

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
桜井幹士	主査 教授 竹 中 洋 主査 教授 窪 田 隆 裕 副査 教授 清 水 章 副査 教授 佐 野 浩 一 副査 教授 池 田 恒 彦
主論文題名 IgE Production after Four Routes of Injections of Japanese Cedar Pollen Allergen without Adjuvant: Crucial Role of Resident Cells at Intraperitoneal or Intranasal Injection Site in the Production of Specific IgE toward the Allergen (4つの経路からスギ花粉抗原をアジュバントなしで投与したときの IgE 産生 -抗原特異的 IgE 産生における腹腔および鼻腔内常在細胞の重要な役割)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》</p> <p>スギ花粉特異的 IgE の産生は、アレルギー性鼻炎の発症とよく関連している。しかし、抗原を非自己と認識するメカニズムや IgE へのクラススイッチの仕組みなど、不明な点が多い。申請者の研究目的は、マウスにアジュバントなしで 1-3 回スギ花粉抗原を 4 種類(腹腔内、尾静脈内、鼻粘膜内、皮下)の経路から投与し、血清中の総 IgE 値、スギ花粉特異的 IgE 値と他の総 Ig 値を経時的に測定することによって、抗原侵入部位の差によって IgE 産生過程や量に差が見られるのかを調べることである。</p> <p>《方 法》</p> <p>6-7 週齢の BALB/c マウスに、スギ花粉抗原を腹腔内、尾静脈内、鼻粘膜内、皮下の 4 つの経路で投与した。一次刺激:スギ花粉投与後、7、10、14 日に採血した。二次刺激:一次刺激後 14 日にスギ花粉を皮下に投与し、7 日後に採血した。三次刺激:一次刺激後 14 日と 21 日にスギ花粉を皮下に投与し、7 日後に採血した。血清中の Ig 値は ELISA 法により定量した。高抗体価血清は、スギ花粉をアジュバントと共に腹腔内に 1 回、その後 2 週間毎に皮下に 4 回投与し、最終投与後 3 日目の血清として得た。検体血清と高抗体価血清中の IgE 値を ELISA 法で測定し、特異的 IgE 値は、高抗体価血清による IgE 値を 1 として定量化した。</p> <p>《結 果》</p> <p>i) 抗原を腹腔内あるいは鼻粘膜内に投与すると、血清中の総 IgE 値が対照の約 1.6 倍に上昇したが、IgG、IgM、IgA 値の増加は見られず、また、静脈内や皮下への一次刺激では、総 IgE 値も変動しなかった。</p> <p>ii) 一次刺激したマウスにスギ花粉を皮下に二次刺激した場合、腹腔内あるいは鼻粘膜内感作マウスでは、血清中の抗原特異的 IgE 値が有意に上昇(対照の 2.22-3.57 倍)した。しかし、静脈内や皮下への一次感作マウスでは、二次刺激で総 IgE 値が上昇し、三次刺激でスギ花粉特異的 IgE 値が上昇した。</p>	

《考 察》

従来のスギ花粉によるアレルギー性鼻炎の動物モデルでは、スギ花粉抗原をアジュバントと共に鼻腔内に頻回投与しているために、鼻腔粘膜の浮腫と白血球特に活性化好酸球の浸潤を起こしてしまっている。このような実験条件下では、アレルゲンに対する最初の生体反応を知ることはできない。そこで、申請者は、アジュバントなしにスギ花粉抗原を4つの経路から定量的に投与し、血清 IgE 値は、総 IgE 値と抗原特異的 IgE 値として定量した。また、鼻腔内への注入は、飲んだり、鼻息で追い出したり、定量的ではないので鼻粘膜内に投与した。その結果、抗原の投与経路によって IgE の産生に差があることが判明し、抗原侵入局所での常在細胞が IgE の産生に重要であることが示唆された。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	桜井幹士
論文審査担当者		主 査 教 授 竹 中	洋
		主 査 教 授 窪 田	隆 裕
		副 査 教 授 清 水	章
		副 査 教 授 佐 野	浩 一
		副 査 教 授 池 田	恒 彦
<p>主論文題名</p> <p>IgE Production after Four Routes of Injections of Japanese Cedar Pollen Allergen without Adjuvant: Crucial Role of Resident Cells at Intraperitoneal or Intranasal Injection Site in the Production of Specific IgE toward the Allergen (4つの経路からスギ花粉抗原をアジュバントなしで投与したときの IgE 産生 -抗原特異的 IgE 産生における腹腔および鼻腔内常在細胞の重要な役割)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>スギ花粉症において、抗原を非自己と認識するメカニズムや、スギ花粉特異的 IgE へのクラススイッチの仕組みなどは、いまだに解明されていない。抗原が侵入した部位の IgE 産生への関与を調べることは、免疫担当細胞の働きを推測するうえで非常に重要である。申請者は、マウスにスギ花粉抗原を4種類の異なる経路から投与し、血清中の総 IgE 値、スギ花粉特異的 IgE 値と他の総 Ig 値を経時的に測定し以下の結果を得た。</p> <p>(1) 抗原を腹腔内あるいは鼻粘膜内に投与すると、血清中の総 IgE 値が対照の約 1.6 倍に上昇したが、IgG、IgM、IgA 値の増加は見られず、また、静脈内や皮下への一次刺激では、総 IgE 値も変動しなかった。</p> <p>(2) スギ花粉抗原を腹腔内あるいは鼻粘膜内に一次刺激したマウスでは、皮下に二次刺激をすると、血清中の抗原特異的 IgE 値が有意に上昇(対照の 2.22～3.57 倍)した。しかし、静脈内や皮下へ一次刺激したマウスでは、皮下への二次刺激では総 IgE 値が上昇し、皮下への三次刺激でスギ花粉特異的 IgE 値が上昇した。</p> <p>従来のスギ花粉によるアレルギー性鼻炎の動物モデルでは、スギ花粉抗原をアジュバントと共に鼻腔内に頻回投与しているために、鼻腔粘膜の浮腫と、白血球、特に活性化好酸球の浸潤を起こしてしまっている。このような実験条件下では、アレルゲンに対する最初の生体反応を知ることはできない。そこで、申請者は、アジュバントなしにスギ花粉抗原を4つの経路から定量的に投与し、血清 IgE 値は、総 IgE 値と抗原特異的 IgE 値として定量した。また、鼻腔内への注入は、定量的ではないので鼻粘膜内に投与した。その結果、抗原の投与経路によって IgE の産生に差があることが判明し、抗原侵入部位での常在細胞が IgE の産生に重要であることが示唆された。</p> <p>本研究は、アレルギー反応の機序の解明に非常に重要な研究である。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第9条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌)</p> <p>Microbiology and Immunology 49(5): 433-441, 2005</p>			