



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

氏名（本籍）	中野 祥行（香川県）
学位の種類	博士（薬科学）
学位授与番号	甲第 32 号
学位授与日付	平成 28 年 9 月 30 日
専攻	医療情報学専攻
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 D ₂ の意義に関する薬理学的研究 (Involvement of prostaglandin D ₂ in the development of Japanese Cedar pollinosis: a pharmacological study by a novel mouse model)
学位論文審査委員	(主査) 教授 丹 羽 雅 之 (副査) 教授 上 田 浩 (副査) 准 教授 寺 田 知 新 (副査) 准 教授 田 中 宏 幸

論文内容の要旨

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学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) D₂ の意義について検

討した。PGD₂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、PGD₂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、PGD₂受容体の1種であるDP₁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、PGD₂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PGD₂受容体作動薬の点鼻投与の影響を検討したところ、DP₁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-PGD₂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DP₁受容体欠損マウスを用いてDP₁受容体の本モデルにおける役割を検討した。その結果、DP₁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、DP₁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、DP₁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。

論文審査結果の要旨

本論文は、スギ花粉症の新規マウスモデルを作製し、症状誘発におけるプロスタグランジン (PG) D₂の意義を明らかにした成果をまとめたものである。

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り、なかでもスギ花粉症患者数は増加の一途を辿っている。また、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。そこで申請者らは、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。すなわち、既報のモデルとは異なり、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。その結果、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などが認められた。また、種々の検討の結果、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、申請者は抗原曝露によるくしゃみ回数の増加に対するPGD₂の意義について検討した。その結果、PGD₂受容体の1種であるDP₁受容体拮抗薬は抗原曝露によるくしゃみ回数の増加を有意に抑制した。一方、PGD₂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PGD₂受容体作動薬の点鼻投与の影響を検討したところ、DP₁受容体作動薬はくしゃみ回数を有意に増加させたが、CRTH2受容体作動薬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DP₁受容体欠損マウスを用いてDP₁受容体の本モデルにおける役割を検討した。その結果、DP₁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ことから、上述の薬効評価の結果が支持される普遍性のある成績が示されている。

以上のように、本論文ではマウス新規スギ花粉症モデルを作製し、DP₁受容体拮抗薬の薬効評価を行ったところ、既存薬に比し顕著な有効性を明らかにしている。これらの知見はアレルギー性鼻炎の治療戦略に有用な示唆を与えるものであり、博士論文として価値あるものと判定した。

最終試験結果の要旨

中野氏の学位論文の主要部分は審査付き論文として公表済みの一編の論文に基づくものであり、本論文が学位論文として完成された内容であることを確認した。

また、公聴会において、学位論文の内容に関する事項、すなわち、花粉症における疫学、現状の問題点、新規花粉症モデルの確立、薬効評価モデルとしての意義、プロスタグランジン D₂受容体DPに対する拮抗薬の影響、さらに今後の研究の方向性や将来性などに関して諮問を行った。申請者からは十分な内容の回答が得られたので、博士（薬科学）の学位に適するものと判断し、最終試験に合格したと判定した。

論文リスト

1. Yoshiyuki Nakano, Yujiro Kidani, Kumiko Goto, Shingo Furue, Yasuhiko Tomita, Naoki Inagaki, Hiroyuki Tanaka, and Michitaka Shichijo. Role of Prostaglandin D₂ and DP1 Receptor on Japanese Cedar Pollen-Induced Allergic Rhinitis in Mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 357:258-263, 2016. 【Impact Factor: 3.972】