

(77)

氏名(生年月日) 多^タ賀^ガ谷^ヤ悦^{エツ}子^コ
 本 籍
 学位の種類 博士(医学)
 学位授与の番号 乙第1702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 **Stimulation of opioid *Mu*-receptor potentiates beta adrenoceptor-mediated relaxation of canine airway smooth muscle**
 (β -アドレナジック受容体を介するイヌ気道平滑筋弛緩反応に対するオピオイドの効果)
 論文審査委員 (主査) 教授 新田 澄郎
 (副査) 教授 村木 篁, 出村 博

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

気道トーンの調節におけるオピオイド受容体の役割を明らかにするため、 β 刺激薬による気道平滑筋拡張反応に対するオピオイドの効果とその作用機序について検討した。

〔対象および方法〕

イヌ摘出気管支を organ chamber に懸垂し等尺性収縮を測定した。アセチルコリン誘起性気道収縮に対する各種気管支拡張薬の効果を、 μ -receptor のアゴニストである [D-Ala², NMepe⁴, Gly-ol⁵]-enkephalin (DAMGO) の投与前後で弛緩反応を検討した。また、気道平滑筋細胞内の cAMP 濃度を radioimmuno assay 法により測定した。

〔結果〕

β 刺激薬であるイソプロテレノール (ISO) およびアデニレートシクラーゼ刺激薬のフォルスコリン (FSK) による筋弛緩反応は、DAMGO の投与によりいずれも増強したが、フォスフォジエステラーゼ阻害薬であるイソブチルメチルキサンチン (IBMX) や 8-bromo-cAMP による弛緩には無効であった。気道平滑筋細胞内 cAMP 濃度は、ISO により増加し、その効果は DAMGO の存在下でさらに顕著となった。

〔考察〕

ISO 誘起性筋弛緩反応は、 μ -receptor アンタゴニストの前投与により抑制されたことより、 μ -receptor を

介する反応と考えられた。FSK 誘起性筋弛緩反応も DAMGO により増強したが、IBMX と 8-bromo-cAMP の反応は有意な影響を受けなかった。したがって、ISO に対する DAMGO の増強作用においてその作用点は、少なくともアデニレートサイクレスよりも近位である可能性が示唆された。

〔結論〕

オピオイド μ -receptor の活性化は、 β -受容体あるいは G タンパク、アデニレートシクラーゼのいずれかの部位を刺激し気道平滑筋弛緩反応を増強させるものと考えられた。

論文審査の要旨

オピオイドは気道平滑筋反応調節への関与が知られ、平滑筋収縮の増強のみならず、気管支拡張剤の反応抑制機序も挙げられているが、オピオイド刺激が気道平滑筋弛緩反応にどのように関与するか、その機序の如何は知られていない。

本論文は気道トーンの調節機序におけるオピオイド受容体の役割を明らかにするために、 β 刺激薬による平滑筋拡張反応に対するオピオイドの効果とその作用機序についてイヌ摘出気管支の organ chamber 内、等尺性収縮測定系を用いて検討し、更に、平滑筋細胞内 cAMP 濃度を radioimmuno assay 法により測定した結果、オピオイド μ -receptor の活性化は、 β 受容体あるいは G タンパク、アデニレートシクラーゼのいずれかの部位を刺激し気道平滑筋弛緩反応を増強させることを明らかにした。呼吸生理学上優れた論文である。

主論文公表誌

Stimulation of opioid *Mu*-receptor potentiates beta adrenoceptor-mediated relaxation of canine airway smooth muscle (β -アドレナジック受容体を介するイヌ気道平滑筋弛緩反応に対するオピオイドの効果)

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol 275 No 3 1288-1292頁 (1995年12月1日発行) 多賀谷悦子, 玉置 淳, 金野公郎

副論文公表誌

- 1) Regulation of airway cholinergic neurotransmission by Ca^{2+} -activated K^+ channel and Na^+ - K^+ adenosinetriphosphatase (Na^+ - K^+ -ATPase および Ca^{2+} -activated K^+ -channel による気道平滑筋迷走神経伝達の制御). *Exp Lung Res* 21: 683-694 (1995) 多賀谷悦子, 玉置 淳, 千代谷厚, 山脇 功, 竹村尚志, 金野公郎
- 2) Erythromycin inhibits cholinergic neuro-

effector transmission in canine airway smooth muscle (気道平滑筋迷走神経伝達に対するエリスロマイシンの効果). *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 85(2): 181-192 (1994) 多賀谷悦子, 玉置 淳, 金野公郎

- 3) イヌ摘出気道平滑筋の収縮に対するシプロキサンの効果. *感染症誌* 69(4): 404-407 (1995) 多賀谷悦子, 玉置 淳, 金野公郎
- 4) イヌ摘出肺動脈の収縮および拡張反応における K チャネルと Na-K-ATPase の役割. *日臨生理会誌* 26(3): 173-177 (1996) 多賀谷悦子, 玉置 淳, 金野公郎
- 5) Inhibition of cAMP-mediated relaxation of rabbit tracheal smooth muscle by neuropeptide Y (cAMP 依存性気道平滑筋弛緩反応に対するニューロペプチドの抑制効果). *Regl Pept* 63: 147-161 (1996) 多賀谷悦子, 玉置 淳, 金野公郎