

学位論文の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏名	かとう ゆきのり 加藤 幸宣
学位論文題目	Nasal Sensitization with Ragweed Pollen Induces Local-Allergic-Rhinitis-Like Symptoms in Mice (マウスにおけるブタクサ花粉の連続的経鼻感作は Local-Allergic-Rhinitis 様の病態を誘導する)		
<p>【研究の目的】近年 Local-Allergic-rhinitis (LAR) と呼ばれる、新たなアレルギー性鼻炎の概念が提唱された。LAR は抗原特異的な鼻炎症状を認めるが、血清特異的 IgE は陰性であり、局所にのみ IgE が陽性となる。血清特異的 IgE 陽性である従来のアレルギー性鼻炎や、血清と局所共に IgE 陰性である非アレルギー性鼻炎と区別され、注目されている。しかし、LAR の病態に関してはあまり解明されていない。</p> <p>従来のアレルギー性鼻炎モデルマウスを用いた研究では、抗原を腹腔内投与することで全身的な感作を成立させ、その後同抗原を経鼻投与し、様々な病態の解析を行うといった方法が用いられてきた。このモデルは、元々アトピー体質を持つ個人におけるアレルギー性鼻炎への移行が対象となる。</p> <p>本研究では、マウスに前感作を行わずに直接経鼻投与を行うことで、元々アトピー体質を持たない個人におけるアレルギー性鼻炎の発症機序を検討するとともに、このマウスがヒト LAR と似た病態を示すため、LAR の病態についても検討を行った。</p> <p>【方法】マウスに腹腔内投与による前感作を行わずにブタクサ花粉を経鼻的に連続投与を行った。ELISA による血清 IgE の検討、PCR を用いた鼻組織や頸部リンパ節における局所 IgE の産生、組織学的染色やフローサイトメトリーを用いて鼻粘膜への好酸球浸潤を解析した。更に遺伝子組み換えマウスを用いて、IgE の関与、自然免疫と獲得免疫の関連性を検討した。</p> <p>【結果】抗原の腹腔内投与による前感作を行わずに、直接、ナイーブマウスにブタクサ花粉の経鼻投与を行うと、点鼻開始後 7 日目までにくしゃみ回数の増加、鼻や頸部リンパ節への Th2 細胞の集積、鼻粘膜への好酸球浸潤を認めた。この時点において、血清 IgE の上昇は認めず、局所 IgE の産生を認めた。これはヒト LAR と似た兆候を示していると考えられた。3 週間連続的に経鼻感作を行うと、全身性のアレルギー性鼻炎を発症し、更に抗原を肺に投与すると気管支喘息様の肺炎症が生じた。<i>Fcεr1a</i>^{-/-}マウスでは、野生型マウスに比べて明らかなくしゃみ回数の低下を認めたが、Th2 細胞の集積、好酸球浸潤に関しては変化を認めなかった。また、<i>Rag2</i>^{-/-}マウスではくしゃみ回数、好酸球浸潤ともに野生型マウスに比べて著大な低下を認めた。</p> <p>【考察】本研究により、我々は以下の発見を見出した。まず、ブタクサ抗原の連続的経鼻感作はヒト LAR と似た兆候を示した。第 2 に更なる経鼻投与は全身性のアレルギー性鼻炎へと発展した。第 3 に局所への Th2 細胞の集積が最も初期に認められる兆候であつ</p>			

た。第4に肥満細胞や好塩基球のIgEを介した活性化はくしゃみの誘導に必須であるが、好酸球浸潤との関連性は認めなかった。第5に獲得免疫がこの病態に重要な役割を果たしていた。

ブタクサ花粉の経鼻投与はくしゃみ回数の上昇、好酸球浸潤、局所IgEの上昇を認めしたが、血清IgEは陰性であった。これはヒトLARと類似しており、元々アトピー体質を持たない個人における抗原の経鼻感作はLARを誘導しうることを示唆された。今回我々が作成したモデルマウスはLARの病態解明に有用であると考えられた。本研究において3週間経鼻感作を行ったマウスは血清特異的IgEの上昇を認め、全身性アレルギー性鼻炎へと発展した。ヒトLARがアレルギー性鼻炎に発展するかに関しては現在、議論が分かれている段階であり、今後更に幅広く、長期的な観察が必要と思われる。

肥満細胞や好塩基球の抗原特異的IgEのクロスリンクにより放出されるヒスタミンは鼻炎症状の誘発に必須の役割を果たしていた。特に局所IgEがLARの即時相において重要であり、局所IgEのブロックが鼻炎症状改善に有用であることが示唆された。一方で、IgEシグナリング非存在下においても、Th2細胞の活性化、好酸球浸潤は十分認められた。B細胞やIgEよりもむしろ、活性化Th2細胞が好酸球浸潤において重要な役割を果たしていると考えられた。

Rag2^{-/-}マウスではくしゃみ回数、好酸球浸潤ともに著大な低下を認めた。近年、IL-25やIL-33に反応してIL-5やIL-13を産生するILC2sが、獲得免疫の存在しない状態において、アレルギー性気道炎症の中心的な役割を担う存在として注目されている。我々はナイーブマウスの鼻にILC2sが存在することを同定した。しかし、ブタクサ抗原の経鼻感作において、ILC2sと鼻炎症状、好酸球浸潤との関連性はあまり認められなかった。ILC2sは抗原非特異的にTh2型炎症を誘導するため、抗原を介さない非アレルギー性鼻炎において重要な役割を果たすかもしれない。今後、ILC2sと鼻炎に関する更なる検討が必要である。LARにおいては獲得免疫、特にTh2細胞が重要であり、病態形成の中心的な役割を果たすと考えられる。

【結論】我々は前感作を行わず、マウスに直接抗原の経鼻投与を連続的に行うことで、従来のものとは全く異なる新規のアレルギー性鼻炎モデルマウスを作製した。このモデルマウスではヒトLARと非常によく似た兆候を示した。局所へのTh2細胞の集積が最も初期に認められ、Th2細胞が病態形成の中心的な役割を果たす。Th2細胞を基点としたアプローチがLARの診断と治療において非常に重要である。

備考 1 ※印の欄は、記入しないこと。

2 学位論文の要旨は、和文により研究の目的、方法、結果、考察、結論等の順に記載し、2,000字程度でタイプ等で印字すること。

3 図表は、挿入しないこと。