

論 文 内 容 要 旨

異物の大きさが粘液線毛浄化機構による異物運搬速度に影響するか否かを検討するために粒子径の違う5種類の異物を用いて麻酔した正常成犬で運搬速度を測定した。

異物としての材料には technetium-99mで標識した technetium pertechnetate (TcO_4^-), human serum albumin (HSA), 粒子径が0.2~2 μm の albumin millimicrosphere (Milli-MISA), 粒子径が23~45 μm の albumin microsphere (MISA)および粒子径が10~60 μm の macroaggregated albumin (MAA)の5種類を使用した。麻酔した犬を scintillation cameraの真下に仰臥位にして気管内チューブを挿管せずに直接気管支ファイバースコープを挿入し直視下に標識物質の溶液0.025~0.05 mlを気管分岐部付近の右主気管支の粘膜上に滴下した。滴下直後より標識物質の放射能の移動を経時的に scintillation cameraで体外から計測した。標識物質滴下後の経過時間と放射能の移動距離より回帰直線を求め、この勾配すなわち回帰係数を平均移動速度 (mean migrating velocity, MMV)とした。

TcO_4^- , HSA, Milli-MISA, MISAおよびMAAの5種類の異物の滴下後の経過時間と移動距離の関係はすべて直線的であり、それぞれの回帰直線の相関係数は0.982以上であった。5種類の異物のMMVはそれぞれ 13.7 ± 5.9 mm/min (mean \pm SD, $n=10$), 13.6 ± 3.3 ($n=10$), 14.0 ± 4.3 ($n=12$), 15.7 ± 6.0 ($n=10$), 16.3 ± 5.6 ($n=10$)であった。5種類の異物のMMVの平均の間には統計学的有意差はなかった。我々がMMVすなわち平均移動速度と定義したものは粘液線毛運搬速度または粘液輸送速度と同義である。

粒子径60 μm 程度までの異物間には犬の気管の粘液線毛輸送系による異物運搬速度に違いはなかった。

次にこの犬の気管の異物運搬速度の測定法を用いて、両切紙巻タバコの煙を強制的に短時間吸わせて、気道の粘液線毛浄化機構に対する急性障害の程度に喫煙本数および喫煙条件の違いで差異が生じるか否かと、その急性障害の持続時間およびフィルターの効果につき検討した。

喫煙条件は以下の3条件を設定した。喫煙装置の死腔を約140 mlとし、タバコの煙を連続して3~4回吸わせた後に大気を2回吸わせて、これを繰り返したゆるい喫煙条件、同装置の死腔を約70 mlとし、タバコの煙を連続して4~5回吸わせた後に大気を2回吸わせて、これを繰り返した中等度の喫煙条件および死腔を約40 mlとし、気管内チューブのカフを極く軽く膨らませてタバコの煙を連続して5~6回吸わせた後に大気を2回吸わせて、これを繰り返したきつい喫煙条件である。実験動物を以下の13群に分けた。喫煙実験には両切紙巻タバコのピースのみを使用した。対照群、中等度の喫煙条件でタバコ1本、3本、5本および8本を喫煙させた群。さらに同じ条

件で補集効率 99.5 %以上のガラス線維のフィルターを装着してタバコ 5 本および 8 本を喫煙させた群。ゆるい喫煙条件でタバコ 5 本喫煙させた群。きつい喫煙条件でタバコ 5 本喫煙させ、喫煙終了 2 分後、2 時間後、2 日後、1 週間および 2 週間後にそれぞれ MMV を測定した群である。

対照群、中等度の条件で 1 本、3 本、5 本、8 本喫煙群、さらにガラス線維のフィルターを付けて 5 本、8 本喫煙群およびゆるい条件で 5 本喫煙群の喫煙終了 2 分後の MMV は、それぞれ 12.0 ± 1.0 mm/min (mean \pm SE, $n=17$), 11.6 ± 1.5 ($n=6$), 8.3 ± 2.2 ($n=6$), 3.3 ± 0.8 ($n=14$), 4.2 ± 2.3 ($n=8$), 7.0 ± 0.5 ($n=10$), 1.3 ± 0.9 ($n=8$), 7.5 ± 1.9 ($n=6$) であった。きつい条件でタバコ 5 本喫煙させ、喫煙終了 2 分後、2 時間後、2 日後、1 週間および 2 週間後の MMV は、それぞれ 1.4 ± 0.3 mm/min (mean \pm SE, $n=8$), 1.9 ± 1.2 ($n=10$), 1.9 ± 0.3 ($n=8$), 6.6 ± 1.1 ($n=10$), 15.3 ± 1.6 ($n=10$) であった。中等度の条件でのフィルターなしの喫煙本数と MMV との間には相関係数 -0.62 の有意の逆相関があり、喫煙本数に応じて MMV が遅延した。フィルターの有無での 5 本群の MMV の平均の間には有意差があったが、8 本群では差がなかった。喫煙条件の違いでの 5 本喫煙終了 2 分後の MMV を対照群と比較すると、喫煙条件が厳しくなる程 MMV は遅延した。きつい条件での 5 本喫煙終了 1 週間後の MMV は 6.6 mm/min と回復傾向を認めたが、対照群の 12.0 mm/min と比較すると有意に遅かった。2 週間後には完全に回復した。

