

論文の内容の要旨

氏名： 草間 弘 朝

専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Midazolam inhibits IgE production in mice via suppression of class switch recombination

(ミダゾラムはクラススイッチ組み換えの抑制を介してマウスの IgE 産生を抑制する)

IgE はアレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎などの多くのアレルギー疾患の病源性発現において中心的な役割を果たしている。アレルギー患者においては、総 IgE 抗体および抗原特異的 IgE 抗体が高レベルで産生され、肥満細胞や好塩基球上の FcεR に結合し、ヒスタミンやロイコトリエン等のケミカルメディエーターの放出に基づく炎症反応を惹起する。従って、IgE 抗体産生の阻害はアレルギー疾患改善の理想的戦略となりうる。既に存在する IgE に対する中和治療は重篤なアレルギー喘息患者に実施されているが、IgE 抗体産生を抑制する治療手段は今日まで臨牀的に得られていない。IgE は血中での半減期が比較的短く、IgE クラススイッチ組換え(CSR)を抑制するメカニズムが血中の低レベル IgE を維持しているものと考えられる。CSR は該当する標的 H 鎖定常部におけるμおよびε 遺伝子スイッチ領域の組換えにより、定常部 Cμ 遺伝子と Cε 遺伝子とを置き換えるが、その結果として、CSR は異なる機能を持つアイソタイプ IgE へのクラススイッチを促す。B 細胞における CSR の制御は、H 鎖定常部の生殖細胞系列転写 (GLT) と活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID)発現とで制御されている。

ベンゾジアゼピン(BZD)系薬剤であるミダゾラム(MDZ)は、麻酔前投薬、麻酔の導入・維持、歯科患者の鎮静などに使用されている。BZD 受容体には、中枢性 BZD 受容体(CBR)と末梢性 BZD 受容体(PBR)が存在し、CBR は中枢神経系に、PBR は腎臓、内分泌系器官や単球などに発現し、細胞増殖の制御、免疫変性、ステロイド生成、酸化変性、プログラム細胞死などに関与している。また、MDZ はヒト末梢単核球における IL-6 mRNA 発現阻害や、ラットミクログリアからの PBR を介した Nitric oxide や TNF-α の放出抑制に働くことも知られている。これらの知見は、MDZ の免疫システム調整作用を示唆しているが、MDZ が IgE 産生に及ぼす影響は報告されていない。

そこで、本研究において、MDZ の投与が ovalubmin (OVA)とコレラ毒素(CT)で免疫したマウス血液中及び脾臓細胞中の総 IgE 抗体および抗原特異的 IgE 抗体レベルにどのような影響を与えるかを検討した。さらに、同マウス血清中の IFN-γ 及び IL-4 産生及び脾臓細胞中の CSR 関連因子、IFN-γ 及び IL-4 発現における MDZ の影響を検討した。その結果、以下のような結論を得た。

1. MDZ は ovalubmin (OVA)とコレラ毒素(CT)で免疫したマウス血液中および脾臓 B 細胞中の総 IgE 抗体および OVA 特異的 IgE 抗体産生レベルを有意に抑制した。
2. MDZ は同マウス脾臓 B 細胞中のεGLT とεCT 発現を有意に抑制する一方で、Id2 発現を有意に促進した。
3. MDZ は同マウス血清および脾臓 B 細胞中の IFN-γ 産生および遺伝子発現を有意に促進する一方で、IL-4 産生および遺伝子発現を有意に抑制した。

MDZ は Th1/Th2 バランスを Th1 に優位に傾けることにより、CSR 関連遺伝子を制御し、IgE 産生を抑制している可能性が示唆された。これらの知見は、MDZ が IgE 産生の抑制を介してアレルギー応答を制御している可能性を示唆するものである。