



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

新規スギ花粉症モデル作製と病態形成におけるプロスタグランジンD₂の意義に関する薬理学的研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2016-10-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中野, 祥行 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/55520

学位論文全文に代わる要約

Extended Summary in Lieu of the Full Text of a Doctoral Thesis

氏名： 中野 祥行
Full Name

学位論文題目： 新規スギ花粉症モデル作製と病態形成におけるプロスタグランジン
Thesis Title D_2 の意義に関する薬理学的研究

学位論文要約：
Summary of Thesis

アレルギー性鼻炎は、くしゃみ、鼻汁ならびに鼻閉を主症状とする疾患である。なかでもスギ花粉症患者数は増加の一途を辿っており、生活の質が著しく低下することから大きな社会問題となっている。また、近年本邦で行われた医薬品に関する意識調査では、スギ花粉症治療薬は認知症、インフルエンザ、がんおよび糖尿病に次いで新薬が求められている疾患とされ、治療に対するアンメットメディカルニーズが存在すると考えられている。そこで本研究では、スギ花粉症に対する新規治療標的の探索ならびに治療薬の創製を目的とし、まず、ヒトの臨床病態を模倣したスギ花粉症動物モデルの作製を企図した。既報のスギ花粉症モデルは、スギ花粉に含まれる主要なアレルゲンである *Cryptomeria japonica* 1 (Cry j 1) や Cry j 2 を用いて作製する方法や、水酸化アルミニウムゲル等のアジュバントを使って全身的に感作を実施する方法が一般的である。しかし、スギ花粉抗原の中には Cry j 1 や Cry j 2 以外にも多数のアレルゲンが含まれていること、ヒトのスギ花粉症の発症は経鼻的な花粉曝露によって発症し症状を誘発することから、既報のモデルはヒトの病態を模倣しているとは言い難い。そこで、既報のモデルとは異なる手法でスギ花粉症モデルを作製した。すなわち、雌性 BALB/c マウスにスギ花粉粗抽出物のみを約1ヶ月に渡って経鼻的に投与し、アジュバントを使用することなくスギ花粉症モデルを作製した。本モデルでは、くしゃみ回数の増加、血清中 total IgE 値の上昇、鼻腔洗浄液および鼻粘膜中の好酸球数の増加が認められた。さらに、所属リンパ節中のリンパ球を抗原再刺激することで Th2 型サイトカイン産生の亢進が認められた。そこで、本モデルを用いて既存の対症療法薬である抗ヒスタミン薬および点鼻ステロイド薬の薬効評価を検討した。その結果、抗ヒスタミン薬の最終抗原曝露前の単回経口投与は、抗原反復曝露によるくしゃみ回数の増加を有意に抑制したが、点鼻ステロイド薬の単回投与は影響を及ぼさなかった。以上のように、本モデルで認められる症状や病態ならびに既存薬への反応性はいずれもアレルギー性鼻炎患者と類似していることから、本病態モデルは薬理的な解析および免疫学的な解析において有用な動物モデルであることが示唆された。

次いで、抗原曝露によるくしゃみ回数の増加に対するプロスタグランジン (PG) D_2 の意義について検討した。PG D_2 は肥満細胞から産生されるケミカルメディエーターの1つであり、これまでに様々な実験的アレルギーモデルおよびヒトのアレルギー性疾患の症状発現あるいは病態形成との関連性が報告されている。そこで、PG D_2 受容体拮抗薬の本モデルに及ぼす影響を検討した。その結果、PG D_2 受容体の1種である DP $_1$ 受容体拮抗薬は最終抗原曝露前の単回投与により抗原曝露によるくしゃみ回数の増加を用量依存的かつ有意に抑制した。一方、PG D_2 の異なる受容体である chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells (CRTH2) 受容体拮抗薬は影響を及ぼさなかった。さらに、最終抗原曝露時に抗原の代わりに PG D_2 受容体作動薬の点鼻投与の影響を検討したところ、DP $_1$ 受容体作動薬である BW245C はくしゃみ回数を有意に増加させたが、CRTH2 受容体作動薬である DK-PG D_2 は影響を及ぼさなかった。一般に化合物の薬理作用については非特異的な作用も否定できないため、最後に DP $_1$ 受容体欠損マウスを用いて DP $_1$ 受容体の本モデルにおける役割を検討した。その結果、DP $_1$ 受容体欠損マウスでは野生型マウスで見られた抗原曝露によるくしゃみは誘発されなかった。以上の結果から、スギ花粉症におけるくしゃみに対して、DP $_1$ 拮抗薬は有用である可能性が示唆された。

以上、本研究ではマウス新規スギ花粉症モデルを作製し、DP $_1$ 受容体拮抗薬が新規鼻炎治療薬として有用であることが示唆された。