

論文の内容の要旨

論文題目 An Analysis of the Relationship Between Systemic Sensitization to an Allergen and Development of Airway Hyperreactivity and Inflammation

和 訳 抗原感作と気道過敏性獲得ならびに気道炎症成立との関係に関する実験的考察

指導教官 山本一彦 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成10年4月入学

医学博士課程

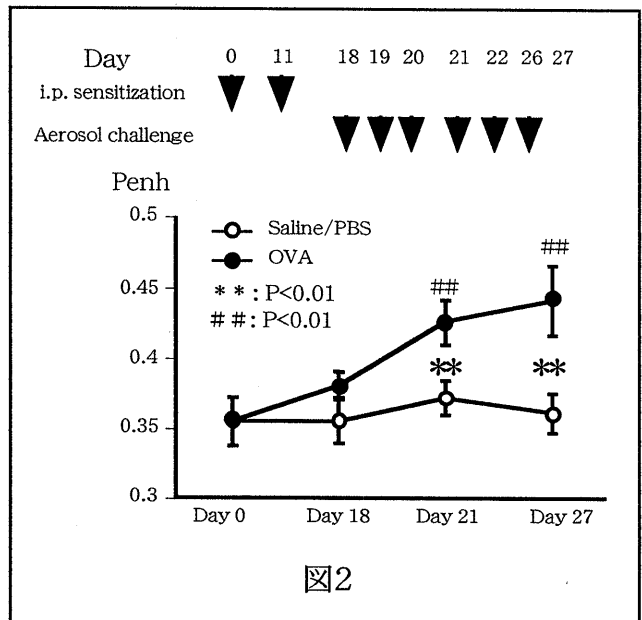
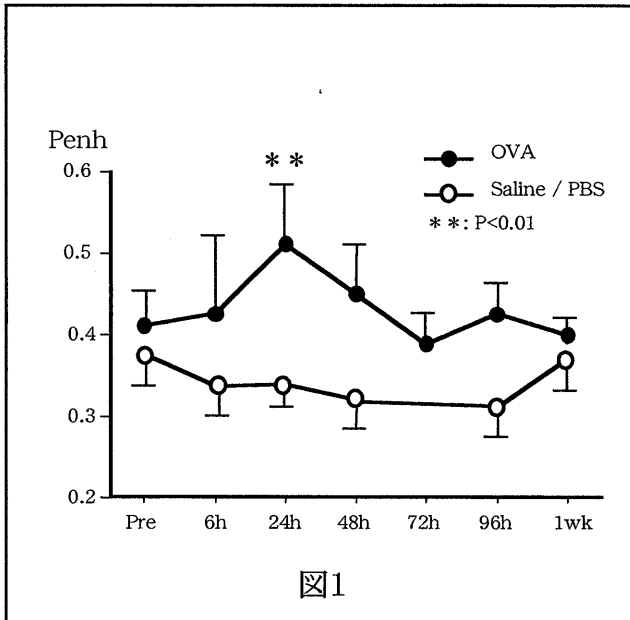
内科学専攻

氏名 黨 康夫 Yasuo TO M.D.

