

氏 名 新 開 規 弘
 学位の種類 博士 (農 学)
 学位記番号 論農博第 2497 号
 学位授与の日付 平成 15 年 11 月 25 日
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当
 学位論文題目 Multiple Effects of Formoterol on Premature Delivery in the Mouse and Rat
 (マウス及びラット早産に対するホルモテロールの複合的効果)

論文調査委員 (主査) 教授 宮本 元 教授 今井 裕 教授 矢野 秀雄

論 文 内 容 の 要 旨

早産の発症原因は、細菌感染、子宮異常、羊水過多など様々であり、原因が不明なケースも少なくない。これらの因子は、子宮の過剰収縮及び子宮頸管部の熟化を誘発することで早産を引き起こす。現在、日本において、早産治療薬として主に塩酸リトドリン (β_2 -アドレナリン受容体刺激薬) が使用されているが、塩酸リトドリンによる出産遅延作用の持続は48時間程度である。これに対し、同様な β_2 -アドレナリン受容体刺激薬であるフマル酸ホルモテロール (ホルモテロール) は、喘息における気管支拡張薬として開発された薬剤であり、強力な気管支平滑筋弛緩作用並びにその持続性が確認されている。

本研究は、ホルモテロールの早産制御機構を妊娠ラット及びマウスにより解析したものであり、その結果は以下のように要約される。

第一章では、緒言として早産の病態、発症原因並びに現在の治療薬に関して解説した。

第二章では、ホルモテロールのラット及びマウス子宮筋に対する弛緩作用を解析し、塩酸リトドリンと比較することで、本薬物の早産に対する効力を証明することを試みた。ホルモテロールは、ラット子宮筋細胞膜に存在する β_2 -アドレナリン受容体に対し、塩酸リトドリンの100倍以上の親和性で結合することを明らかにした。また、本薬物は、ラット及びマウス摘出子宮筋を塩酸リトドリンの約 1/1000 の濃度で著しく弛緩させること、静脈内投与した本薬物は、心拍数を増加させることなく、ラット子宮筋を弛緩させること、更には、本薬物を経口投与した際に生じた子宮弛緩作用は、塩酸リトドリンよりも長時間持続することを明らかにした。

第三章では、妊娠ラットの両側卵巣を摘出し、17 β -エストラジオールを処置する系 (OVAモデル) と、妊娠マウスに大腸菌由来物質であるリポポリサッカライド (LPS) を処置する系 (LPSモデル) の、2つの系で誘発される早産モデル動物の作製並びに、これらモデル動物における早産誘発機構の解明を試みた。OVAモデルでは、羊水中のプロゲステロン量の減少に関連したホルモンバランスの異常により、早産が誘発されることを見いだした。これに対し、LPSモデルでは、炎症性サイトカインである IL-6 量の増加に関連した免疫異常により、早産が誘発されることを明らかにした。

第四章では、作製したOVAモデルに対するホルモテロールの早産制御機構を明らかにすることを試みた。本薬物をOVAラットに持続注入することで、早産の誘発が著しく抑制された。この時、羊水中プロゲステロン量の減少、エストラジオール/プロゲステロン濃度比の増加並びにプロスタグランジンF2 α 量の増加も、同様に本薬物により抑制されており、これら早産誘発物質に対する制御が、本薬物の早産抑制作用の一機構となっていることを見いだした。

第五章では、作製したLPSモデルに対するホルモテロールの早産制御機構を明らかにすることを試みた。本薬物をLPS処置マウスに持続注入することで、早産の誘発並びに子宮頸管部の熟化が著しく抑制された。本薬物は、LPS処置マウスで発現する羊水中の IL-1 α 、IL-6 及びプロスタグランジンF2 α 量の増加も抑制したが、炎症性サイトカイン抑制因子として知られる IL-10 の増加に対しては、影響を及ぼさないことを見出した。これらの結果より、ホルモテロールは、炎症性サイトカインの分泌抑制を介した早産制御機構を有していることを明らかにした。

第六章では、考察としてホルモテロールの早産制御機構を図示し、本薬物が強力な子宮弛緩作用を有し、ホルモンバランスの調節機構及び炎症性サイトカインの産生制御機構を介して早産を抑制することを考察した。

論文審査の結果の要旨

現在、日本では早産治療のために、主に塩酸リトドリン (β_2 -アドレナリン受容体刺激薬) が使用されているが、塩酸リトドリンによる早産遅延作用の持続は48時間程度であり、薬剤による医療満足度が極めて低い。これは、薬剤による子宮弛緩作用の効力及び持続性の不足が一因となっている。

本論文は、 β_2 -アドレナリン受容体刺激薬であるフマル酸ホルモテロール (ホルモテロール) の早産治療薬としての可能性を、動物実験により解析した一連の研究をまとめたものである。評価できる主な成果は以下のとおりである。

1. ホルモテロールを妊娠マウス及びラットに処置することにより、強力な子宮弛緩作用が発現することを明らかにしている。これまでホルモテロールの子宮弛緩作用を解析した報告はなく、また、本研究においては、ホルモテロールが子宮弛緩作用の持続性面並びに心拍数増加のような副作用発現に対する安全性面でも、塩酸リトドリンよりも優れていることを証明している。

2. ラットの両側卵巣を摘出する系と、マウスにリポポリサッカライド (LPS) を処置する系の、2つの簡便な早産誘発モデルを作製した。卵巣を摘出する系では、プロゲステロンの分泌低下によるホルモンバランスの異常によって、早産に至らせることを証明している。一方、LPSを処置する系では、IL-6の産生増加による免疫系異常によって、早産に至らせることを明らかにしている。早産の発症原因は様々であり、異なった機構を介して誘発される早産誘発モデルの構築は、より広範な原因に基づいて発症した早産に対する薬物治療効果を、解析できるようにしている。

3. ホルモテロールの持続注入は、卵巣摘出ラットにおける早産誘導、羊水中エストラジオール／プロゲステロン濃度比の増加、及びプロスタグランジンF2 α 量の増加を抑制することを明らかにしている。これまでホルモテロールは、直接的平滑筋弛緩作用が主な作用機構と考えられてきたが、本研究ではホルモテロールが、ホルモン分泌制御による早産抑制機構を有することを明らかにしている。

4. ホルモテロールの持続注入は、LPS処置によるマウス早産を抑制し、IL-1 α 、IL-6及びプロスタグランジンF2 α の産生を減少させるが、炎症性サイトカイン抑制因子であるIL-10に対しては影響を及ぼさないことを明らかにした。本研究では、菌感染等の免疫異常によって誘発される早産に対して、ホルモテロールが免疫異常を修復することで早産を抑制することを、新たに明らかにしている。

以上のように、本論文は、ホルモテロールの早産制御機構をマウス及びラットにおいて明らかにしたものであり、生体機構学、実験動物学及び免疫学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士 (農学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成15年8月26日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士 (農学) の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。