

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2366 号

Intranasal administration of ceramide liposome suppresses IgE- and mast cell-dependent allergic rhinitis by targeting CD300f

セラミドリポソームの鼻腔投与は CD300f を標的として IgE とマスト細胞に依存するアレルギー性鼻炎を抑える

井出 拓磨 (いで たくま)

博士 (医学)

論文内容の要旨

アレルギー性鼻炎 (allergic rhinitis: AR) は花粉などのアレルゲンにより誘導される即時型アレルギーである。AR では高親和性 IgE 受容体 (FcεRI) がアレルゲンと特異的 IgE により架橋刺激されると鼻粘膜のマスト細胞が活性化する。脱顆粒により放出されるヒスタミンなどがくしゃみや鼻水などの鼻炎症状を引き起こす。AR は QOL を著しく損なう国民病であるため、より安全で有効な治療法の開発が求められている。他方、CD300f はマスト細胞を含むミエロイド系細胞に発現する抑制型受容体である。CD300f とそのリガンドである脂質セラミドの結合はマスト細胞の FcεRI シグナルを抑制することが知られている。本研究の目的は、AR の病態形成における CD300f の役割を明らかにすること、さらに、CD300f を標的とする AR の治療法としてセラミドリポソームの鼻腔投与の有効性を評価することである。ブタクサ (ragweed: RW) 花粉で誘導する急性及び慢性 AR モデルを解析した結果、野生型マウスと比較して CD300f 欠損マウスでは、マスト細胞の活性化に依存するくしゃみの頻度や鼻粘膜のマスト細胞の脱顆粒率と好酸球数が増加した。鼻粘膜のマスト細胞数や RW 特異的 IgE 値は両者で差が認められなかった。他方、急性 AR モデルでは CD300f 欠損マウスにおける血清の総 IgE 値や頸部リンパ節細胞の (RW 花粉による) Th2 サイトカイン産生量は増加傾向を示したが、慢性 AR モデルではその傾向が認められなかった。セラミド抗体やセラミドリポソームの静脈投与は野生型マウスの急性 AR モデルでくしゃみの頻度をそれぞれ増加あるいは低下させた。重要なことに、セラミドリポソームの鼻腔投与は急性及び慢性 AR モデルでくしゃみの頻度、鼻粘膜のマスト細胞の脱顆粒率、好酸球数を低下させた。さらに、MCPT5 を発現するマスト細胞特異的に CD300f を欠損したマウスの病態は、CD300f 欠損マウスの病態とほぼ一致した。これらの結果から、主にマスト細胞に発現する CD300f とセラミドの結合が IgE とアレルゲンによる鼻粘膜マスト細胞の脱顆粒を抑制して AR の症状及び鼻粘膜の好酸球浸潤を伴う病態進行を抑えたと考えられた。これらの結果は、AR の治療法として CD300f を標的とするセラミドリポソームの鼻腔投与が有望である可能性を示唆した。