タバコ煙は気道の粘液線毛系による異物運搬速度に急性の本数および濃度依存性の障害を与えた。その急性障害からの回復には 2 週間要した。またガラス線維フィルターのタバコ煙の急性障害に対する軽減作用は喫煙本数が多くなると認められず、タバコ煙の粒子相とガス相は異物運搬速度に対して同じ程度か、またはガス相がより有害であると考えられた。

審査結果の要旨

気道の粘液線毛浄化機構は、肺の恒常性を維持するための生体防御機構の最も重要なものの一つである。この機構が障害されると各種呼吸器疾患の発生頻度が増加する。今日までこの分野の研究は多くなされているが、いまだ解明されていない点も数多く存在する。

著者は麻酔した犬を用いて、この粘液線毛浄化機構による異物運搬速度に関する基礎的研究を行った。論文の第1章で異物運搬速度の測定法につき詳述している。Tc-99mで標識した物質を気管分岐部付近の粘膜上に滴下し、r-cameraで測定した移動距離と経過時間より回帰直線を求め、その勾配を平均移動速度 (mean migrating velocity, MMV) としている。このMMVは異物運搬速度または粘液輸送速度と同義である。標識物質としては TcO_4^- 、HSA、Milli-MISA (粒子径 $0.2\sim 2\mu m$)、MISA ($23\sim 45\mu m$) およびMAA ($10\sim 60\mu m$)の5種類を使用し、そのMMVはそれぞれ $13.7\pm 5.9\text{mm}/\text{min}$ (mean \pm SD, $n=10$)、 13.6 ± 3.3 ($n=10$)、 14.0 ± 4.3 ($n=12$)、 15.7 ± 6.0 ($n=10$)、 16.3 ± 5.6 ($n=10$)である。粒子径 $60\mu m$ 程度までの異物間には粘液線毛輸送系による異物運搬速度に違いがないことを明確に示している。

次に第2章で、この犬の気管の異物運搬速度の測定法を用いて、両切紙巻タバコの煙を強制的に短時間吸わせて、粘液線毛浄化機構に対するタバコ煙の急性効果とその回復について検討している。著者の考案した喫煙装置の死腔の大小とタバコ煙の連続吸気回数よりゆるい、中等度およびきつい3種類の喫煙条件を設定し、実験動物を以下の13群に分けている。対照群、中等度の喫煙条件で両切タバコ1本、3本、5本および8本喫煙させた群、さらにガラス線維のフィルターを付けて5本、8本喫煙させた群、ゆるい条件で両切タバコ5本喫煙させた群の喫煙終了2分後のMMVはそれぞれ $12.0\pm 1.0\text{mm}/\text{min}$ (mean \pm SE, $n=17$)、 11.6 ± 1.5 ($n=6$)、 8.3 ± 2.2 ($n=6$)、 3.3 ± 0.8 ($n=14$)、 4.2 ± 2.3 ($n=8$)、 7.0 ± 0.5 ($n=10$)、 1.3 ± 0.9 ($n=8$)、 7.5 ± 1.9 ($n=6$)である。きつい条件で両切タバコ5本喫煙させ、喫煙終了2分後、2時間後、2日後、1週間後および2週間後のMMVはそれぞれ 1.4 ± 0.3 ($n=8$)、 1.9 ± 1.2 ($n=10$)、 1.9 ± 0.3 ($n=8$)、 6.6 ± 1.1 ($n=10$)、 15.3 ± 1.6 ($n=10$)である。結論として、タバコの煙は気道の粘液線毛輸送系による異物運搬速度に急性の本数および濃度依存性の障害を与え、その急性障害からの回復には2週間要することを明確に示している。さらにガラス線維フィルターのタバコの煙の急性障害に対する軽減作用は喫煙本数が多くなると認められず、タバコ煙の粒子相とガス相は異物運搬速度に対して同じ程度か、またはガス相がより有害であると述べている。以上のことは文献的にも他の研究者の報告と矛盾せず、さらにタバコ煙の急性障害からの回復に2週間要することは新知見である。

本研究は気道の粘液線毛浄化機構に関する基礎的研究で、学位論文に十分に値する。