

論文審査の結果の要旨

氏名：草 間 弘 朝

博士の専攻分野の名称：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)

審査委員：（主査）教授 吉 垣 純 子

（副査）教授 三 枝 禎

教授 渋谷 鑛

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原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床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は神経細胞やリンパ球などに発現し、催眠作用や抗不安作用などGABAの作用を増強すると言われている。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ovalbumin (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ovalbumin (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が鎮静効果のみならず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。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成26年2月27日