

## 審査の結果の要旨

氏名 中屋 宗雄

本研究は、マウスに対する鼻過敏性変化を他覚的に評価する方法について、はじめて検討したものである。最近の鼻アレルギーでの動物を用いた研究では、マウスを用いた研究がその汎用性から主流である。しかしながら、現在まで、測定方法の困難性から、マウスの鼻過敏性変化を他覚的に評価する有効な手法はなかった。そのため、今後の鼻アレルギー研究の発展のために、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た。enhanced pause (Penh)は、気流制限を表すパラメーターで肺機能の新しい指標として、喘息モデルマウスにおいて用いられてきた。しかしながら、最近の研究で、必ずしもPenhは下気道抵抗の指標とならないことが指摘されるようになった。この問題点の一つに、Penhは気流制限によって生じるチャンバー内の圧変化を表すマーカーであるため、下気道の変化のみならず上気道の変化によっても左右されることがあげられる。従って、下気道過敏性の亢進していない、鼻過敏性亢進だけをきたすモデルマウスに対しPenhを使用することによって、Penh変化を鼻過敏性変化としてとらえる可能性が推測される。本研究は、下記の結果により、Penhは鼻アレルギーモデルマウスにおける鼻過敏性変化の他覚的な評価方法として有用であることを明らかにしたものである。

1. 非感作マウスにおいて、ヒスタミン誘発鼻過敏性亢進がPenh変化として示された。
2. 鼻アレルギーモデルマウスの抗原感作・点鼻によって生じた経時的な鼻過敏性亢進がPenh変化として示された。
3. 本研究で作成した鼻アレルギーモデルマウスは下気道抵抗の上昇を認めず、Penh変化は鼻過敏性変化を反映することが示された。
4. 鼻アレルギーマウスへの抗原の反復投与によって、鼻粘膜において杯細胞の増生、粘膜上皮基底膜下の結合組織の増加といったリモデリングを認めた。そして、抗原の反復投与によって鼻過敏性変化は一時的に亢進するが、リモデリングの進行とともに、鼻過敏性は徐々に低下することが示された。これらの経時的な鼻過敏性変化に対する他覚的評価としてPenhは有用であることが示された。

5. マウス鼻粘膜に H3-mRNA の存在を確認し、H3 作動薬による鼻アレルギー反応の抑制作用が示され、H3 を介する鼻アレルギー反応の存在が示された。さらに、H3 作動薬のような、鼻アレルギーに対する未知なる薬剤の鼻過敏性に対する他覚的評価として Penh は有用であることが示された。

以上、本論文は Penh が鼻アレルギーモデル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を明らかにしたものである。遺伝子導入やノックアウトマウスの作成などの動物操作と非侵襲的な Penh を組み合わせて研究を行うことで、鼻アレルギーの病態生理の解明に役立つ可能性がある。さらに、Penh は鼻アレルギーの治療効果の評価に対して、非常に便利で役立つことが示された。このシステムは即時相の鼻過敏性変化だけでなく、今後遅発相のような他の鼻過敏性の研究にも役立つ可能性があると思われる。Penh 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を行う上で重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。