

# アレルギー性疾患の動物モデル

杉本幸雄

岡山大学薬学部薬物作用解析学

## はじめに

近年、花粉症やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の罹患率が上昇しているのみならず、その重症化および難治化が進んでおり、効果的な予防および治療法の確立が社会的にも大きな課題になっている。最近の遺伝子工学および分子生物学の進歩により、アレルギー性疾患の発症に関わる細胞および分子が次第に明らかにされ、免疫反応に基づく炎症反応がアレルギー性疾患の進展とその増悪に深く関与していることが解明されてきた。このような機序の解明には、臨床的な研究とともに実験動物を用いた基礎的な検討から得られた知見が重要な役割を果たしている。本稿では、アレルギー性疾患の動物モデルの現状について最近の知見を中心に述べる。

## アレルギー性疾患の動物モデル

アレルギー性疾患の病因・病態の解明および治療薬の研究には、疾患動物モデルが必要不可欠である。しかし、ひとつのアレルギー性疾患動物モデルでヒトの臨床症状をすべて再現することは不可能であり、複数の動物モデルを用いた検討が必要となる。特に、アレルギー性疾患は多因子性の疾患であり、単一の因子のみで疾患の発症や進展を解釈することはできない。これらの理由から、アレルギー性疾患の病態の解明もしくは優れた治療薬の開発には、様々なアレルギー性疾患動物モデルをその使用目的に応じて適切に組み合わせることが重要である。

アレルギー性疾患の初期は、即時型アレルギー反応の繰り返しであり、抗ヒスタミン薬の投与による対症療法に対しても十分な治療効果が認められることが知られている。しかし、疾患の進行とともに、その病態は慢性炎症像を示すようになり、ステロイド薬などの治療を必要とするようになる。臨床的に重症化および難治化した慢性アレルギー性疾患の病態は、多くの場合、I型アレルギー反応の早発反応ではなく、好酸球を中心とした炎症細胞の組織内への浸潤を伴う遅発反応である。し

たがって、臨床症状を反映したアレルギー性疾患動物モデルの作製には、免疫反応にもとづく炎症反応の誘発が重要な課題となる。

## 1. アレルギー性鼻炎モデル

アレルギー性鼻炎は、発作性反復性のくしゃみ、水性鼻漏および鼻閉を三主徴とする鼻粘膜のI型アレルギー性疾患であり、その症状は、あらかじめ抗原に感作されている場合、鼻腔内に再度吸入された抗原が鼻粘膜を覆う粘液中で溶出し粘膜上皮下に吸収され、鼻粘膜表層に分布している肥満細胞膜上のIgE抗体と結合し抗原抗体反応を惹起することにより誘発される。肥満細胞から遊離したヒスタミンおよびロイコトリエンを主とする多種類の化学伝達物質により、呼吸反射、鼻腺分泌反射および鼻粘膜血管反応が誘発され、くしゃみ、水性鼻汁および鼻粘膜腫脹が生ずる。アレルギー性鼻炎では、IgE抗体および肥満細胞の関与がすでに明らかにされており、能動的および受動的にIgE抗体で感作したモルモットもしくはラットに抗原物質を鼻腔内投与することにより、前述のアレルギー性鼻炎症状を誘発することが可能である。しかし、一過性の抗原誘発アレルギー反応は、上述したI型アレルギー反応における早発反応であり、臨床で問題となっている炎症性アレルギー性疾患の病態を反映していない。そこで、近年、抗原で全身感作を行った後、抗原を反復して鼻腔内投与することにより、臨床症状に類似した慢性的なアレルギー性鼻炎症状を誘発できる動物モデルが開発されてきている<sup>1-3)</sup>。慢性モデルを用いた検討では、一個体の使用期間が長期に及ぶことから、その病態を評価する際にできるだけ動物に対する影響を少なくする必要がある。その点においてアレルギー性鼻炎モデルでは、適量の抗原物質を点鼻投与することにより、抗原物質の濃度に依存してくしゃみ反応が誘発できることから、慢性的なアレルギー性鼻炎症状の評価が可能である。

