

氏名	こまつ なおき 小松直樹
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第552号
学位授与年月日	平成18年 3月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	マウスアレルギー性結膜炎に対する CCR3 阻害薬の治療効果
学位論文審査委員	(主査) 佐藤健三 (副査) 清水英治 井上幸次

## 学位論文の内容の要旨

アレルギー性結膜炎は即時相と遅発相からなる。即時相は肥満細胞の脱顆粒によって引き起こされる急性反応であり、遅発相は局所への炎症細胞浸潤、特に好酸球の浸潤による組織障害を特徴としている。重症型アレルギー性結膜炎では病態形成に好酸球が深く関与している。好酸球上に発現しているケモカイン受容体 3 (CCR3) は好酸球に対し活性化、脱顆粒、遊走といった機能を賦与する。よって、CCR3 活性化は重症型アレルギー性結膜炎の病態と深い関わりがあると考えられ、この経路を阻害することは新しいアレルギー治療の作用機序として大変有望だと思われる。そこで我々は CCR3 経路を阻害することにより、アレルギー性結膜炎を抑制できるかどうかを検討した。

### 方法

CCR3 阻害の治療的意義をマウスアレルギー性結膜炎モデルにて検討した。6-8 週齢の SWR/J メスマウスをブタクサ花粉にて免疫し、4 週間後にブタクサ懸濁液を点眼し、アレルギー性結膜炎を誘発させた。CCR3 阻害薬である W-56750 を点眼の前々日、前日、当日、翌日に経口で投与した。即時相の評価は臨床所見、エバンスブルー色素血管外漏出量測定、組織学的な脱顆粒肥満細胞数の計測にて行った。遅発相の評価は組織学的な浸潤好酸球数、浸潤好中球数、浸潤肥満細胞数にて行った。

### 結果

即時相の臨床症状のパラメーターとして用いた臨床スコアでは、W-56750 投与により有意な抑制がみられた(臨床スコア:対照群  $11.7 \pm 0.8$  点、W-56750 (30mg/kg) 群  $7.4 \pm 0.6$  点,  $P < 0.01$ )。血管外漏出量も W-56750 投与により有意に減少した(エバンスブルー色素血管外漏出量:対照

群  $115.1 \pm 9.3 \text{ mg/kg}$ 、W-56750 群  $49.0 \pm 4.2 \text{ mg/kg}$ ,  $P < 0.01$ )。また W-56750 は脱顆粒肥満細胞数を有意に減少させた (脱顆粒肥満細胞数: 対照群  $8.9 \pm 0.7$  カウント/視野、W-56750 群  $5.8 \pm 0.4$  カウント/視野,  $P < 0.01$ )。

遅発相に特徴的にみられる局所への好酸球浸潤は W-56750 投与により有意に抑制された (浸潤好酸球数: 対照群  $29.6 \pm 3.6$  カウント/視野、W-56750 (30mg/kg) 群  $6.6 \pm 0.9$  カウント/視野,  $P < 0.01$ )。また好中球浸潤も W-56750 は有意に抑制し (浸潤好中球数: 対照群  $5.5 \pm 0.4$  カウント/視野、W-56750 (30mg/kg) 群  $2.5 \pm 0.2$  カウント/視野,  $P < 0.01$ )、肥満細胞に対しても有意な浸潤抑制を示した (浸潤肥満細胞数: 対照群  $18.9 \pm 0.6$  カウント/視野、W-56750 (30mg/kg) 群  $14.2 \pm 0.6$  カウント/視野,  $P < 0.01$ )。

## 考 察

今回マウスアレルギー性結膜炎モデルを用いた検討で、遅発相において W-56750 は優れた好酸球浸潤抑制効果を示し、さらに好中球ならびに肥満細胞の浸潤も抑制した。また即時相における臨床所見及び血管透過性亢進についても CCR3 阻害は著明な抑制効果を示した。さらに即時相反応の引き金となる肥満細胞の脱顆粒に対しても W-56750 投与により有意な抑制がみられ、このことからこのモデルの肥満細胞上に発現している CCR3 の阻害により肥満細胞の脱顆粒が抑制され、血管透過性亢進の抑制と臨床所見の改善につながったと推察した。W-56750 を用いた CCR3 阻害はマウスアレルギー性結膜炎モデルの即時相および遅発相のいずれにも優れた抑制効果を示した。ケモカイン CCL11 欠損マウスを用いた同様の実験で即時相で臨床所見および肥満細胞の脱顆粒が完全に抑制され、遅発相での好酸球の集積も著しく抑制されており、さらに CCL11 をこの欠損マウスに投与したところ、好酸球の浸潤が誘導され、肥満細胞の脱顆粒が促進される結果が得られている (未発表データ)。本実験による結果と合わせると、CCL11 および CCR3 が即時相および遅発相の病態形成に重要であり、特に CCR3 を阻害することはアレルギー性結膜疾患の新しい治療の標的として妥当だけでなく非常に有望であることを示唆している。

## 結 論

今回我々は非常に特異性の高い強力な CCR3 阻害薬である低分子化合物 W-56750 を用いて CCR3 の阻害効果がアレルギー性結膜炎モデルにおいて即時相および遅発相とも抑制することを示した。これらの結果から W-56750 を含めた CCR3 を阻害する治療戦略はアレルギー性結膜疾患の治療法として有望である可能性があると考えられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

本研究はマウスアレルギー性結膜炎モデルを用いて、CCR3 阻害の即時相ならびに遅発相に対する治療的意義を検討したものである。その結果、即時相における臨床症状や血管透過性亢進、

さらに肥満細胞の脱顆粒が有意に抑制され、また遅発相においては好酸球の炎症局所への浸潤が有意に抑制され、CCR3の阻害効果がアレルギー性結膜炎モデルにおいて即時相および遅発相とも抑制することが判明した。本論文の内容は、CCR3を阻害する治療戦略はアレルギー性結膜炎の治療法として有望である可能性を示唆するものであり、明らかに学術水準を高めたものと認める。