

論文の内容の要旨

氏名：廣 田 旭 亮

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：カモガヤ・アルテルナリア重複感作で発症するアレルギー性結膜炎マウスモデルの自然型および獲得型アレルギー反応に関する検討

【背景・目的】

日本におけるアレルギー性結膜炎の有病率が増加しており、アレルギー性結膜炎は日本人によくみられる疾患となりつつある。アレルギー性結膜炎の症状や重症度は症例によって異なり、症例ごとに病態の正確な理解と治療法の選択が必要である。日本では、アレルギー性結膜炎の代表的アレルギーは、スギ、カモガヤ、ブタクサなどの花粉系抗原と、ダニ、ネコのフケ、真菌などのハウスダスト系抗原とに大別される。カモガヤはアレルギー性鼻結膜炎の最も一般的な花粉抗原の一つである。真菌の一種であるアルテルナリアは黒色真菌の主要な属の1つであり、土壌、植物、食品から分離される。空中浮遊真菌でもあり、アレルギーになりやすい真菌としても知られており、I型アレルギー反応を引き起こすアレルギーであると同時に、自然免疫を誘導するアレルギーであることが報告されている。本研究では、獲得型アレルギー反応に関連するカモガヤ抗原と自然型アレルギー反応に関連するアルテルナリア抗原の重複感作により新しい実験的アレルギー性結膜炎マウスモデルを作製し、自然型および獲得型アレルギー反応に関する病態について検討した。

【方法】

実験には BALB/cJ マウスを用いた。BALB/cJ マウスにカモガヤ抗原・アルテルナリア抗原/アラムの混合液を腹腔内に投与して感作させた。その後、カモガヤ・アルテルナリア混合抗原液の点眼によりアレルギー性結膜炎マウスモデルを作製した。今回の実験では、眼処置の方法により4群に分けて比較検討した。A1群は腹腔内感作なし、かつ抗原点眼1回群、S1群は腹腔内感作あり、かつ抗原点眼1回群、M1群は腹腔内感作あり、かつ抗原点眼3回群、C群は感作および眼処置なしで対照とした。最終処置から1時間後、①臨床所見の観察を行なった後、眼瞼を含め眼球摘出し、②病理組織学的検討、③結膜組織中の好酸球細胞密度の検討、④レーザーマイクロダイセクション法と定量 real-time reversed transcription polymerase chain reaction 法(qRT-PCR)による結膜組織中に発現するサイトカイン・ケモカイン mRNA 発現量の検討を行なった。

【結果】

アレルギー性結膜炎の臨床評価として眼瞼腫脹、眼瞼発赤、球結膜充血、流涙をスコアリングし各群を比較したところ、C群では所見を認めなかったが、A1群、S1群、M1群でアレルギー性結膜炎を発症しており、A1群、S1群、M1群の順で重症化していた。

結膜上皮組織中の好酸球密度は、A1群で 1.20 ± 0.90 (平均値±標準偏差) 個/ μm^2 、S1群で 1.24 ± 0.78 、M1群で 1.94 ± 1.07 、C群で 0.74 ± 0.69 であった。好酸球密度はC群と比較してA1群、S1群、M1群で有意に高値を示した。また、A1群とS1群は有意差を認めなかったが、S1群とM1群では統計学的有意差を認めた (A1群, S1群, M1群 vs C群; $P < 0.01$, M1群 vs S1群; $P < 0.01$, Steel-Dwass 検定)。

結膜組織の qRT-PCR では Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) は、C群と比較してS1群、M1群で有意に高値を示した。また、A1群とS1群は有意差を認めなかったが、S1群とM1群では統計学的有意差を認めた (S1群 vs C群; $P < 0.01$, M1群 vs C群; $P < 0.05$, M1群 vs S1群; $P < 0.01$, Steel-Dwass 検定)。IL-16 は、C群と比較してM1群で統計学的有意差を認めた (M1群 vs C群; $P < 0.05$, Steel-Dwass 検定)。CCL11 は、C群と比較してS1群、M1群で統計学的有意差を認めた。(S1群, M1群 vs C群;

$P < 0.05$, Steel-Dwass 検定)。

【結論】

カモガヤ・アルテルナリア重複感作アレルギー性結膜炎マウスモデルでは、I型アレルギー反応の即時相から TSLP の上昇と好酸球浸潤がみられた。自然型アレルギー反応を伴うアレルギー性結膜炎マウスモデルでは、TSLP がアレルギー性炎症の病態を形成する主要な因子の1つであると考えられた。