

学位論文審査の要旨

申請者は、気管支喘息に関する基礎研究に繁用されてきたモルモットを用いて、システイニルロイコトリエン受容体の1つである CysLT₂ 受容体が関与する気管支喘息モデルを構築し、CysLT₂ 受容体の活性化が喘息の病態におけるアレルギー性の気道閉塞に関与すること、ならびに CysLT_{1/2} 受容体拮抗薬が喘息治療において有用である可能性を示した。また、申請者は、CysLT₂ 受容体がヒト気道組織に発現し、アレルギー性の気管支平滑筋収縮に関与している喘息患者が存在することを明らかにした。以下に本学位論文の審査結果を示す。

モルモットの CysLT₂ 受容体は LTC₄ によって活性化されるが、LTC₄ は生体内の γ GTP によって速やかに LTD₄ に代謝されるため、申請者は、モルモットに予め S-hexyl GSH を処置して γ GTP を抑制し、CysLT₂ 受容体が選択的に活性化されるモデルを構築した。すなわち、S-hexyl GSH を処置したモルモットに LTC₄ を吸入させることによって、エアートラッピングを伴う気道閉塞が起こることを明らかにした。また、S-hexyl GSH 処置下の LTC₄ 吸入による気道閉塞は、選択的 CysLT₁ 受容体拮抗薬モンテルカストによって抑制されないのに対して、選択的 CysLT₂ 受容体拮抗薬である BayCysLT₂RA によって有意かつほぼ完全に抑制されることを明らかにした。さらに申請者は、S-hexyl GSH の処置下で LTC₄ により引き起こされる気道閉塞は、LTD₄ 吸入による気道閉塞とは異なり、気管支拡張薬サルメテロールに部分的抵抗性を示し、気管支拡張薬には抵抗性の血管透過性亢進が CysLT₂ 受容体の活性化によって引き起こされていることを明らかにした。以上、気道における CysLT₂ 受容体の活性化は、モンテルカストやサルメテロールでは抑制し切れない気道平滑筋収縮や気道の血管透過性の亢進を引き起こし、喘息の末梢気道病変を形成している可能性が示された。

申請者は次に、卵白アルブミン (OVA) で感作したモルモットに OVA を投与することによって、致死的な呼吸困難を呈するアナフィラキシーモデルを構築し、喘息治療の既存薬である β_2 受容体刺激薬、ステロイド薬、もしくはこれらの併用が有意かつ強力にアナフィラキシー反応を抑制することを明らかにした。また、本モデルに対して S-hexyl GSH を処置した場合にも上記の既存薬は効果を示すが、モンテルカストによる効果が減弱する反面、BayCysLT₂RA の効果が増強することも明らかにした。申請者は、この S-hexyl GSH 処置下のアナフィラキシー反応に対して CysLT_{1/2} 拮抗薬である ONO-6950 の経口投与が有効であるこ

とを明らかにした。また、CysLT₁受容体とCysLT₂受容体の両方が関与するアナフィラキシーモデルにおいて、ONO-6950がモンテルカスト以上のステロイド減量効果を発揮することも明らかにした。以上、気道におけるCysLT₂受容体の活性化が気管支喘息の病態に関与する可能性が示唆されるとともに、ONO-6950が抗喘息効果およびステロイド減量効果を示すことが示唆された。

最後に申請者は、ヒト気道組織におけるCysLT受容体発現を検討し、非喘息患者5例のうち2例において、CysLT₂受容体が気道上皮及び気道平滑筋細胞に発現していることを明らかにした。さらに、2例中2例の喘息患者において、CysLT₂受容体が気道上皮細胞及び気道平滑筋細胞上に発現するとともに、気道内の貯溜粘液中にみられる白血球にも発現していることを明らかにした。また、申請者は、ヒト気管支平滑筋標本のアレルギー性収縮に対するCysLT受容体拮抗薬の効果を検討した。非喘息患者の気道平滑筋標本を用いた実験において、LTD₄による収縮及びアレルギー性の平滑筋収縮のいずれにおいても、モンテルカストやONO-6950は抑制するが、BayCysLT₂RA単独では抑制しないことを明らかにした。これに対し、喘息患者の気道平滑筋標本では、2例中1例において、アレルギー性の平滑筋収縮をBayCysLT₂RAが単独で抑制し、BayCysLT₂RAとモンテルカストとの併用やONO-6950がほぼ完全に抑制することを明らかにした。以上、CysLT₂受容体は、CysLT₁受容体と同様にヒトの気道組織に発現しており、喘息患者のアレルギー性の気管支平滑筋収縮に関与することが示された。

現在の臨床における喘息治療は、ステロイド薬ならびに長時間作用型 β_2 受容体刺激薬を長期にわたって吸入することにより、気道炎症を抑制するとともに気管支収縮を予防する治療法が主たるものである。これらの薬物の有効性及び安全性は強く示唆されているものの、長期間にわたる吸入時、小児における使用時、循環器疾患を併発する患者における使用時などにおいては、必ずしも安全であるとは言い難い。また、吸入薬は、日常における使用に制限がある。したがって、より有効かつ安全で経口投与可能な喘息治療薬は、患者にとって有益なものとなると考えられる。本研究により、CysLT_{1/2}拮抗薬ONO-6950あるいはCysLT₂受容体を遮断する化合物は、ステロイド薬及び β_2 受容体刺激薬に代わる、あるいはそれらの投与量を減量しうる喘息治療薬として有用であると考えられる。

以上のことから、本論文は博士（薬学）の学位論文として相応しいものと認定した。