

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2437 号

Three sensitization models via skin with different conditions show distinct features in the antigen protease dependency in sensitization and subsequent airway challenge

異なる状態の皮膚を介したプロテアーゼ抗原感作モデルは、感作および気道炎症惹起におけるプロテアーゼ活性依存性において異なる特徴を示す

木蜜 徹 (きみつ とおる)

博士 (医学)

論文内容の要旨

ダニなどの環境アレルゲンやブドウ球菌はプロテアーゼを含有あるいは産生する。我々は以前の研究において、モデルプロテアーゼ抗原であるパピンのプロテアーゼ活性のマウスモデルへの関与を報告した。本研究では経皮感作およびその後の気道チャレンジにおける応答の、感作時の皮膚状態による相違をより詳細に明らかにする。無処置あるいはテープストリッピングまたは界面活性剤による処置を施した耳介皮膚を介してパピンをまたはプロテアーゼ活性阻害剤処理パピンへの感作を行った。皮膚炎症、バリア機能不全、搔破行動、血清中抗体、所属リンパ節細胞の Th サイトカイン応答およびその後のパピンまたは阻害剤処理パピンの経鼻チャレンジによって誘導される気道炎症を解析した。経皮感作はパピン特異的 IgE/IgG1、バリア機能不全と搔痒を伴う皮膚炎症、Th2 および Th17 分化をプロテアーゼ活性依存的に誘導した。その例外として界面活性剤モデルでの Th2 誘導はプロテアーゼ活性に非依存的であった。また無処置モデルでは皮膚炎症が弱く、界面活性剤モデルで最大およびテープストリッピングモデルで最小の Th17 分化をみとめた。無処置モデルおよびテープストリッピングモデルでは最終投与の直後に、界面活性剤モデルでは翌日に搔破行動の増強をみとめた。経鼻チャレンジで誘導された気道好酸球増多は、感作時のプロテアーゼ活性に対しては正常皮膚モデルとテープストリッピングモデルが依存性を示し、チャレンジ時のプロテアーゼ活性に対してはテープストリッピングモデルが依存性を示した。以上のように、異なる状態の皮膚を介した 3 種の感作モデルは皮膚炎症、獲得免疫応答、その後の気道炎症の誘導においてそれぞれ固有の特徴を示した。3 モデルで、いくつかの例外を除き、多くの応答でプロテアーゼ活性が関与することが明らかになった。