

学位授与番号	医博甲第1140号
学位授与年月日	平成6年4月30日
氏名	水橋 啓一
学位論文題目	モルモット抗原吸入即時型気管支収縮反応後のプロプラノロール誘発気管支収縮モデルの作製とトロンボキサンA <sub>2</sub> および5-リボキシゲナーゼ代謝産物の関与
論文審査委員	主査 教授 松田 保 副査 教授 小林 健一 教授 吉本 谷博

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

喘息患者に $\beta$ 交感神経遮断薬( $\beta$ 遮断薬)を投与すると、重篤な喘息発作を生ずることはよく知られている。しかし、健康者では $\beta$ 遮断薬投与によって気管支収縮は起こらず、この現象は喘息患者に特異的であり、喘息の病態解明に重要な役割を果たすものと考えられている。しかしその機序はまだ完全には解明されていない。本研究は、 $\beta$ 遮断薬誘発気管支収縮の機序を解明するため、モルモットの抗原吸入誘発喘息モデルを用いて、プロプラノロール誘発気管支収縮(propranolol-induced bronchoconstriction, PIB)モデルを作製し、この反応における自律神経系および化学伝達物質の関与を検討した。あらかじめ受身感作したモルモットに、腹腔内麻酔を行い、人工換気下に抗原を吸入すると、即時型気管支収縮が惹起された。抗原吸入20分後さらに濃度10mg/mlのプロプラノロールを吸入すると、著明な気管支収縮反応を生ずるのを見出した。一方無感作モルモットに抗原吸入後プロプラノロールを吸入した場合や、感作モルモットに抗原の代わりに生理食塩水を吸入した後にプロプラノロールを吸入しても、気管支収縮は生じなかった。抗原吸入15分後にアトロピン5mg/kgを静脈内投与したが、PIBは抑制されなかった。ヒスタミン惹起気管支収縮を約50%抑制する量のサルブタモール1 $\mu$ g/kgまたはアミノフィリン25mg/kgを抗原吸入15分後に静脈内投与すると、サルブタモール投与ではPIBは抑制されず、アミノフィリン投与ではPIBは完全に抑制された。化学伝達物質に関する検討では、抗原吸入15分後に、トロンボキサンA<sub>2</sub>(thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)の特異的受容体拮抗薬であるS-1452の0.01および0.1mg/kgを静脈内投与すると、PIBは用量依存的に有意に抑制された。また同じくTXA<sub>2</sub>の特異的受容体拮抗薬であるONO-NT-126の1.0および10 $\mu$ g/kgを静脈内投与すると、PIBは用量依存的に有意に抑制された。また同様に、抗原吸入15分後に、特異的5-リボキシゲナーゼ阻害薬であるAL-3264の0.01および0.1mg/kgを静脈内投与すると、PIBは用量依存的に有意に抑制された。以上の結果は、TXA<sub>2</sub>や5-リボキシゲナーゼ代謝産物などの化学伝達物質が、喘息の特異的病態であるPIBの発現機序に重要な役割を果たしていることを示唆する。

以上、本研究は喘息病態の機序解明に寄与する価値ある労作と考えられた。