

論 文 内 容 要 旨

題目 Effects of irradiation with narrowband-ultraviolet B on up-regulation of histamine H₁ receptor mRNA and induction of apoptosis in HeLa cells and nasal mucosa of rats

(ナローバンド UVB が HeLa 細胞とアレルギー性鼻炎モデルラットの鼻粘膜におけるヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現の亢進とアポトーシスの誘導に与える影響)

著者 Tatsuya Fujii, Yoshiaki Kitamura, Hiroyuki Mizuguchi, Kentaro Okamoto, Nanae Sanada, Takuya Yamada, Manabu Sugiyama, Syotaro Michinaga, Mika Kitayama, Hiroyuki Fukui, Noriaki Takeda
Journal of Pharmacological Sciences に掲載予定

内容要旨

ナローバンド UVB 光線療法は、皮膚の免疫アレルギー疾患である乾癬やアトピー性皮膚炎の治療に有効である。アレルギー性鼻炎はアトピー性皮膚炎と同様に Th2 優位の疾患であり、ナローバンド UVB 光線療法がアレルギー性鼻炎にも有効である可能性がある。我々は 200mJ/cm² の用量で 310nm のナローバンド UVB を HeLa 細胞に照射するとアポトーシスを誘導することなく phorbol-12-myristate-acetate (PMA) 刺激によるヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現の亢進を抑制することを明らかにしてきた。本研究ではナローバンド UVB が波長特異的、用量依存的、可逆的に PMA 刺激による HeLa 細胞のヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現亢進を抑制するかについて検討した。さらに toluene-2,4-diisocyanate (TDI) アレルギー性鼻炎モデルラットの鼻腔に低用量のナローバンド UVB を照射して TDI 誘発による鼻粘膜のヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現の亢進および鼻症状を抑制するかについて検討した。

310nm のナローバンド UVB をあらかじめ 75~200mJ/cm² の用量で HeLa 細胞に照

様式(8)

射してPMA刺激を行うと、アポトーシスを誘導することなくヒスタミンH₁受容体遺伝子発現の亢進を用量依存性に抑制した。一方、305nmのUVBではアポトーシスを誘導してヒスタミンH₁受容体遺伝子発現の亢進を抑制し、315nmのUVBではその抑制効果がなかった。また150mJ/cm²の用量で310nmのナローバンドUVBは照射後4時間まではPMA刺激によるヒスタミンH₁受容体遺伝子発現の亢進を抑制したが、照射後6時間以降では抑制効果がなかった。以上のことから低用量のナローバンドUVBは波長特異的、用量依存性的および可逆的にPMA刺激によるヒスタミンH₁受容体遺伝子発現の亢進を抑制すると考えられた。

次に310nmのナローバンドUVBをTDIアレルギー性鼻炎モデルラットの鼻腔に3日間照射してからTDIによる誘発を行うと、アポトーシスを誘導することなく、鼻症状およびヒスタミンH₁受容体遺伝子発現の亢進を抑制した。一方、7日間の照射ではアポトーシスを誘導して、鼻症状もヒスタミンH₁受容体遺伝子発現の亢進も抑制しなかった。

以上の結果から、低用量のナローバンドUVBの鼻腔への短期間の照射が鼻粘膜のヒスタミンH₁受容体遺伝子発現の亢進を抑制して、鼻炎症状を抑制する可能性が示唆され、アレルギー性鼻炎の治療に用いられる可能性が考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 1395 号	氏 名	藤井 達也
審査委員	主査 久保 宜明 副査 西岡 安彦 副査 橋本 一郎		

題目 Effects of irradiation with narrowband-ultraviolet B on up-regulation of histamine H₁ receptor mRNA and induction of apoptosis in HeLa cells and nasal mucosa of rats

(ナローバンドUVBがHeLa細胞とアレルギー性鼻炎モデルラットの鼻粘膜におけるヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現の亢進とアポトーシスの誘導に与える影響)

著者 Tatsuya Fujii, Yoshiaki Kitamura, Hiroyuki Mizuguchi, Kentaro Okamoto, Nanae Sanada, Takuya Yamada, Manabu Sugiyama, Shotaro Michinaga, Mika Kitayama, Hiroyuki Fukui, Noriaki Takeda

Journal of Pharmacological Sciences に掲載予定
 (主任教授 武田憲昭)

要旨 ナローバンドUVB光線療法は、皮膚の免疫アレルギー疾患である乾癬やアトピー性皮膚炎の治療に有効である。アレルギー性鼻炎はアトピー性皮膚炎と同様にTh2優位の疾患であり、ナローバンドUVB光線療法がアレルギー性鼻炎にも有効である可能性がある。申請者らは310nmのナローバンドUVBをHeLa細胞に照射するとPhorbol-12-myristate-13-acetate (PMA)刺激によるヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現の亢進を抑制することを明らかにしてきた。本研究ではナローバンドUVBが波長特異的、用量依存的、可

逆的に PMA 刺激による HeLa 細胞のヒスタミン H_1 受容体遺伝子発現亢進を抑制するかについて検討した。さらに Toluene 2,4-diisocyanate (TDI) アレルギー性鼻炎モデルラットの鼻腔に低用量のナローバンド UVB を照射して TDI 誘発による鼻粘膜のヒスタミン H_1 受容体遺伝子発現の亢進および鼻症状を抑制するかについて検討した。

310nm のナローバンド UVB をあらかじめ $75\sim 200\text{mJ}/\text{cm}^2$ の用量で HeLa 細胞に照射して PMA 刺激を行うと、アポトーシスを誘導することなくヒスタミン H_1 受容体遺伝子発現の亢進を用量依存性に抑制した。一方、305nm の UVB ではアポトーシスを誘導して遺伝子発現の亢進を抑制し、315nm の UVB では抑制効果がなかった。また $150\text{mJ}/\text{cm}^2$ の用量で 310nm のナローバンド UVB は照射後 4 時間までは PMA 刺激によるヒスタミン H_1 受容体遺伝子発現の亢進を抑制したが、照射後 6 時間以降では抑制効果がなかった。以上のことから低用量のナローバンド UVB は波長特異的、用量依存性的および可逆的に PMA 刺激によるヒスタミン H_1 受容体遺伝子発現の亢進を抑制すると考えられた。

次に 310nm のナローバンド UVB を TDI アレルギー性鼻炎モデルラットの鼻腔に 3 日間照射してから TDI による誘発を行うと、アポトーシスを誘導することなく、鼻症状およびヒスタミン H_1 受容体遺伝子発現の亢進を抑制した。一方、7 日間の照射ではアポトーシスを誘導して、鼻症状もヒスタミン H_1 受容体遺伝子発現の亢進も抑制しなかった。

以上の結果から、低用量のナローバンド UVB の鼻腔への短期間の照射が鼻粘膜のヒスタミン H_1 受容体遺伝子発現の亢進を抑制して、鼻炎症状を抑制する可能性が示唆され、アレルギー性鼻炎の治療に用いられる可能性が考えられた。

本研究は、アレルギー性鼻炎に対する光線療法が新規に開発できる可能性を示したものであり、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。