授与機関名　順天堂大学

学位記番号　甲第 2010 号

Epicutaneous allergen vaccination prevents protease- and IL-33-mediated airway allergen sensitization

(経皮アレルゲン投与はプロテアーゼ及び IL-33 による経気道アレルゲン感作を予防する)

国峯　真也（くにみね　しんや）

博士（医学）

論文内容の要旨
アレルゲン免疫療法は、アレルゲンを投与して免疫寛容を誘導するアレルギーの根治療法である。近年、種々のアレルゲン投与経路による免疫療法の開発・研究が進められており、皮下注射に加えて舌下免疫療法が現実の治療において実施されている。さらに研究段階の新しい免疫療法として経口免疫療法や経皮免疫療法がある。経皮免疫療法では、貼付等の方法でアレルゲンを経皮投与する。 本研究では、経皮的免疫寛容の機序解明の準備段階として、経気道アレルゲン感作および併発する気道炎症に対する、予防的な経皮アレルゲン投与が有効な動物モデルを構築した。環境アレルゲンへの経気道感作・気道炎症の発症には、環境アレルゲンのプロテアーゼ活性と IL-33 が関与している。IL-33 は気道炎症発症に重要なサイトカインである。ダニ・花粉・カビなどの環境アレルゲンや職業性アレルゲンである papain などはプロテアーゼ活性を含有しており、IL-33 前駆体をプロセッシングし活性化する。マウスモデルにおいて卵白アルブミン（OVA）に IL-33 または papain を添加した混合液、あるいは papain 単独を含有する溶液を点鼻投与すると、気道所属リンパ節での抗原特異的 Th2 分化と好酸球気道炎症が誘導されることが、我々の研究グループを含む先行研究で報告されている。本研究では、これらのモデルの点鼻投与の前に抗原である OVA または papain をマウス耳介に頻回塗布することによって経気道感作・気道炎症が抑制されることを示した。本研究で構築した予防的経皮免疫モデルは、自然感作で重要と考えられるプロテアーゼおよび IL-33 に対する依存性を保持しつつ、ダニなどの粗抗原を用いるモデルよりも単純化されており、機序解析に有用なモデルである。