

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 長瀬 智子

気管支喘息の発症機序を解明するためには、遺伝子改変マウスを用いて疾患関連遺伝子の探索をすることが有用であると考えられる。本研究では、従来極めて困難とされてきたマウスの呼吸生理学的解析手法の確立を目指し、マウスにおける気道抵抗・肺組織抵抗の測定および動態解析を試みた。また本研究では、気管支喘息関連候補メディエーターの中でも特に重要と思われるが未解明の点が多い CGRP に着目し、最近作成された CGRP 遺伝子欠損マウスを用いて CGRP の気道過敏性発症機序への関与について検討を行い、以下の結果を得ている。

1. マウスにおける気道抵抗と肺組織抵抗は、ほぼ同等の値であり肺抵抗の約半分を占めていた。また気道収縮アゴニストである MCh 吸入投与により、肺抵抗・肺エラスタンスは濃度依存的に上昇した。気道抵抗と肺組織抵抗も MCh 濃度依存的に上昇することが観察されたが、両者はほぼ同等の上昇傾向を呈し、肺抵抗の約半分を占めていた。ET-1 投与においても同様の結果が得られた。すなわち、マウスにおいても、アゴニスト投与における気道・肺組織の動態は、他の哺乳動物と同様であることが明らかとなった。また、この知見によりマウスにおける呼吸生理学的解析方法が確立され、遺伝子改変マウスを気道過敏性関連遺伝子の探索に応用することが可能となった。
2. MCh 気道反応性において、感作された野生型群では、saline 群に比べ有意に肺抵抗・肺エラスタンスが増加していた。一方、感作されたノ

ックアウトマウス群は、野生型群と比べて有意に肺抵抗・肺エラスタンスが低下しており、MCh 気道反応性が低下していることが示唆された。

3. BALF 細胞分画解析において、感作により著明な eosinophilia が認められたが、野生型・ノックアウトマウス両群間において有意差は認めなかった。また両群間に BALF IgE 濃度の有意差は認めず、抗原感作レベルが同等であることが示唆された。BALF CysLTs (LTC₄/D₄/E₄)に関しては、感作された野生型群で、saline 群に比べ有意に上昇しており、本研究に用いたアレルギー性気管支喘息実験モデルにおいて肺内 CysLTs (LTC₄/D₄/E₄)が増加することが示唆された。一方、感作されたノックアウトマウス群は、対照となる野生型群と比べて有意に CysLTs (LTC₄/D₄/E₄)が低下していた。

4. 中枢気道においては、野生型群で CGRP-immunoreactivity を認め、特に感作・野生型群において著明であった。一方、ノックアウトマウスでは、非感作・感作群のいずれにおいても CGRP-immunoreactivity を認めなかった。

以上、本論文は、マウスにおける呼吸生理学的解析方法を確立し、遺伝子改変マウスを気道過敏性関連遺伝子の探索に応用することを可能とした。また CGRP 遺伝子欠損マウスを用いて、内因性 CGRP の存在が気道過敏性発症に関与することを示唆した。本論文は、気管支喘息を含め、CGRP が関与する呼吸器疾患の病態メカニズム解明に寄与するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。