

氏名	杉 本 幸 雄
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博乙第3266号
学位授与の日付	平成10年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	新規アレルギー性疾患モデルの作製とその応用
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 山本 格 教授 川崎 博己

学位論文内容の要旨

近年、気管支喘息、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎をはじめとする各種アレルギー性疾患が急増している。しかし、これらのアレルギー性疾患に対する根本的な治療法はなく、十分な治療効果を有する薬物も存在しない。優れた治療効果を有する薬物の開発には、病態を反映した有用な実験動物モデルが不可欠であり、アレルギー性疾患モデルについてもその必要性は高い。従来、アレルギー性疾患治療薬は、即時型アレルギーモデルを中心に開発されてきたが、アレルギー性疾患の病態を慢性炎症として捉える考え方が最近有力になり、炎症の抑制に主眼を置いた治療が重要であると考えられている。本研究では、モルモットを用いた気道過敏症モデルを作製し、気道過敏症の発症に血小板活性化因子が関与することを明らかにした。また、マウスアトピー性皮膚炎モデルおよびラット鼻アレルギーモデルを作製し、アレルギー性疾患における重要な問題点である痒みに対する H_1 -受容体拮抗薬および抗アレルギー薬の効果について検討し、痒みの発現にヒスタミンが重要な役割を果たしていることを明らかにした。

論文審査結果の要旨

本研究は、近年増加しつつある気管支喘息、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎などの各種アレルギー性疾患の根本的な治療効果を有する抗アレルギー薬を探索する為の有用な動物モデルを開発する目的で行われた。

まず、モルモットを用いて気道過敏症モデルを作製し、そのモデルにおける β レセプターの役割および血小板活性化因子の関与について検討した。その結果、エンドトキシン投与によりヒスタミン誘発気道抵抗値の上昇、肺実質片イソプロテレノール弛緩反応の低下および肺 β レセプター数の減少が認められ、エンドトキシンにより気道過敏症が生ずることを見出した。アトピー性皮膚炎モデルにはマウスを用い、その背部にヒスタミン遊離物質である compound 48/80 を投与することにより引っ掻き行動および血管透過性亢進がみられることを見出すとともに、これらの作用にヒスタミン H_1 レセプターが関与することを明らかにした。また、ラットを用い、ヒトと同様の発作性、反復性のくしゃみ、鼻かき行動を主症状とする鼻アレルギーモデルを作製するとともに、この症状にヒスタミン H_1 レセプターが重要な役割を果たしていることを見出した。

一方、IgE抗体産生能が高いことが知られている Brown-Norway (BN) 系ラットの腹腔肥満細胞の形態学および機能的特徴に関する解析も行なった。その結果、BN系ラットの腹腔肥満細胞数、直径およびヒスタミン含有量は低値であるにも拘らず、ヒスタミン遊離反応は能動感作により高い反応性を示すことを発見した。

以上の知見は新規抗アレルギー薬の開発に役立つ病態モデルの作製という点で有意義な研究であり、博士(薬学)の学位論文に値する。