

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
岡本 奈美	主査 教授 玉 井 浩 副査 教授 宮 崎 瑞 夫 副査 教授 竹 中 洋 副査 教授 花 房 俊 昭 副査 教授 林 秀 行
主論文題名 Effects of Alpha Tocopherol and Probuocol Supplements on Allergen-Induced Airway Inflammation and Hyperresponsiveness in a Mouse Model of Allergic Asthma (喘息モデルマウスの気道炎症と気道過敏性亢進に対する $\alpha$ -トコフェロールおよびプロブコール投与の効果)	
学位論文内容の要旨	
<p>《はじめに》</p> <p>気管支喘息は気道の慢性炎症、気道過敏、気道閉塞を主徴とする疾患である。気道の炎症には好酸球をはじめとする炎症性細胞の浸潤や、それらから産生されるサイトカインやロイコトリエンをはじめとする化学伝達物質の影響等が密接に関係し合い病態を形成している。さらに近年では気管支喘息患者の呼気中や肺胞洗浄液(BALF)中では酸化ストレスマーカーが増大していること、炎症性細胞から発生するフリーラジカルが気道損傷の原因のひとつになっていること等もわかってきた。そこで我々は抗酸化剤が気管支喘息の慢性炎症にどのような作用をもたらすかを検討した。</p> <p>オボアルブミン(OVA)の感作・刺激にて幼弱な喘息モデルマウスを作成し、2種の抗酸化剤(ビタミンE、プロブコール)投与により気道過敏性および気道炎症がどのように変化するかを検討した。</p> <p>《材料及び方法》</p> <p>マウスをそれぞれ普通食(n= 15)、ビタミン E の主要物質である<math>\alpha</math>-トコフェロール(<math>\alpha</math>-TOC)付加食(n= 15)、プロブコール付加食(n= 15)を与えた群に分けて、感作の14日前から投与を開始した。オボアルブミン 50 <math>\mu</math>g を、アジュバントである水酸化アルミニウムゲルと共に腹腔内注射して感作し(2週間あけて2回)、その後4日おきに3回オボアルブミン液を30分間吸入させて抗原刺激を行った。普通食を与えたコントロール群は生理食塩水のみを腹腔内注射・吸入して作成した。最後の抗原刺激の直前に尾静脈採血を行い血清 IgE 値を測定した。その24時間後に気道抵抗を測定した。ペントバルビタールを腹腔内注射して麻酔後、気管切開してカニューレを挿入し、人工呼吸器および圧抵抗測定器に接続した。内頸静脈から筋弛緩剤を投与して気道内圧が安定したのち、濃度を変えたアセチルコリン液を静脈注射してその反応をみた。それぞれの濃度における気道抵抗を表にプロットし、グラフ下面積(AUC)を計算して比較した。気道抵抗測定後は肺胞洗浄して洗浄液(BALF)を採取して遠心後、沈殿物を細胞染色し、上清中サイトカインを測定した。気道圧抵抗を測定したものは別の群で肺組織標本作製用にホルマリン固定を行った。</p> <p>《結果と考察》</p> <p>気道炎症については、OVA 感作・刺激を行った群のうち通常食群において無感作・無刺激のコントロール群に比べBALF中のIL-4、IL-5および好酸球数と血中IgE値は著明に増加し、BALF中のIFN-</p>	

$\gamma$  は著明に低下していた。OVA 感作・刺激を行った3群間の比較においては、 $\alpha$ -TOC 投与群では BALF 中の IL-4、IL-5 は通常食群に比べて著明に低下し、プロブコール群では IL-5 のみ著明に低下していた。BALF 中の好酸球数は  $\alpha$ -TOC 投与群、プロブコール投与群両者で通常食群より低下していた。

血中の IgE 値はプロブコール投与群で通常食群より有意に低下していた。

気道過敏性の検討では  $\alpha$ -TOC 投与群、プロブコール群共に通常食群より低下することが示され、抗酸化剤によってアセチルコリンに対する気道過敏性は低下することが分かった。肺組織では通常群において気道粘膜の肥厚と好酸球の浸潤が著明であったが、 $\alpha$ -TOC 投与群とプロブコール投与群においてはその変化は抑制されていた。

近年の研究により、喘息患者の気道粘膜上皮では浸潤した炎症性細胞により酸化ストレスが亢進して粘膜上皮傷害や気道過敏性亢進を引き起こしていることが分かっている。気道過敏性モデルマウスにおいて、抗酸化剤である  $\alpha$ -TOC とプロブコールはともに、気道炎症および気道過敏性の抑制に働くことが確認できた。しかし、サイトカインや IgE の変動は相違しており、その機序として抗酸化作用以外に直接免疫系に作用する可能性も示唆された。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	岡本 奈美
論文審査担当者		主 査 教授 玉 井 浩 副 査 教授 宮 崎 瑞 夫 副 査 教授 竹 中 洋 副 査 教授 花 房 俊 昭 副 査 教授 林 秀 行	
主論文題名 Effects of Alpha Tocopherol and Probucool Supplements on Allergen-Induced Airway Inflammation and Hyperresponsiveness in a Mouse Model of Allergic Asthma (喘息モデルマウスの気道炎症と気道過敏性亢進に対する $\alpha$ -トコフェロールおよびプロブコール投与の効果)			
論文審査結果の要旨			
<p>本研究は、酸化ストレスが気管支喘息の増悪因子の一つと考えられているため、オボアルブミンにて感作・刺激した喘息モデルマウスを用いて、2種の抗酸化剤投与が気道炎症や気道過敏性に与える影響を調べたものである。</p> <p>用いた抗酸化剤はビタミンEの中で最も生理的活性の高い<math>\alpha</math>-トコフェロールと、一般には高脂血症治療薬として知られるプロブコールである。前者ではアレルギー患者で摂取量と血中IgE値が逆相関していること、アレルギー性鼻炎モデルマウスに投与したところTh2サイトカインやIgE値が低下したことなどが報告されている。オボアルブミン感作・刺激を行った群では、血中IgE値の上昇、肺胞洗浄液(BALF)中好酸球数やTh2サイトカインの上昇、気道組織における粘膜肥厚や好酸球浸潤、アセチルコリン負荷に対する気道抵抗の上昇が見られる。2種の抗酸化剤は両者ともこれらの変化を抑制した。</p> <p>ところで、気道の慢性炎症である気管支喘息では気道に浸潤した多数の炎症性細胞からフリーラジカルが産生されることが知られている。BALFや呼気中では酸化ストレスマーカーが上昇し、気道粘膜の酸化傷害が喘息の病態のひとつを形成している。<math>\alpha</math>-トコフェロールとプロブコールは気道炎症・気道過敏を改善したが、その効果には差異があった。これは単にこれらの薬剤の抗酸化力のみが効果の機序ではなく、直接薬剤が免疫反応を調節している可能性が示唆された。今後そのメカニズムが解明され人体への有効性が確認されれば気管支喘息患者のQOLや予後は改善することが期待される。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第9条に定める所の博士(医学)の学位を授与するに値すると認める。</p> <p>(主論文公表誌) International Archives of Allergy and Immunology 141:172-180, 2006</p>			