽は、気道の C 線維から放出されるタキキニンを介して誘発され、NEP 阻害剤が咳感受性を亢進させることが報告されている。一方、去痰剤のカルボシステインは、感染などによって損傷した気道上皮の修復を促すことが知られているが、アレルギー性気道疾患における効果は明らかではない。そこでモルモットを用いて、抗原誘発による咳感受性および気道過敏性の亢進と、気管組織中の NEP 活性の動態に対するカルボシステインの効果を検討した。得られた結果は以下のように要約される。

1. 非感作モルモットでは、カルボシステインはカプサイシンに対する咳感受性、メサコリンによる気道過敏性、気管支肺胞洗浄液の細胞分画のいずれにも影響を与えなかった。
2. 能動感作モルモットにおいて、カルボシステインは抗原曝露により亢進した咳感受性を用量依存的に抑制した。
3. 一方、同じ能動感作モルモットにおいて、抗原曝露による気道過敏性亢進と気管支肺胞洗浄液の細胞分画に対しては、カルボシステインは影響を与えなかった。
4. 気管組織中の NEP 活性は、能動感作モルモットでは抗原曝露後に低下していたが、カルボシステインの投与によって用量依存的に増強され、100 mg/kg の投与によって正常化した。

以上の結果より、カルボシステインは抗原曝露により低下した NEP 活性を正常化させ、咳感受性の亢進を抑制することが示された。また、NEP 活性の改善にも関わらず気道の過敏性亢進は改善しなかったことから、気道の NEP 活性と過敏性との間に直接的な関連がないことも示された。気道の NEP 活性の低下を改善させる薬剤の報告はこれまでにはなく、カルボシステインがアレルギー性気道疾患、特に気道アレルギーに関連した咳嗽に有用である可能性が示唆された。本研究は、気道上皮の修復を促す薬物が NEP 活性の増強を介して咳感受性の亢進を是正することを初めて示したものであり、学位に値する重要な研究であると評価された。