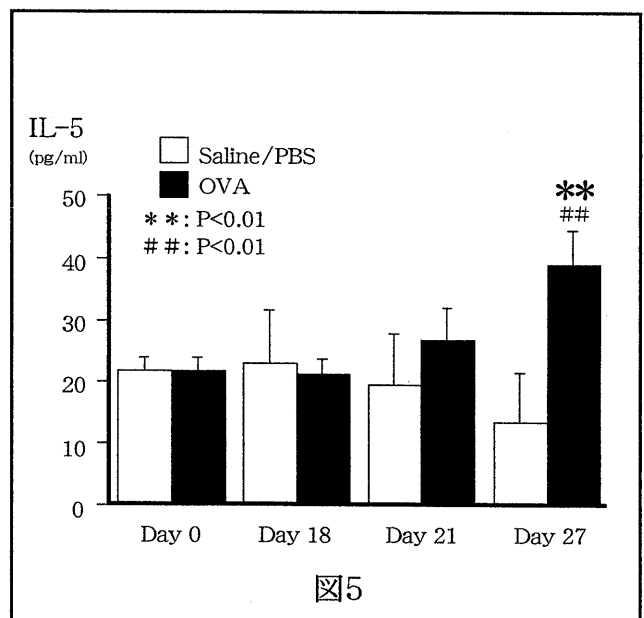
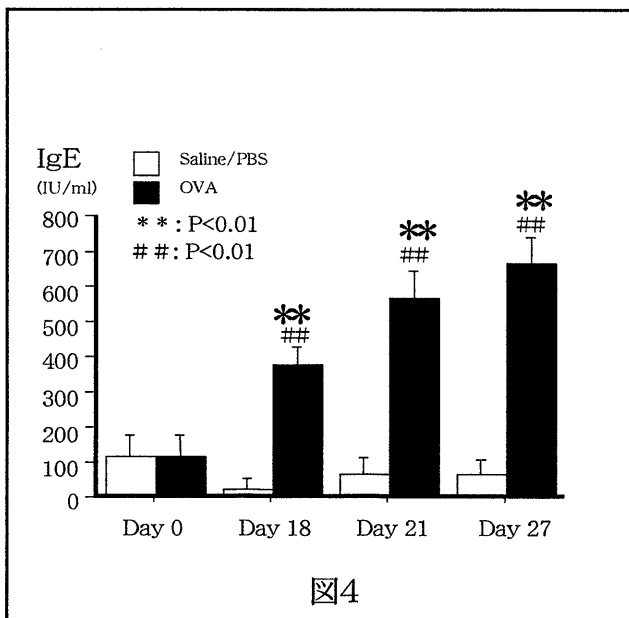
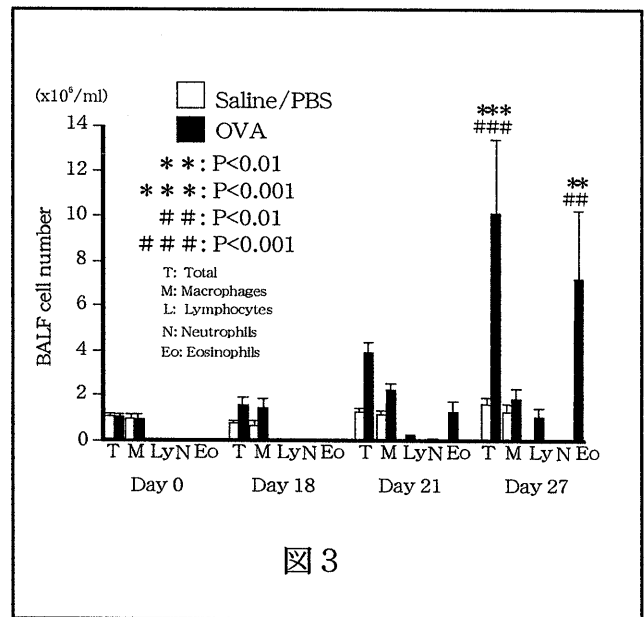
要 旨

実験的マウス喘息モデルにおいて、気道炎症と気道過敏性は、抗原の全身感作及び気道への抗原吸入によりもたらされる。今回我々は、抗原特異的全身感作により、気道炎症の存在なしに気道過敏性を亢進させる可能性を明らかにした。

