

氏名	加 地 弘 明
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第2526号
学位授与の日付	平成15年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	マツノザイセンチュウ抽出物の免疫調節作用に関する研究 ーポリクローナルIgE産生増強作用を中心としてー
論文審査委員	教授 山本 格 教授 山本 重雄 教授 亀井 千晃

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

IgE が関与する、花粉症や気管支喘息などの I 型アレルギー性疾患は近年増加の一途をたどっている。その一方で、アレルギーの病態解明が進み、様々な治療法が開発されている。しかしながら、安全性、有効性の面で理想的な薬物は未だ得られていない。著者は、寄生虫感染患者の血中 IgE 濃度とアレルギー症状を示す頻度との間に負の相関が成り立つことに注目し、寄生虫抽出物によるアレルギー抑制のメカニズムならびにその応用を目指して研究を行った。

これまでの報告では、寄生虫感染により抗原非特異的（ポリクローナル）な IgE が増加することによってアレルゲンに対する IgE が相対的に減少するためアレルギーに罹りにくいとされている。しかし、この仮説を証明するには *in vitro* の実験データが不可欠であるが、現在のところ *in vitro* でポリクローナル IgE を増強する寄生虫由来物質は見つかっていない。

そこで著者はまず、そのような作用を示す寄生虫抽出物を探索した。その結果、松枯れ病の原因寄生虫である *Bursaphelenchus xylophilus* (*B. xylophilus*) 抽出物に *in vitro* ポリクローナル IgE 産生増強効果があることを見出した。この *B. xylophilus* 抽出物を用いて作用メカニズム解析を行ったところ、本抽出物は B 細胞の増殖および IgM 産生細胞から IgE 産生細胞へのクラススイッチを増強することによりポリクローナル IgE 産生を増強させることが明らかとなった。また、*B. xylophilus* 抽出物は OVA に対する PCA 反応を有意に抑制したため、アレルギーを抑制する効果を持つことも確認された。さらに、*B. xylophilus* 抽出物は T 細胞からの IL-4 産生を促進していた。

寄生虫抽出物を用いた抗アレルギー剤の開発の欠点として、Th2 応答優位による Th1 応答の減弱が指摘されているが、本抽出物は T 細胞の IFN- $\gamma$  産生を増強し、マクロファージを活性化することから細胞性免疫をも増強することが示されている。従って、*B. xylophilus* 抽出物は新しいタイプの抗アレルギー剤として、アレルギーワクチンの観点からの開発が期待できる。

## 論文審査結果の要旨

IgE が関与する花粉症や気管支喘息などの I 型アレルギー性疾患は近年増加の一途をたどっている。その一方で、アレルギーの病態解明が進み、様々な治療法が開発されている。しかしながら、安全性、有効性の保証された理想的な薬物は未だ得られていない。著者はぜん虫感染患者の血中非特異的 IgE 濃度とアレルギー症状発現頻度との間に負の相関が成り立つことに注目し、寄生虫抽出物によるアレルギー抑制のメカニズムならびにその応用を目指して研究を行った。

これまでの報告では、誘導された抗原非特異的 (ポリクローナル) な IgE とアレルゲン特異的 IgE とが肥満細胞上で競合するとの考えが提出されている。実際、回虫成分投与によりアレルギー抑制効果が得られているが、一方で免疫抑制作用も認められ、発ガンの危険性も指摘され実用化には至っていない。また、このものは *in vitro* ではポリクローナル IgE 抗体を誘導しないため、メカニズム解析が行われていない。

そこで著者は免疫抑制を引き起こさずに *in vivo* 及び *in vitro* で IgE を誘導する動物性天然物質を探索した。その結果、松枯れ病の原因寄生虫である *Bursaphelenchus xylophilus* (*B. Xylophilus*) 抽出物が、Th1 応答を抑制せずに *in vitro* ポリクローナル IgE 産生増強効果を持つ事を見出した。さらに本抽出物は B 細胞の増殖および IgM 産生細胞から IgE 産生細胞へのクラススイッチを増強することによりポリクローナル IgE 産生を増強させること、この作用には IL-4 産生量の増加が関与していることを明らかとした。また、*B. xylophilus* 抽出物は *in vivo* の系で、ポリクローナル IgE を誘導し、OVA と併用感作した場合、OVA 単独感作したものと比較して OVA に対する特異的 IgE 産生を抑制した。さらに PCA 反応を顕著に抑制したため、本抽出物によりアレルギー反応が抑制されることが示された。

以上の知見は、*B. xylophilus* 抽出物は IL-4 依存性ポリクローナル IgE 誘導のみならず、は免疫抑制を引き起こさず、メカニズム解析も可能であることを示すものであり、将来の応用が期待されるアレルギーワクチンの素材を発見したもので、その意義は大きい。よって、本論文は博士論文に値するものと認める。