

氏名(本籍)	岩崎聖雄(岐阜県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第553号
学位授与日付	平成15年10月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	TNF-α contributes to the development of allergic rhinitis in mice
審査委員	(主査) 教授 伊藤 八次 (副査) 教授 近藤 直実 教授 清島 満

論文内容の要旨

(目的)

アレルギー性鼻炎はI型アレルギーの代表的疾患であり、IgE抗体産生と好酸球の活性化に特徴づけられる。また近年Th2-typeサイトカインの発現増強も報告されている。今回、炎症の急性期において産生され、それ自身ならびに他のサイトカインの産生を誘導し、多彩な炎症反応を惹起するキーマデュータのサイトカインTNF- α がこれらのアレルギー性炎症に重要な因子の発現にどのように関与し、結果としてアレルギー性鼻炎にどのように影響するのか検討した。

(方法)

StrainがC57BL6/JであるTNF- $\alpha^{-/-}$ マウスとアレルギーモデル作成に適当なstrainであるbalb/cマウスと異種交配を行った。近交交配を重ねることにより、balb/cに近いTNF- $\alpha^{-/-}$ マウスと最終的にTNF- $\alpha^{-/-}$ マウスと比較検討するのに必要なコントロールとしてのTNF- $\alpha^{+/+}$ マウスをそれぞれ第2世代まで作製した。マウス鼻炎モデルは4週齢のTNF- $\alpha^{-/-}$ マウスとTNF- $\alpha^{+/+}$ マウスに、卵白アルブミン(OVA) 1 μ g, アルミニウムアジュバント(Alum) 100 μ gの腹腔内投与を第1日目と5日目, 21日目に行い, 28日目からはOVA 400 μ gを7日間連日点鼻を行い作製した。検討項目は1) OVA最終点鼻後10分間の鼻症状の出現(くしゃみ, 鼻掻き), 2) ELISA法による血清総IgE, OVA-特異的IgE値の測定, 3) real time PCRにて鼻粘膜におけるmRNAレベルでのTh2-type サイトカイン, ケモカインの発現, 4) real time PCRにて鼻粘膜におけるmRNAレベルでの接着分子の発現, 5) Gimsa染色による病理切片中の鼻中隔粘膜に浸潤する好酸球数とした。

(結果)

- 1) TNF- $\alpha^{-/-}$ マウスはTNF- $\alpha^{+/+}$ マウスと比較して鼻症状(くしゃみ, 鼻掻き)が有意に抑えられた。
- 2) TNF- $\alpha^{-/-}$ マウスはTNF- $\alpha^{+/+}$ マウスと比較してOVA-特異的IgE値が有意に抑えられた。総IgE値には差を認めなかった。
- 3) TNF- $\alpha^{-/-}$ マウスはTNF- $\alpha^{+/+}$ マウスと比較して鼻中隔粘膜におけるサイトカインIL-4, IL-10, EotaxinのmRNAレベルでの発現が有意に抑えられた。
- 4) TNF- $\alpha^{-/-}$ マウスはTNF- $\alpha^{+/+}$ マウスと比較して鼻中隔粘膜における接着分子ELAM-1, VCAM-1のmRNAレベルでの発現が有意に抑えられた。なお接着分子の発現はタンパクレベルにおいてウエスタンブロット法で確認したがmRNAレベルと同様の結果であった。

5) TNF- $\alpha^{-/-}$ マウスはTNF- $\alpha^{+/+}$ マウスと比較して鼻中隔粘膜に浸潤する好酸球数が有意に抑えられた。

(結論)

マウスモデルにおいてTNF- α がアレルギー性鼻炎に及ぼす影響を調べた結果、TNF- α がアレルギー性鼻炎の発症、進展過程に深く関与している事が示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者 岩崎聖雄は、TNF- $\alpha^{-/-}$ マウスとTNF- $\alpha^{+/+}$ マウスを比較検討することでTNF- α がアレルギー性鼻炎の発症、進展過程において重要な因子である抗原特異的IgE, Th2-type サイトカイン, ケモカインの産生, 接着分子の発現に関与していることを証明した。このことはアレルギー性鼻炎の発症, 進展過程のメカニズムの解明, さらには治療法の進歩に少なからず寄与するものと認められる。

[主論文公表誌]

TNF- α contributes to the development of allergic rhinitis in mice.

Journal of Allergy and Clinical Immunology. 112, 134-140 (2003).