

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 山 本 寛

本研究は、アドレノメデュリン(ADM)が気管支喘息において果たす病態生理学的役割を明らかにするため、ADM 遺伝子ヘテロ欠損マウス(以下変異型マウス)を用いて気管支喘息モデルを作製し、検討したものであり、以下の結果を得ている。

1. 肺組織サンプル中に含まれる ADM の含有量を RIA 法により測定した。メサコリン(MCh)吸入負荷を行う前の ADM の量は変異型マウスにおいて有意に低値であった。MCh の吸入により各群とも有意に ADM の上昇が見られたが、MCh 吸入負荷後の ADM 量を比較すると、変異型群で有意に低値であった。
2. 卵白アルブミン(OVA)で感作した気管支喘息モデルマウスにおけるメサコリンに対する気道反応性を検討したところ、変異型マウスにおける気道反応性が野生型と比較して有意に亢進していることが明らかとなった。
3. 気管支肺泡洗浄液の好酸球分画、同蛋白濃度、インターロイキン(IL)-4、IL-5、インターフェロン(IFN)- $\gamma$ 、ロイコトリエン(LT)C4/D4/E4 濃度、OVA 特異的 IgG1 抗体価、OVA 特異的 IgE 抗体価については、いずれも野生型、変異型の間には有意差を認めなかった。肺組織標本においても、気道周囲の好酸球浸潤の程度、杯細胞の過形成および気道過分泌の程度を半定量的に解析したが、野生型、変異型の間には有意差を認めなかった。
4. 肺組織の形態学的解析を行ったところ、気道内腔面積は OVA 感作マウスで有意な狭小化を認めた。気道上皮細胞層の面積も同様に、OVA 感作マウスで有意な肥厚を認めた。しかし、いずれについても野生型と変異型の間には有意な差は認められなかった。一方で、気道平滑筋層の面積は OVA 感作マウスにおいて有意に高値であり、また変異型マウスにおける気道平滑筋層の面積が野生型のそれと比べて有意に高値であった。そして気道平滑筋層の細胞数が変異型群において有意に増加していた。

以上、本論文は ADM の遺伝子をヘテロに欠失したマウスを用いることにより、ADM の不足が気管支平滑筋細胞の増殖を促し、気道リモデリングを進めることを明らかにしたものである。本研究はこれまで明確に示されてはいなかった気道リモデリングの機序に ADM が関与することを初めて証明したきわめてユニークなものであり、ADM が気管支喘

息の気道リモデリングを防ぐ薬剤として臨床応用できる可能性を示唆する重要な知見を提示した。本研究は今後の気管支喘息の病態解明に多大な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。