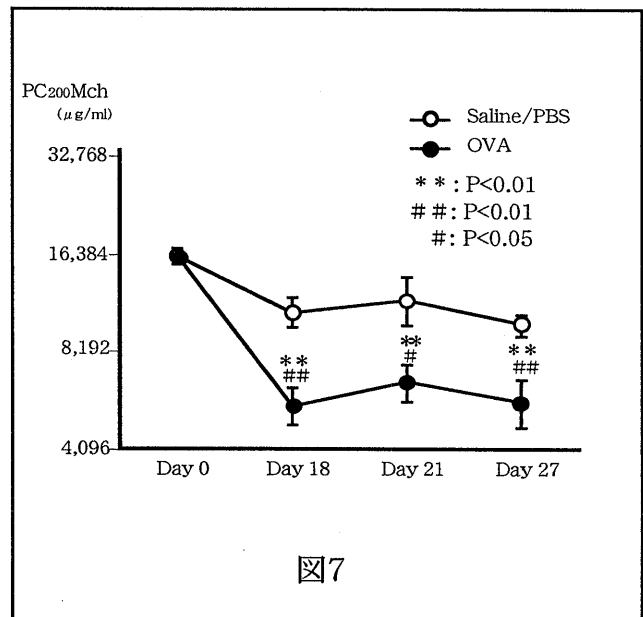
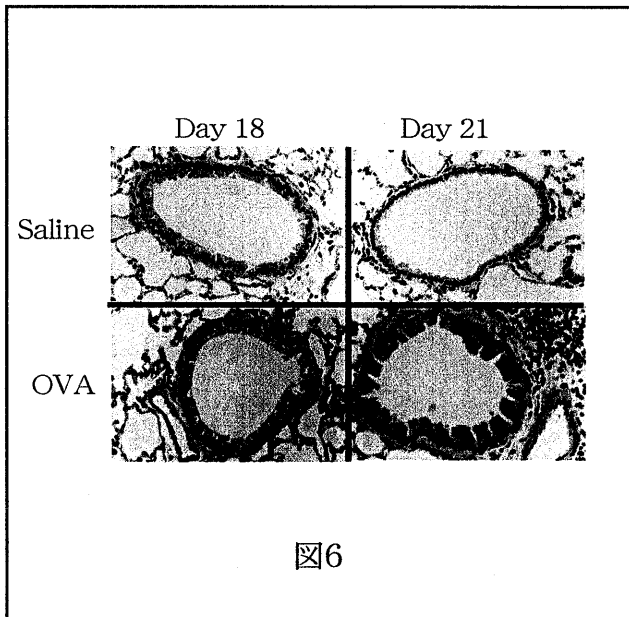
雄BALB/cマウスを卵白アルブミン腹腔内注射にて全身感作し、さらに気道への抗原吸入によって気道炎症を惹起した。そのうえで、気道過敏性の測定、気道炎症に関する各種の指標を測定した。その結果、卵白アルブミン感作群（以下OVA群）において、非侵襲的気道抵抗測定法による気道抵抗(Penh)は、全身感作から吸入惹起への時間的経過に沿って徐々に上昇し、また、吸入惹起後24時間にそのピークを示した（図1、図2）。



気管支肺胞洗浄液(BAL液)中好酸球数、血清IgE値およびインターロイキン5(IL-5)濃度も同様な経過を示した(図3、図4、図5)。

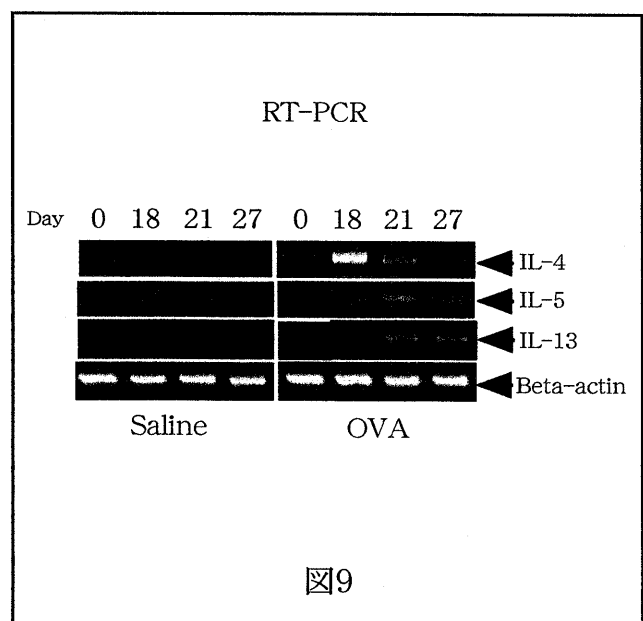
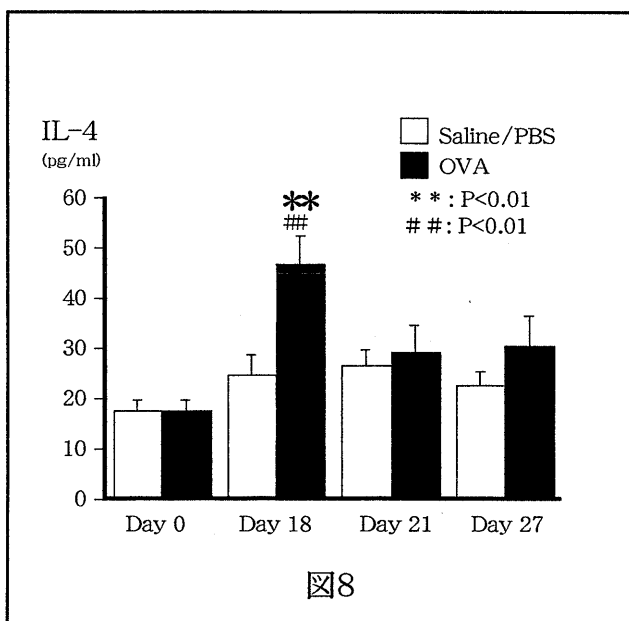