## 2. アトピー性皮膚炎モデル

近年、アトピー性皮膚炎患者が急増し、特に成人患者の増加により、その重症化および難治化が問題となっている。アトピー性皮膚炎治療法の確立のためにも優れた動物モデルの開発が望まれている。アトピー性皮膚炎は、高 IgE 血症を伴った掻痒感を主訴とする発赤、潰瘍形成、乾燥および肥厚などの皮膚症状を呈する難治性の皮膚疾患である。特に、アトピー性皮膚炎において、湿疹様の皮膚炎症状と同時に問題になるのは、掻痒である。アトピー性皮膚炎における痒みは、掻破により皮疹の増悪を引き起こし、さらに痒みが増強し、また掻破するという悪循環を繰り返すばかりでなく、ダニ抗原やその他の環境抗原の経皮侵入を助長する。したがって、アトピー性皮膚炎の治療において痒みを抑制することは最も重要であると考えられている。マウスの吻側背部に掻痒物質を皮下もしくは皮内投与することにより誘発される後肢による引っ掻き行動は、痒みに特異的な行動であることが報告されている<sup>4)</sup>。本モデルは、痒みのメディエーターの解析および鎮痒剤の薬効評価にも有用であることが示されている<sup>5)</sup>。ただし、マウスの引っ掻き行動には系統差が認められることから、使用目的に応じた適切な系統のマウスを用いて実験する必要がある<sup>6)</sup>。一方、アトピー性皮膚炎における痒みの発症機序は未だ十分に解明されていないことから、まず、アトピー性皮膚炎モデルにおける掻痒行動のメカニズムを解明しなければならない。現在いくつかの自然発症アトピー性皮膚炎モデルが知られているが、その中の NC マウスは、古くから日本で飼育されていたニシキネズミ (N) の毛色がシナモン (C) の個体を名古屋大学の近藤らにより純系化されたものである<sup>7)</sup>。以前から本マウスは、皮膚炎症状、貧血症状および糸球体腎炎などの自己免疫疾患像を示すことが判明していたが、近年、松田らが、コンベンショナルな環境下で飼育した本マウスの皮膚炎症状がアトピー性皮膚炎に類似していることを明らかにした<sup>8)</sup>。NC マウスはアトピー性皮膚炎モデルとして有用であるが、自然発症であるが故に発症にバラツキがあり、薬効評価などの定量的な試験にはその使用が比較的困難である。現在、人工的にアトピー性皮膚炎症状を誘発させるモデルの作製が進められており、すでにいくつかの慢性アトピー性皮膚炎モデルが紹介されている。これらの慢性モデルを用いた検討により、将来、アトピー性皮膚炎における痒みの発現機序が解明され、その痒みを完全に抑制できる薬剤が開発されることが期待される。

## おわりに

以上、アレルギー性疾患動物モデルについて近況を解説した。ヒトの臨床症状に類似したモデルの作製を目的に様々な動物モデルが開発されているが、最適な動物モデルを結論づけるのは困難である。ヒトにおけるアレルギー性疾患の病態と動物モデルとの間には明らかに相違点も存在するが、動物モデルから得られた知見がヒトのアレルギー性疾患の病因・病態の解明および優れた治療薬の開発に貢献している事実も否定できない。近年の分子生物学および遺伝子工学の進歩により、今後、様々なアレルギー性疾患に対する予防法および治療法が提案されてくることが予想されるが、新しい試みはヒトに適応する前に必ず、実験動物でその効果および安全性を確認しなければならない。その時のためにも優れた疾患動物モデルを作製しておく必要がある。今後のアレルギー性疾患動物モデルの作製は、炎症性アレルギー性反応の病態を反映させる必要性から慢性モデルを中心に進んでいくと考えられる。慢性モデルの確立においては、実験動物に対する負担の少ない方法でアレルギー症状を評価しなければならないことから、そのための新しい実験方法の開発も同時に進めていく必要がある。

## 文 献

- 1 Asakura K, Saito H, Watanabe M, Ogasawara H, Matsui T, Kataura A: Effects of anti-IL-5 monoclonal antibody on the murine model of nasal allergy. *Int Arch Allergy Immunol*, 116, 49-52 (1998)
- 2 Mizutani N, Nabe T, Sasaki K, Takenaka H, Kohno S: Nasal Hyperresponsiveness to histamine induced by repetitive exposures to cedar pollen in guinea pigs. *Eur Respir J*, 14, 1368-1375 (1999)
- 3 Sugimoto Y, Kawamoto E, Chen Z, Kamei C: A new model of allergic rhinitis in rats by topical sensitization and evaluation of H<sub>1</sub>-receptor antagonists. *Immunopharmacology*, 48, 1-7 (2000)
- 4 Kuraishi Y, Nagasawa T, Hayashi K, Satoh M: Scratching behavior induced by pruritogenic but not algesciogenic agents in mice. *Eur J Pharmacol*, 275, 229-233 (1995)
- 5 Sugimoto Y, Umakoshi K, Nojiri N, Kamei C: Effects of histamine H<sub>1</sub> receptor antagonists on compound 48/80-induced scratching behavior in mice. *Eur J Pharmacol*, 351, 1-5 (1998)

- 6 Inagaki N, Nagao M, Igeta K, Kawasaki H, Kim JF, Nagai H: Scratching behavior in various strains of mice. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 14, 87-96 (2001)
- 7 近藤恭司, 野沢 謙, 富田 武, 江崎孝三郎 : 日本在来マウスから育成した系統. *実験動物*, 6, 107-112 (1957)
- 8 Matsuda H, Watanabe N, Geba GP, Sperl J, Tsudzuki M, Hiroi J, Matsumoto M, Ushio H, Saito S, Askenase PW, Ra C: Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int Immunol*, 9, 461-466 (1997)