

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 金丸 新

近年、喘息の病態発現において、抗原抗体反応による免疫系細胞のサイトカインによる気管支平滑筋等への作用のみならず、気道粘膜表面の感覚神経の働きが重要であるとの概念が広まってきている。とくに感覚神経のうち、C線維はそれ自身の軸索反射機構を介して気管支平滑筋の収縮増強や粘液分泌細胞への刺激をもたらすことが知られている。このことから、実際の喘息の発症時にこれらの気道感覚受容器の興奮性が病態発現にどのように関わっていることを明らかにすることは意義深いものと思われる。

本研究は抗原感作動物を用いて、気道の過敏性を明らかにした上で、気道感覚神経の興奮特性を電気生理学的手法によって調べることににより、喘息の病態発現における神経性機序の役割を解明することを目的として行われている。

第1章においては、序論としてアレルギー性喘息の疫学や喘息の病態生理について述べるとともに、喘息の背景要因として近年注目されている神経原性炎症について概説し、その中で気道感覚神経の関与について説明している。また、スギ花粉と喘息との関係について述べ、本研究の目的を明確にしている。

第2章においては、まずアレルギー性炎症によって気道の過敏性が亢進するかどうかを検討した。卵白アルブミン感作モルモット（感作群）および非感作モルモット（非感作群）に対して、メサコリンおよびヒスタミンの投与を行い、肺抵抗値を測定することによって気道過敏性の変化を観察した。また、C線維を選択的に刺激することで知られているカプサイシン（低濃度）を投与して、同様に肺抵抗値の変化を観察した。その結果、感作群は非感作群に比べてメサコリンの投与およびカプサイシンの投与により有意に高い肺抵抗値が示されている。このことから、感作動物においては気道におけるムスカリン受容体ならびにC線維を介する反応系が亢進していることを明らかにした。

第3章においては、感作群および非感作群のモルモットを用いて下部気道における感覚神経（単一神経活動）の応答性を電気生理学的に調べている。その結果、C線維のカプサ

イシンに対する応答性が感作群で亢進していること、また気道の伸展刺激によって刺激を受ける機械受容器の一種である SAR の圧刺激応答性が感作群で亢進していることが示された。このことから、抗原感作動物では、気道に対する軽微な化学的、機械的刺激によっても気道の過剰な反応が神経原性にもたらされ、そのことが喘息病態の一因となりうることを実証している。

第 4 章では、抗原投与により作出された日本スギ花粉感作犬を用いて、抗原エアロゾルの吸入時の呼吸反応を測定した。その結果、6 例中 5 例で抗原特異的な呼吸反応（呼吸数増加、肺抵抗上昇、動肺コンプライアンスの低下）を示し、これらの動物では下部気道において I 型アレルギー反応が生じることが示唆された。次いで、スギ花粉感作犬（感作群）および非感作犬（非感作群）に対してムスカリン、ヒスタミンおよびカプサイシンのエアロゾル吸入を行い、肺抵抗値の変化を観察した。その結果、第 2 章のモルモットの成績と同様に、ヒスタミン吸入による変化は認められないものの、ムスカリンおよびカプサイシンでは感作群で有意な肺抵抗の上昇が観察されている。

第 5 章では、第 4 章で作出されたものと同様の感作犬を用いて、気道感覚受容器の興奮性の変化を電気生理学的に調べた。その結果、感作犬では気管支 C 線維のカプサイシンに対する応答性が亢進していることが明らかになった。

第 6 章では、上記の結果をふまえて総合考察を行っている。その結果、モルモットおよび犬のいずれにおいても抗原感作動物では、気道の過敏性が高まっていること、その要因として気道の感覚受容器、とくに C 線維の感受性亢進が重要であることが実証された。さらに、花粉抗原によっても犬においては明瞭な気管支喘息様病態が発現することが明らかにされ、その症状発現において気道の感覚受容器を介する神経反射が重要な役割を担っていることを明らかにした。

以上を要するに、本論文は人や動物において、近年もっとも重要視される呼吸器疾患の一つである喘息の病態発現機構を気道感覚神経の感受性変化という観点から見直し、その役割の重要性を実証したものであり、その成果は学術上、応用上寄与するところが少なくない。よって、審査員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。