これに対して、メサコリン吸入による気道過敏性テストでは、全身感作のみで、吸入惹起を行っていない時期に、病理学的気道炎症がほとんどみられないまま、気道過敏性の亢進が認められた（図6、図7）。



その時、BAL液中IL-4濃度及び肺のIL-4のmRNAが高値を呈していた（図8、図9）。

両者は、全身感作期をピークとして、以後吸入惹起に伴い低下した。



同時期に、抗IL-4抗体処理を行ったところ、この気道過敏性亢進は抑制された。加えて、IL-4ノックアウトマウスを用いた実験でも同様に、全身感作のみで吸入感作のない早期の気道過敏性は抑制された（図10）。

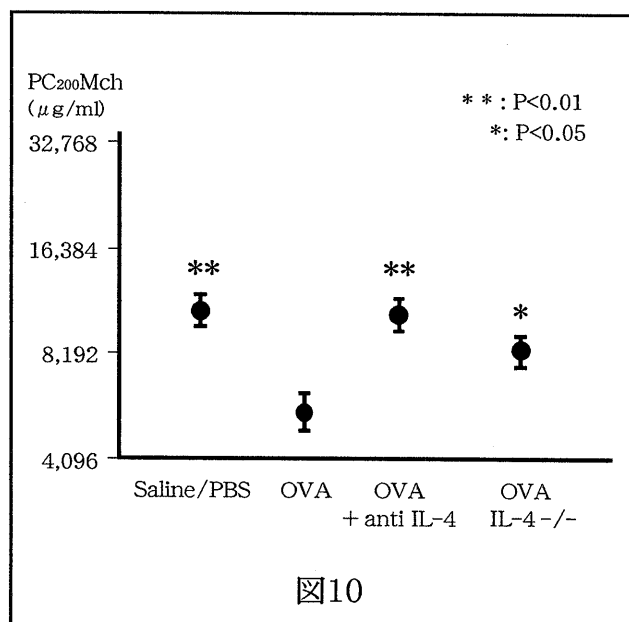


図10

以上の結果より、BALB/cマウスにおいて、全身感作のみで気道過敏性が生じ得ることと、その機序にはIL-4が重要な役割を果たしていることが示唆された。つづいて、IL-4を含めたTh2型免疫反応が、炎症前感作成立期の気道過敏性の成立に重要であることを確認するために、Th2サイトカインの特異的阻害剤であるトシル酸プラタストを用いて、気道過敏性の変化を検討した。その結果、気道過敏性は有意に抑制され、炎症前感作成立期の気道過敏性亢進に対して効果があることが確認された（図11）。

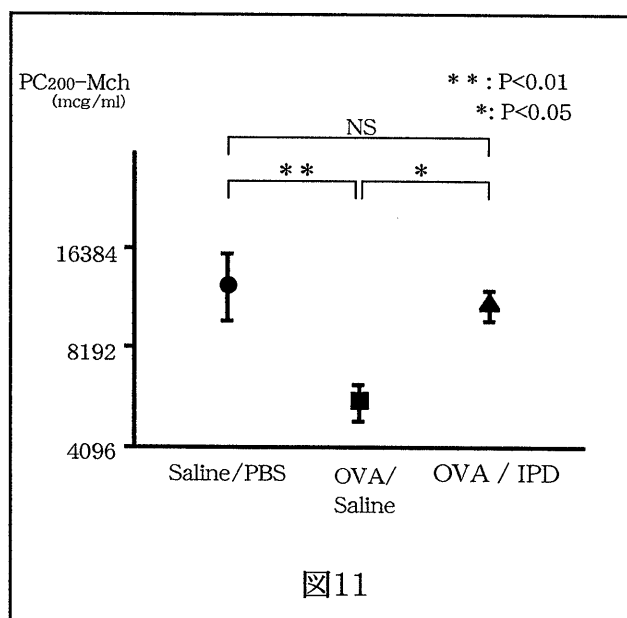


図11

もし、全身感作のみで吸入感作に暴露されていない状態で生じる、炎症前感作成立期の気道過敏性がヒトの小児で起きているとすれば、彼らの将来の気管支喘息発症を予防する点から、Th2優位状態を是正するという方法論に基づいた、新しい予防的治療の可能性があり得るものと考えられた。