

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 川 上 綾 子

本研究はアレルギー疾患に対して現在行われている治療内容に関して、その理論的基盤を明確にすることを目的とし、薬物の好塩基球機能に対する解析および減感作療法中の血清中に存在する blocking 抗体の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 抗ヒスタミン薬オロパタジンを用いて好塩基球機能への影響を解析した結果、好塩基球脱顆粒および遊走能、好塩基球表面 FcεRI 発現量への変化は認めなかった。さらに、好塩基球アポトーシスへの影響を検討したところ、オロパタジン 100 μM 存在下にて促進作用を認めた。annexin V/PI 法とミトコンドリア膜電位検出法のいずれでもアポトーシス細胞の増加を確認した。オロパタジンと IL-3 の共存下では、IL-3 3 pM 以下の低濃度においてオロパタジンのアポトーシス誘導が認められたが、IL-3 の濃度を高めると、オロパタジンのアポトーシス誘導効果は不明瞭となった。
2. 気管支拡張薬テオフィリンの好塩基球生存への影響を解析した結果、好酸球同様にアポトーシス誘導が見られた。テオフィリンで誘導される好酸球アポトーシスにおいては、生存延長を来す主要サイトカインである IL-5 の低濃度存在下にてのみ誘導されることが既に知られているが、好塩基球においては、結果が異なり、IL-3 非存在下および 0.3 pM 存在下の両方において、テオフィリンにより有意にアポトーシス細胞の増加が見られた。好塩基球に対しアポトーシスを誘導するテオフィリンの濃度は 0.3～1 mM であり、臨床的に到達可能な範囲であった。
3. 減感作療法の前後の血清を用いて好塩基球感作能を比較検討した結果、両血清とも感作能は同等であり、血清中の IgE には大きな変化は生じていないと考えられた。減感作前後の血清存在下にてスギ抗原刺激を行うと、減感作後の血清存在下にてヒスタミン遊離の減弱がみられた。その一方で、スギ抗原以外の非特異的刺激である CRA-1 抗体や Ca ionophore 刺激では、減感作前後の血清添加にて変化は見られず、反応減弱はスギ抗原刺激に特異的な現象と考えられた。減感作導入後の血清のみが有するヒスタミン遊離抑制作用は、血清中の IgE を加熱によ

以上、本論文は薬剤が好塩基球機能に及ぼす影響の解析と減感作療法における blocking 抗体の解析を行い、抗アレルギー作用をもつ薬剤が好塩基球アポトーシスを誘導すること、減感作療法導入後の血清、特にその成分である IgG がスギ抗原刺激に対する好塩基球ヒスタミン遊離反応の抑制作用を示すことを明らかにした。本研究はこれまで知られていなかったオロパタジン・テオフィリンが有する好塩基球アポトーシス誘導作用を新たに見出すとともに、我が国特有のスギ花粉症患者に対する減感作療法により血清中に誘導される blocking 抗体の存在証明を行ったものである。本論文の成果は、アレルギー領域に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。