

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2146 号

Cyclooxygenase inhibition promotes epicutaneous sensitization to protease allergen and subsequent allergic airway inflammation

シクロオキシゲナーゼ阻害はプロテアーゼアレルゲンへの経皮感作及びそれに続くアレルギー性気道炎症を促進する

Suchiva Punyada (すしわ ばんやだ)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

皮膚からの抗原侵入はアトピー性皮膚炎のみならず経皮感作後の様々なアレルギー疾患の発症 (アレルギーマーチ) につながる重要な感作経路である。アレルゲン原因生物であるダニや花粉はプロテアーゼを産生または含有しており、アレルゲンのプロテアーゼ活性がアレルギーの免疫応答において重要な役割を有することが明らかになりつつある。シクロオキシゲナーゼ (COXs) 下流で合成されるプロスタノイド類は自然免疫応答及び獲得免疫応答を正負に制御することが知られている。本研究では、COX 活性を阻害する非ステロイド性抗炎症薬の持続的投与がプロテアーゼアレルゲンへの経皮感作及びそれに続く抗原経鼻投与によって惹起される気道炎症に及ぼす効果を、マウスモデルを利用して解析した。プロテアーゼアレルゲンのモデルとしてパパインを使用し、これを耳介皮膚に塗布することによって経皮感作を行った。COX-1 と COX-2 の両方を阻害する非特異的 COX 阻害剤であるインドメタシンを飲用水に添加して投与すると、血清中の総 IgE・パパイン特異的 IgE 及び抗原で再刺激した皮膚所属リンパ節細胞の Th2 サイトカイン産生量が増加した。経皮感作後に低用量のパパインを経鼻投与して惹起される好酸球性気道炎症 及び抗原で再刺激した気道所属リンパ節細胞の Th2 サイトカイン産生も、インドメタシン投与によって増悪・増加した。この増悪効果には気道炎症惹起期間におけるインドメタシン投与が大きく貢献しており、一方、経皮感作期間におけるインドメタシン投与も部分的に貢献していた。惹起相における COX-1 特異的阻害剤と COX-2 特異的阻害剤の同時投与もインドメタシンと同様の気道炎症増悪効果を発揮した。これらの結果は、プロテアーゼアレルゲンを抗原とした経皮感作のモデル及びそれに続くアレルギー性気道炎症惹起のモデルが COX 下流のプロスタノイド類によって負に制御されていることを意味しているとともに、COX-1 と COX-2 の両者を阻害する薬剤の持続的投与がプロテアーゼ活性を有するアレルゲンに対する経皮感作及びその後の気道炎症発症を促進・増強する可能性を示唆している。