

(74)

氏名(生年月日)	武 田 祐 子
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第1699号
学位授与の日付	平成9年1月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	T-キニンによる気道血管透過性の亢進とアンギオテンシン変換酵素による制御
論文審査委員	(主査) 教授 新田 澄郎 (副査) 教授 出村 博, 小林 槇雄

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

T-キニンはブラジキニンと共通するアミノ酸配列を有するペプチドであり、炎症性メディエーターの一つと目されている。本研究では、ラット気道における血管透過性に対する T-キニンの効果を検討し、さらに T-キニン受容体サブタイプに関する検索および内因性ペプチダーゼによる制御機構を明らかにすることを目的とした。

〔対象と方法〕

ラットを麻酔後、Evans blue を大腿静脈より注入し、次いで、T-キニンを同静脈より投与した。5分後に全身を灌流した後、気管と主気管支を摘出し、ホルムアミドにて Evans blue を抽出した。溶液中の Evans blue 濃度を分光光度計を用いて測定し、血管外に漏出した Evans blue 量を血管透過性の指標とした。次に受容体サブタイプを決定するため、T-キニンの血管透過性亢進作用に対する B₁受容体拮抗薬である desArg9-Leu8-ブラジキニンと B₂受容体拮抗薬である Hoel40 の効果を検討した。さらに、ペプチダーゼによる制御機構を明らかにするため、neutral endopeptidase の阻害薬であるフォスフォラミドンとアンギオテンシン変換酵素阻害薬のカプトプリルを投与した後、T-キニンの効果を検討した。

〔結果〕

T-キニンは気管および主気管支の血管透過性を用量依存的に増加させた。最大増加率は気管において 324±49%、気管支で 334±32% であった。以上の効果

は desArg9-Leu8-ブラジキニンによる影響は受けなかったが、Hoe140によりほぼ完全に抑制された。また T-キニンの血管透過性亢進作用はフォスフォラミドンにより影響されず、カプトプリルにより増強された。

〔考察〕

T-キニンはラットの気道微小循環において用量依存的に血管透過性を亢進させることが明らかとなり、気道炎症病態の発現における本ペプチドの関与が想定された。また、T-キニンの効果が Hoe140により選択的に抑制されたことにより、本実験系で観察された反応は B₂受容体を介するものであり、ブラジキニンと共通するアミノ酸配列がリガンドとなるものと思われた。さらに、カプトプリルの増強効果は内因性アンギオテンシン変換酵素が T-キニンの炎症誘起作用を抑制している可能性を示唆する成績であった。

〔結論〕

T-キニンは B₂受容体を介し気道血管透過性を亢進させ、その作用はアンギオテンシン変換酵素による制御を受けているものと考えられた。

論文審査の要旨

炎症の急性期に反応性に生成される T-キニンの組織障害, 病態形成における役割が知られているが, 気道炎症における作用機序は知られていない. 本論文はこの点に着目し, 麻酔下ラット静脈投与 Evans blue の気道壁滲出の度合いを指標に T-キニンが, 気管, 気管支壁共に容量依存的に血管壁透過性を上昇させることを明らかにし, 更に, この反応は B_1 受容体拮抗剤によっては抑制されず, B_2 受容体拮抗剤によって完全に抑制されることから, B_2 受容体を介する反応であることを解明した. また, アンギオテンシン変換酵素阻害剤カプトプリルにより著明に増強されることから, T-キニンによる気道壁微小血管壁透過性の調節に内因性 ACE が関与していることを示唆した. 気道炎症発生機序が注目されている今日, 単純確実な実験系を用いて複雑な機序を解明した優れた論文である.

主論文公表誌

T-キニンによる気道血管透過性の亢進とアンギオテンシン変換酵素による制御

日本胸部疾患学会雑誌 第34巻 第6号
627-631頁 (平成8年6月25日発行) 武田祐子,
玉置 淳, 山脇 功, 千代谷厚, 金野公郎

副論文公表誌

1) 高張食塩水吸入によるラット気管の血管透過性亢

進に対する Sodium cromoglycate の効果. 日胸疾患会誌 34(9):973-977 (1996) 山脇 功, 玉置 淳, 武田祐子, 金野公郎

2) モルモット気道の杯細胞分泌亢進に対するマクロライドの抑制効果. 感染症誌 70(6):591-596 (1996) 玉置 淳, 中田潤子, 武田祐子, 竹村尚志, 多賀谷悦子, 金野公郎