

審査の結果の要旨

氏名 松本 拓

シンバスタチンはコレステロール合成経路における 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイム A(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A: HMG-CoA)還元酵素阻害剤であるスタチンの一種であり、高脂血症の治療薬として臨床的に広く用いられ、また、種々の免疫修飾作用をもつことが注目を集めている。本研究では、鼻腔・上気道における抗原誘発性免疫応答に対するスタチンの効果を明らかにするため、BALB/c マウスを用い、卵白アルブミン(ovalbumin: OVA)を抗原として、脾細胞を用いた *ex vivo* における検討とアレルギー性鼻炎モデルマウスを用いた *in vivo* における検討を行い、下記の結果を得ている。

1. *ex vivo* の検討として、day0 に OVA/水酸化アルミニウムゲル(alum)を腹腔内投与し感作を成立させ、day12 で脾細胞を採取。培地中に OVA を混合し脾細胞を培養することで、OVA 誘発性の脾細胞増殖反応とサイトカイン産生能を調べた。治療群としてシンバスタチン 20mg/kg/day 腹腔内投与を day0～day11 まで行い、治療対照群として溶媒のみの Control stock を day0～day11 まで連日腹腔内投与した。結果として、シンバスタチン投与により、細胞増殖反応抑制を伴わない Th2 サイトカインである IL-4、IL-5 の強い産生抑制と Th1 サイトカインである IFN- $\gamma$  の産生抑制を認めた。
2. *in vivo* の検討として、day0、11 に OVA/alum を腹腔内投与し、day18～day25 まで連日 3%OVA 片鼻 2 $\mu$ l ずつ点鼻投与を行うことで、アレルギー鼻炎モデルマウスを作製した。治療群としてシンバスタチン 20mg/kg/day 腹腔内投与を day0～day17 まで行い、治療対照群として溶媒のみの Control stock を day0～day17 まで連日腹腔内投与した。シンバスタチン投与は、OVA 点鼻投与直後からのくしゃみ回数・鼻かき回数、血清総 IgE 値、組織学的変化(鼻中隔下部鼻粘膜固有層単位面積(2500 $\mu$ m<sup>2</sup>)当たりの炎症性細胞数)を強く抑制した。
3. *in vivo* の検討において、鼻腔の気流制限を示す新たな生理学的な評価法である Penh 値を用いた検討を行ったところ、シンバスタチン投与は OVA 点鼻投与を反復することにより点鼻投与直後から生じる Penh 値上昇を著明に抑制した。
4. *in vivo* の検討において、day25 で頸部リンパ節を採取。培地中に OVA を混合し頸部リンパ節細胞を培養することで、OVA 誘発性の頸部リンパ節細胞増殖反応とサイトカイン産生能を調べた。結果として、*ex vivo* における検討と同様にシンバスタチン投与により、細胞増殖反応抑制を伴わない Th2 サイトカインである IL-4、IL-5 の強い産生抑制と Th1 サイトカインである IFN- $\gamma$  の産生抑制を認めた。
5. シンバスタチン投与による血清総コレステロール値の低下を認めず、これまでの報告と同様に、本研究における免疫修飾作用がシンバスタチンの血中コレステロール降下作用に関わらないものであることを示した。

6. 以前報告されたシンバスタチン腹腔内投与による腹膜炎発症の可能性に関しては、本研究における 20mg/kg/day 腹腔内投与では、死亡例がなく、腹膜炎の症状である腹膜癒着や投与後の体重減少も認めなかった。

以上、本論文は、マウス脾細胞を用いた *ex vivo* での検討と、アレルギー性鼻炎モデルマウスを用いた *in vivo* での検討により、高脂血症治療薬として臨床的に広く用いられているシンバスタチンが、鼻腔・上気道における抗原誘発性免疫応答を抑制する効果があることを示し、シンバスタチンが高脂血症のみならず、アレルギー性鼻炎に対しても有効である可能性を初めて示した。アレルギー性鼻炎に対する新たな治療法と新たな治療ターゲットを解明するため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。