

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 田 宮 暢 代

主論文 1 編

Procaterol-stimulated increases in ciliary bend amplitude and ciliary beat frequency in mouse bronchioles.
Cellular Physiology and Biochemistry 29;511-522,2012

審 査 結 果 の 要 旨

気道の粘液線毛クリアランスは吸入異物、細胞破砕物、細菌等を気道表面の粘液層でとらえ、線毛運動により体外へ排泄する、いわば異物除去のためのベルトコンベアシステムである。すなわち、気道表面粘液層はコンベアベルト、線毛運動はこのシステムを駆動するモーターに相当し、線毛運動の障害は粘液線毛クリアランスを低下させ、副鼻腔炎、気管支拡張症等の原因となる。従来の線毛運動に関する研究はアクセスの容易な中枢気道や鼻粘膜を用いて行われており、実際に生体防御において重要と考えられる細気管支の線毛運動の状態や薬物の影響は不明である。

申請者は、細気管支線毛運動を観察するためマウス気道内腔をエラストアーゼ処理して細気管支線毛細胞を単離し、高速度カメラを接続した顕微鏡下に線毛運動周波数 (Ciliary Beat Frequency, CBF) と線毛運動振動角 (Ciliary Bend Amplitude, CBA) を測定した。線毛輸送能については直径 $1\mu\text{m}$ のマイクロビーズを肺切片標本の灌流チャンバーに加えると末梢気道表面に到達した後、線毛運動が駆動している気道表面の流速に従って輸送されることから、300 ミリ秒間の移動距離を計測して定量化した。観察の結果、単離線毛細胞の CBF は $11.5\pm 0.2\text{Hz}$ であり、4-25Hz の範囲で正規分布していた。高濃度プロカテロール (10nM) で刺激すると最初に CBA が 80° から 160° へ増加し、続いて CBF が 11.5Hz から 27Hz へ増加した。一方、低濃度プロカテロール (10pM) 刺激では CBA が 30% 増加したが CBF は変化しなかった。CBA のプロカテロール濃度依存性曲線は CBF 曲線より低濃度側へシフトしており、他の β_2 刺激薬でも同様の結果であった。このようなプロカテロールの反応はフォルスコリンで再現され、 β_2 受容体阻害薬やプロテインキナーゼ A (PKA) 阻害薬により消失することから、 β_2 受容体を介した cAMP 増加による PKA の活性化によると考えられた。次に線毛運動による輸送能に関して、プロカテロールの濃度増加に従って輸送速度の増加が観察された。CBA のみが増加する低濃度プロカテロール刺激においても輸送速度が増加することから、CBF だけでなく CBA も輸送速度の増加に重要であることが示唆された。今回の結果から、プロカテロール刺激において CBA と CBF は異なる調節を受けていることが明らかとなり、線毛運動の分子モーターである内腕および外腕ダイニンの微小領域における cAMP 濃度が異なる可能性が示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、これまで不明であった末梢細気管支における線毛運動の状態と薬剤に対する反応を明らかにした点で医学上価値ある研究と認める。

平成 27 年 9 月 17 日

審査委員 教授 高 山 浩 一 ㊞

審査委員 教授 伊 藤 義 人 ㊞

審査委員 教授 田 尻 達 郎 ㊞