

論文の内容の要旨

氏名：服 部 知 洋

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：運動誘発喘息病態における浸透圧変化がモルモット気道上皮イオントランスポートに及ぼす影響

【背景】 気道上皮細胞のイオントランスポートは気管支喘息の病態形成に重要な働きを演じており、気管支喘息の1つの病型である運動誘発喘息 (exercise-induced asthma: EIA) においてもその病態形成における役割が指摘されている。一方、EIA の発症機序に過換気に伴う気道の水分喪失による気道液浸透圧の上昇があげられ、浸透圧上昇による肥満細胞からロイコトリエンなどのケミカルメディエーター遊離、血管透過性亢進、気道上皮細胞からのサイトカイン産生などが関与すると指摘されている。しかし、浸透圧変化が気道上皮イオントランスポートに及ぼす影響および EIA 病態形成における役割については不明な点が多い。

【目的】 浸透圧変化が気道上皮イオントランスポートに及ぼす影響および EIA 病態形成における役割を明らかにするために、浸透圧変化のモルモット気道上皮イオントランスポートおよびイオントランスポートにおける各イオンチャネルへの影響とそれぞれの役割を検討した。

【方法】 高張食塩水及びマンニトールにより調整した高浸透圧溶液によるモルモット気道上皮イオントランスポートに対する影響を open circuit potential difference (open circuit PD) を測定することにより検討した。さらに、各種イオンチャネルの役割を明らかにするために、イオンチャネル阻害薬である Cl⁻ channel blocker の diphenylamine-2-carboxylate (DPC)、Na⁺ channel blocker の amiloride、および disodium cromoglycate (DSCG) の PD に対する効果を検討した。

【結果】 その結果、1) 0.9%粘膜側等張食塩水-10.8%粘膜側高張食塩水負荷により PD は NaCl 濃度 3.6% まで上昇し、4.5%以上は減少した、2) DPC, amiloride, DSCG は、0.9%粘膜側等張食塩水-10.8%粘膜側高張食塩水負荷による PD の増加を抑制した、3) 1.8%粘膜側高張食塩水単独負荷で PD の増加を認めたが、1.8%粘膜側高張食塩水と同浸透圧の 585mOsm/kgH₂O 粘膜側マンニトール単独負荷では増加を認めなかった、また、Cl-free 溶液に負荷しても同様であった、4) 1.8%粘膜側高張食塩水単独負荷後の組織学的検討では、DPC でのみ気道上皮の厚みの減少を有意に抑制した。

【結語】 EIA の病態形成には気道液中の浸透圧変化だけでなく、Cl⁻, Na⁺濃度の変化が重要と考えられた。また、浸透圧変化と cyclic-AMP dependent Cl⁻チャネルの関与が推測された。