

## 論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 薬 第 219 号	氏 名	折本 直樹
学位論文題目	ヒスタミンとアレルギーのシグナルネットワークにおける トシル酸スプラタストの作用機序解明		
<p>内容要旨</p> <p>花粉症を含むアレルギー性鼻炎は世界で最も罹患率の高い疾患の一つである。アレルギー性鼻炎の発症には様々な因子が関与するとされ、その解明のため数多くの研究がなされているが、未だ不明な点も多い。近年、ヒスタミンがいくつかのサイトカインの産生と活性に影響を及ぼし、また、いくつかのサイトカインがヒスタミンの産生と放出に関与するといった、ヒスタミン-サイトカインネットワークが存在し、アレルギー性炎症に深く関わるといった知見も増え、その重要性が高まっている。そこで本研究では、抗アレルギー薬であるトシル酸スプラタスト（スプラタスト）の上記シグナルネットワークにおける作用機序の解明と抗ヒスタミン薬との併用効果の検証を目的として研究を行った。</p> <p>Toluene-2,4-diisocyanate (TDI) 感作ラットを用いた検討において、TDI 暴露により鼻症状、HDC 活性、鼻洗浄液中のヒスタミン含量、H1R、HDC、IL-4 mRNA 発現がそれぞれ亢進した。スプラタストの前投与は、TDI 誘発の鼻症状、H1R、HDC、IL-4 mRNA 発現亢進をそれぞれ有意に抑制した。さらに、スプラタストは鼻粘膜中の HDC 活性、鼻洗浄液中のヒスタミン含量を減少させた。また、HeLa 細胞を用いた検討において、スプラタストは IL-4 誘発 H1R mRNA 発現亢進は抑制したが、ヒスタミン誘発の H1R mRNA 発現亢進は抑制しなかった。これらの結果から、スプラタストはヒスタミンシグナルを抑制することで TDI 感作ラットの鼻症状を減弱し、それは、HDC 及び IL-4 遺伝子発現抑制を介して、ヒスタミン及び IL-4 誘発の H1R 遺伝子発現を阻害することが示唆され、その作用機序として H1R が介する H1R 発現亢進のシグナル経路に直接は抑制せず、IL-4 が介する経路を抑制することが考えられた。</p> <p>また、スプラタストと抗ヒスタミン薬の併用効果の検討において、それぞれ単独の投与に比べ TDI 感作ラットの鼻症状を顕著に改善することを示した。さらに Jurkat 細胞におけるイオノマイシン / PMA 誘発 IL-2 遺伝子発現亢進 (Calcineurin (CN) / Nuclear factor of activated T cells (NFAT)シグナルが関与) をスプラタストは抑制し、RBL-2H3 細胞におけるイオノマイシン処置による IL-9 mRNA 発現亢進 (同シグナルが関与) においてもスプラタストは抑制することが示された。これらの結果より、アレルギー性鼻炎に対してスプラタストと抗ヒスタミン薬の併用は有用であることが示唆され、それは H1R と CN / NFAT シグナル両方を抑えることによるものと考えられた。</p> <p>以上より、スプラタストは CN / NFAT シグナル経路を介してヒスタミンシグナルを抑制することでアレルギー性鼻炎の治療効果を示し、さらに抗ヒスタミン薬との併用により、より効果の高い治療効果が得られることが示唆された。またこれらシグナルは、「アレルギー悪循環サイクル」を抑える薬剤のターゲットとして有益であり、創薬ターゲットとしても興味深いものと考えられた。</p>			