

審査の結果の要旨

氏名 中西 わか子

本研究はアレルギー性鼻炎の主抗原であるダニ抗原による鼻炎の病態メカニズムを解明するために、新たなダニアレルギー性鼻炎マウスモデルを作成し、上皮細胞由来の新規サイトカイン (IL-33、IL-25、TSLP) の役割を遺伝子改変マウスを用いて検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 新規ダニアレルギー性鼻炎マウスモデルの確立

コナヒョウヒダニ抽出液を作成し、野生型マウスに週 3 回、合計 12 回点鼻投与を行うことにより、くしゃみ回数の増加、血清総 IgE 値、ダニ特異的 IgG1 値の上昇、鼻粘膜の好酸球数の増加を認めた。このことから抗原とアジュバントの混合物を腹腔注射することにより感作を成立させ、その後炎症を誘導するといった従来の方法とは異なる、新たな、ヒトアレルギー性鼻炎の病態により近いマウスモデルが確立できたと考えられた。

2. IL-33 のダニアレルギー性鼻炎病態における役割

野生型マウスにダニアレルギー性鼻炎を誘導すると、野生型マウスの鼻粘膜上皮核に恒常的に発現している IL-33 が消失していることが免疫染色にて確認できた。IL-33 欠損マウスにダニアレルギー性鼻炎を誘導すると野生型マウスと比較し、有意に鼻粘膜好酸球数と杯細胞数が抑制された。また、ダニアレルギー性鼻炎を誘導した IL-33 欠損マウスの頸部リンパ節細胞とダニ抗原を共培養すると、野生型マウスと比較し、IL-5 の分泌抑制がみられた。しかしながら、くしゃみ症状、血清総 IgE 値、血清ダニ特異的 IgG1 値の抑制はみられなかった。野生型マウスに放射線照射後、IL-33 欠損マウスの骨髄細胞を移植し、骨髄細胞由来の免疫細胞を入れ替えた後、同様にダニアレルギー性鼻炎を誘導しても、鼻粘膜好酸球数は抑制されなかった。したがって、骨髄細胞由来の細胞以外が産生する IL-33 が IL-5 の産生を介しての鼻粘膜の好酸球炎症、杯細胞の増加に関与していることが示された。

3. IL-25, TSLP のダニアレルギー性鼻炎病態における役割

野生型マウスにダニアレルギー性鼻炎を誘導すると、鼻粘膜上皮細胞質に IL-25 が発現していることが免疫染色で確認できた。またマウス鼻粘膜上皮様培養細胞とダニ抗原との共培養で TSLP が分泌されることが確認できた。以上より IL-25 と TSLP のダニアレルギー性鼻炎の病態への関与が示唆されたが、IL-25 欠損マウス、TSLP レセプター欠損マウスに同様にダニアレルギー性鼻炎を誘導しても、野生型マウスと比べて、鼻粘膜好酸球数、杯細胞数、くしゃみ回数、血清 IgE 値、血清ダニ特異的 IgG1 値、頸部リンパ節のダニ特異的

Th2 応答、すべて差がみられなかった。以上からダニアレルギー性鼻炎における IL-25, TSLP の病態への関与は低いと思われた。

以上、本論文はダニ抗原によるアレルギー性鼻炎病態において、アレルギー性炎症を増強すると考えられている上皮系細胞由来のサイトカインである IL-33、IL-25、TSLP のうち IL-33 が鼻粘膜の好酸球性炎症と杯細胞の増加に関与していることが示された。本研究結果は既知の鶏卵白アルブミンを用いた喘息マウスモデルと結果が一部異なり、アレルギー炎症であっても、抗原の種類や免疫方法、アジュバントの有無により病態に関与する因子が異なる可能性を示しており、今後の治療戦略に貢献をなすことが期待され、学位の授与に値するものと考えられる。