

論文の内容の要旨

論文題目 マウスの鼻過敏性変化に対する非侵襲的他覚的評価法に関する研究
氏 名 中屋 宗雄

鼻過敏性は非特異的な経鼻刺激に対する反応であり、鼻過敏性亢進は鼻アレルギー、血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎などの鼻炎において認められる。鼻過敏性亢進の症状は主に、くしゃみ、鼻汁、鼻閉であるが、中でも鼻閉は鼻炎においてしばしば認められる重要な症状である。アレルギー性鼻炎の患者に対して抗原の吸入を行うと、鼻粘膜のうっ血と鼻汁の増加によって鼻閉が生じ、鼻呼吸が障害されることはよく知られたことである。そのため、ヒトにおいて鼻閉の程度を定量的に評価するために、鼻腔開存度を他覚的に測定する方法が研究し開発されてきた。これらの方法には、鼻腔通気度、音響鼻腔計測法があり、臨床の場で広く利用されている。

動物での鼻腔開存の変化を正確に評価することは、アレルギー性鼻炎に対する病態生理の研究や、アレルギー性鼻炎の治療前の鼻閉に対する評価において極めて重要である。過去の鼻腔開存に関する生理や病態生理に対しての動物実験では、小さな動物ではラット、モルモットを、大きな動物ではネコ、イヌを使用した研究が行われている。これらの研究には動的な手法と静的な手法があり、動的な手法には侵襲のある手技を用いるため、実験に用いた動物を犠牲にしなければならない。また、音響鼻腔計測法のような静的な手法では、動物に麻酔を使用し無意識下で測定するが、機械の性質上小さな動物で測定することは極めて困難である。一方、最近の動物実験では、技術の進歩からトランスジェニックマウス、ノックアウトマウスが容易に作成でき、これらのマウスを用いた研究が多くなり、アレルギー領域の基礎研究においてもマウスを用いた研究が主流である。しかしながら、今までにマウスにおける鼻腔内の開存の変化を生理学的に評価する研究は、測定の困難性

から動的な手法および静的な手法のいずれにおいてもなされていない。従って、今後の鼻アレルギーの研究を進展させるためには、マウスの鼻過敏性変化に対する他覚的評価法の確立が求められている。

最近、呼吸器科領域で使用されている enhanced pause (Penh) は肺機能の新しい指標として特に喘息モデルマウスに用いられおり、このパラメーターは上気道および下気道を含む気道過敏性を示すものである。しかし、喘息モデルマウスは下気道過敏性の亢進したモデルであるが、その作成プロセスにおいて上気道過敏性の亢進もおこっているために、Penh の値は喘息モデルマウスにおいて下気道過敏性のみならず、上気道過敏性亢進すなわち鼻過敏性亢進の程度に左右されうる。逆に、下気道過敏性の亢進していない鼻過敏性亢進モデルであれば、Penh は鼻過敏性亢進のみを反映する可能性がある。そのため、Penh によって鼻過敏性変化を他覚的に評価することができるのかを確かめるために本研究を行った。

まず、Penh を用いて鼻アレルギーモデルマウスの抗原特異的な鼻過敏性変化に対する他覚的評価法を確立するために、鼻アレルギーモデルマウスを作成し、Penh を使用し経時的なマウスの鼻過敏性変化を検討した。最初に、正常マウスに対してヒスタミン点鼻誘発による鼻過敏性亢進を Penh の変化として表すことが確認できた。また、鼻過敏性亢進をエピネフリン点鼻により抑制することも Penh 変化としてとらえることができた。そして、鼻アレルギーモデルマウスを作成し、その経時的な Penh 変化が、鼻アレルギー変化のパラメーターと同様な変化を示していることから、Penh は抗原特異的な鼻過敏性変化としてとらえることも示すことができた。さらに、鼻アレルギーモデルマウスに対しての抗原誘発反応も Penh 変化として示され、代表的な抗アレルギー作用を有する H1 拮抗薬・ステロイドの前処置によって、亢進した鼻過敏症が抑制されることも示された。鼻アレルギーモデルマウスの下気道抵抗値が上昇していないことと肺組織の炎症性変化が進んでいないことも確認し、今回のモデルでは、Penh は鼻過敏性変化の指標として示されることが強く示唆された。

次に、鼻アレルギーモデルマウスに対して反復抗原刺激を行ってリモデリングモデルを作成し、リモデリングと鼻過敏性変化について Penh を使用し検討した。鼻アレルギーモデルマウスに対して反復抗原刺激を行うことでリモデリングモデルを作成し、Penh を用いて鼻過敏性変化との関係を検討した。鼻アレルギーモデルマウスの鼻粘膜リモデリングの報告は過去にないが、本研究では、過去の喘息モデルの気管支粘膜同様に、抗原の反復投与期間の増大と共に、杯細胞の経時的な増加と粘膜上皮下の膠原線維の占める割合の経時的な増加を認め、鼻粘膜においても抗原の反復投与によってリモデリングが生じることを示した。そして、抗原の反復投与によって鼻過敏性は一時的に亢進するものの、抗原刺激 88 日目から、症状としての鼻過敏性低下を認めた。それらの変化は Penh の変化としても同様にとらえることができた。そして、鼻過敏性変化を他覚的に評価する方法として Penh は有効な方法であった。これらの結果は、喘息モデルでの報告から、リモデリングが生体の防御反応として生じている可能性は示唆されたものの、杯細胞の増加や、粘膜上皮下の膠原

線維の増加といったリモデリングによって鼻過敏性低下がおきた機序については全く不明であり、今後の更なる研究が必要であると考えられた。

最後に、抗アレルギー薬の鼻過敏性亢進に対する Penh による他覚的評価を検討するため、マウスにおけるヒスタミン H3 レセプター (H3) に関する研究から、Penh を用いて鼻アレルギーモデルマウスに対する鼻過敏性に対する薬剤の効果を検討した。我々はヒト鼻粘膜において免疫組織学的に H3 の存在を過去に報告していたが、マウス鼻粘膜における H3 の存在の報告は過去になかった。そこで、マウス鼻粘膜における H3-mRNA の存在を検討したが、その存在を確認することができた。そして、鼻アレルギーモデルマウスへの H3 刺激薬および拮抗薬の投与によって、鼻アレルギー反応が変化することから、H3 を介する鼻アレルギー反応への関与を示唆した。これらの反応は、皮膚への搔痒感に対する H3 を介する過去の報告と同様の反応であり、H3 は皮膚のみならず鼻粘膜にも同じような作用をきたす可能性が示唆された。さらに、H3 刺激薬は鼻アレルギー反応を抑制し、H1 拮抗薬との併用により作用の増強が示唆され、それらの反応は Penh の変化として表された。しかしながら、H3 と H1 の相互作用についての機序は全く不明であり、今後の更なる研究が必要と考えられた。

以上、本研究を通じ、Penh システムがマウスの鼻過敏性変化を他覚的に評価する方法として有用であることが明らかになった。Penh システムは、簡便で非侵襲的な手法であり、このシステムを鼻過敏性変化の他覚的な指標の一つとして用いることによって、今後の鼻アレルギー研究の更なる発展が期待できるものと考えている。