

氏 名（本籍） かつ 勝 また 又 う 宇 いち 一 ろう 郎

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 2 3 7 1 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 3 年 9 月 11 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 58 年 3 月 25 日
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 Oxygen radicals produce airway constriction and hyperresponsiveness in anesthetized cats

（ネコにおける活性酸素の気道収縮及び気道過敏性亢進作用）

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教 授 瀧 島 任 教 授 本 宮 雅 吉

教 授 佐 々 木 英 忠

論文内容要旨

【目 的】

気管支喘息の病態生理に気道の炎症が深く関わっていると考えられている。このことは喘息患者の気管支を組織学的に調べてみると発作の寛解期においても気道の炎症所見が認められることから支持される。気管支喘息の特徴のひとつである気道過敏性もまた気道の炎症と深く関わっており、オゾン吸入などの気道炎症モデルで気道過敏性を導き出せることが知られている。古くから炎症反応の過程に活性酸素が重要な役割を演じていることが知られている。種々の化学伝達物質は細胞膜脂質の酸化物質であるが、その酸化の過程に活性酸素が必須と考えられている。一方、キサンチンがキサンチンオキシダーゼ (XO) により尿酸に変換されるとき、同時に活性酸素 (スーパーオキシドと過酸化水素) が発生することが知られている。そこで本実験ではキサンチン-XOを気道内に投与することにより生じた活性酸素が気道収縮あるいは気道過敏性を生じさせ得るかを検討した。

【方 法】

30匹の猫 (体重1.4-2.8kg) を用いた。麻酔後人工換気を行った。気道収縮反応の指標として肺抵抗 (RL) を用いた。RLは食道バルーン法により肺内外圧較差と気流速度から計算で求めた。キサンチン (0.1%) 3分間の吸入に続きXO (1U/ml) 5分間の吸入を行った。予備実験においてまずXOに対する用量反応曲線を求めたところ、XO 1U/mlで有意な気道収縮反応が得られたので以下の実験ではすべてこの濃度を用いた。

猫をふたつのグループに分け、第一のグループ (n=25) ではキサンチン-XO吸入による気道収縮反応を測定した。活性酸素の関与を示すため、活性酸素スカベンジャーであるスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) およびカタラーゼ (CAT) (両者ともポリエチレングリコールと結合させたかたちで使用) の吸入前投与を行った。SOD群 (n=5)、CAT群 (n=5)、SOD+CAT群 (n=5)、非投与群 (n=5)、さらに100°C15分間の熱処理で不活性化したSOD投与群 (n=5) の5群に分けて反応を比較検討した。

第二のグループ (n=5) では活性酸素による気道反応性の変化を知るため、キサンチン-XO吸入前後でアセチルコリン (ACh) 吸入に対する反応を調べた。キサンチン-XO吸入前、および吸入後30分、60分、120分にACh (0.015-1.0%) の吸入を行いRLの変化を測定して用量反応曲線を求め、キサンチン-XO投与後のAChに対する気道反応性の変化を経時的に調べた。RLをACh吸入前値より10cmH₂O/L/s上昇させるのに要するACh濃度を各用量反応局から求めACh誘

発濃度 (AChPC) とし、各時点でのそれらの値の幾何学平均を計算した。

【結 果】

1. キサンチン-XOによる気道収縮：キサンチン-XO吸入により、RLは $14.8 \pm 0.9 \text{ cmH}_2\text{O/L/s}$ から $30.8 \pm 1.4 \text{ cmH}_2\text{O/L/s}$ に上昇した ($p < 0.01$) (上昇率 $113.6 \pm 24.4\%$)。この反応はSODおよびCATにより有意に抑制された。SOD投与群, CAT投与群, SOD+CAT投与群の各群でのキサンチン-XO吸入によるRLの上昇率はそれぞれ 7.1 ± 3.9 , 21.9 ± 12.1 , $5.4 \pm 5.8\%$ であった。しかし不活性化SODでは抑制効果は見られなかった。

2. キサンチン-XOによる気道反応性亢進作用：キサンチン-XO吸入前と後30分, 60分, 120分のAChPC値はそれぞれ0.25, 0.045, 0.073, 0.15%であり, 30分と60分でAChPC値が有意に低下しており ($p < 0.05$) 気道反応性の亢進 (気道過敏性) が認められた。またこの反応性亢進の程度とキサンチン-XO吸入時の一過性の気道収縮反応の間には有意な相関が得られた ($r = 0.88$, $p < 0.05$)。

【結 論】

1. 麻酔した猫においてキサンチン-XO吸入により気道収縮が得られた。この気道収縮反応は活性酸素のスカベンジャーであるSODおよびCATによりほぼ完全に抑制され, さらに熱処理で不活性化したSODでは抑制されなかったことから, この反応に活性酸素が関与していることが確かめられた。

2. キサンチン-XO吸入後にAChに対する気道反応性の亢進 (気道過敏性) が認められた。さらにキサンチン-XO吸入時の一過性の気道収縮の程度とキサンチン-XO吸入後の気道反応性亢進の程度との間に有為な相関が得られたことから, 両者に同じメカニズムが働いていることが示唆された。これらの結果は気管支喘息の病態生理, 気道収縮, 気道過敏性亢進の発現に活性酸素がある役割を演じている可能性を示唆するものと思われた。

審査結果の要旨

本論文において著者は、Xanthine-xanthine oxidaseを反応させて発生した活性酸素による気道収縮と気道過敏性の変化について、ネコを用いて検討した。

気道の炎症は喘息の重要な病因の一つと考えられている。活性酸素は、好中球等の炎症細胞が刺激された時に放出されることが報告されている。さらに、プロスタグランジン、ロイコトリエン等の細胞膜リン脂質由来の化学伝達物質生成と活性酸素との関連も指摘されている。これらのことより、活性酸素が喘息の発症に関係していることは推察されるが、これまで、気道において活性酸素がいかなる作用を持つのかについて詳細な報告はなかった。

本研究において、著者は麻酔したネコを用い、xanthine-xanthine oxidaseにより酵素学的に発生した活性酸素が、気道収縮及び気道過敏性亢進をきたすか否かを検討した。

まず測定方法についてであるが、気道収縮の指標として、肺抵抗を用い、気道過敏性の指標として、アセチルコリン吸入試験により肺抵抗が10cm H₂O/l/s上昇するアセチルコリン量を用いた。これら指標は、気道反応の評価法として認められており、適切と考えられた。その他、動物の麻酔法、薬剤の投与順序時間についても過不足なく書かれている。

結果としては、xanthine-xanthine oxidaseにより容量依存性に気道収縮がおこること、又、この気道収縮が活性酸素のスカベンジャーであるsuperoxide dismutase(SOD)により有意に抑制されることを示している。さらに、xanthine-xanthin oxidase投与後一過性にアセチルコリンに対する反応性が亢進し、それは30分後に最大であり、2時間後には、もとのレベルにもどっている。さらにこの気道過敏性亢進の程度は、はじめにxanthine-xanthine oxidaseによってひきおこされた気道収縮の程度と相関し、両者のメカニズムに類似のものが考えられるとしている。これら結果の述べ方は、生理学的、薬理的に充分にかなっていると考えられた。

また考察において、過去の報告と本研究との比較、本論文の限界についても充分に討論されている。さらに今後の喘息治療について、活性酸素スカベンジャーの有用性についても述べられている。

以上、本論文は、活性酸素の気道収縮・気道過敏性に対する役割を明らかにし、臨床における活性酸素スカベンジャーの重要性を指摘した点で学位論文に値するものと思われる。