

## 論文審査の要旨

報 告 番 号	総 論 第 33 号		学位申請者	宮下 圭一
審 査 委 員	主 査	橋口 照人	学 位	博士 (医学)
	副 査	井上 博雅	副 査	原 博満
	副 査	西 順一郎	副 査	松口 徹也

**Intranasal Immunization with Phosphorylcholine Suppresses Allergic Rhinitis in Mice**  
 (ホスホリルコリン経鼻投与によるアレルギー性鼻炎発症の抑制)

上気道感染症に有効な広域スペクトルワクチンの開発が必要とされており、その一つとして一般的な病原体関連分子パターンを持ち、グラム陽性菌と陰性菌の両方の細胞外膜に存在するホスホリルコリン (PC) が注目されている。我々はこれまでに PC に Keyhole limpet hemocyanin (KLH) を結合させた PC-KLH をマウスに経鼻投与し、それによって PC 特異的 IgA ならびに全身免疫応答が誘導され、肺炎球菌およびインフルエンザ菌のクリアランスが亢進することを証明した。さらに PC-KLH による経鼻免疫では、IgE 産生が上昇しなかったことから、PC は特異的 IgA 粘膜免疫応答の誘導と同時に、IgE 産生を抑制する可能性が示唆された。最近の研究では、PC を高発現する肺炎球菌に幼齢マウスを暴露させると、成長後にハウスダスト・ダニ特異的 IgE 産生および気道の過敏性が有意に低下することが示されている。しかし、PC が直接アレルギー特異的 IgE 産生を低下させ、アレルギー性炎症を抑制させるか否かについては、これまで知られていない。PC がアレルギー性炎症を抑制することが示されれば、PC は上気道細菌感染症とアレルギー性疾患の両方の予防に応用できる可能性がある。

そこで、本研究では、PC 経鼻ワクチンが I 型アレルギー疾患であるアレルギー性鼻炎の発症に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、卵白アルブミン (ovalbumin ; OVA) アレルギー性鼻炎モデルに対して、OVA 感作前に PC 経鼻免疫を行い、OVA 経鼻誘発後のアレルギー性鼻炎症状ならびにアレルギー性炎症に対する抑制効果を検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) アレルゲン感作前に PC を経鼻投与することによってアレルギー性鼻炎が抑制された。
- 2) PC が鼻咽腔関連リンパ組織 (nasopharynx-associated lymphoid tissue ; NALT) における Th2 型の免疫応答を抑制し、IgE 産生や鼻粘膜局所の好酸球浸潤が抑制されたと考えられた。
- 3) PC によって樹状細胞 (dendritic cell ; DC) からの IL-12p40 の産生が亢進し、Th1/Th2 型バランスが Th1 型へシフトしたと考えられた。

以上の結果から、アレルゲン感作前の PC 経鼻免疫は、アレルゲンによる Th2 型免疫応答の誘導を阻止し、鼻粘膜におけるアレルギー性炎症そしてアレルギー性鼻炎症状の発症を抑制した。したがって、PC 経鼻ワクチンは、上気道細菌感染症の予防に加えて、アレルギー性鼻炎の感作、発症の抑制に有用である可能性が示唆された。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。