慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Cyclooxygenase-2 Expression during Allergic Inflammation in Guinea-Pig Lungs
Sub Title	モルモットのアレルギー性気道炎症モデルにおけるシクロオキシゲナーゼ-2の発現
Author	小熊, 剛(Oguma, Tsuyoshi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.1 (2006. 3) ,p.29-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060302-0029

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Cyclooxygenase-2 Expression during Allergic Inflammation in Guinea-Pig Lungs

（モルモットのアレルギー性気道炎症モデルにおけるシクロオキシゲナーゼ－２の発現）

小　熊　　剛

内容の要旨

アラキドン酸代謝産物は気管支喘息の主病態である気道収縮と炎症を修飾する。その産生酵素シクロオキシゲナーゼ（Cox）には、ほとんどの細胞で構成的に発現するCox-1と、炎症性細胞などでサイトカインなどにより誘導されるCox-2の２つのアイソフォームがある。本研究ではアレルギー性気道炎症におけるCox-2の発現と病態への関与を明らかにすることを目的に、モルモット喘息モデルを用いて検討した。

雄性ハートレー系モルモットに卵白アルブミンを反復吸入させて感作した後、抗原吸入曝露を行った。経時的にモルモット肺を摘出してRNAおよび蛋白を抽出し、ノーザンブロット法、ウェスタンブロット法でCox-1/2 mRNA、蛋白の発現を検討した。さらにCox-2依存性アラキドン酸代謝産物を同定するため、摘出肺をCox非選択的阻害剤（インドメタシン）、Cox-2選択的阻害剤（NS-398, JTE-522）、vehicleのいずれかで前処置後、A23187あるいはアラキドン酸存在下で培養し、上清中のアラキドン酸代謝産物濃度（PGD_2, PGE_2, 6-keto $PGF_1\alpha$, TxB_2）をELISA法で測定した。次にNS-398を腹腔内投与したモルモットに抗原曝露を行い、プレチスモグラフ法でヒスタミン気道過敏性、気管支肺胞洗浄法で気道炎症（総細胞数および白血球分画）を評価した。

Cox-1 mRNAはモルモット肺において構成的に発現しており、抗原曝露によって発現量の変化を認めなかった。一方、Cox-2 mRNAは抗原曝露１時間後に一過性に発現が顕著に増強した。Cox-2蛋白も抗原吸入６時間後に発現が2.5倍に増強した。

抗原曝露後の培養モルモット肺組織からはA23187によりすべてのアラキドン酸代謝産物が産生され、インドメタシンで抑制された。一方、選択的Cox-2阻害剤は抗原曝露群でのPGD_2, PGE_2産生のみを抑制した。モルモット個体へのNS-398投与は気道過敏性には影響しなかったが、有意に気管支肺胞洗浄液中の炎症性細胞数（好酸球数、好中球数）を抑制した。

以上よりアレルギー性気道炎症では一過性のCox-2発現が誘導され、PGD_2, PGE_2産生を介してアレルギー性気道炎症の病態を修飾すると考えられた。

論文審査の要旨

アラキドン酸代謝産物は気管支喘息の病態への関与が知られているが、その産生の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ（Cox）には、構成的に発現するCox-1と、サイトカインなどによる刺激で主に誘導されるCox-2の２つのアイソフォームがある。本研究では気管支喘息の病態におけるCox-2の関与をモルモット喘息モデルを用いて検討した。モルモット喘息モデルは卵白アルブミン（OA）を２回反復吸入させて感作した後、同様に抗原吸入曝露を行い作成した。本モデルではCox-1 mRNAは構成的に発現し、抗原曝露によって発現量の変化を認めず、Cox-2 mRNAは抗原曝露１時間後に一過性に発現が顕著に増強し、蛋白レベルでも抗原曝露６時間後に2.5倍発現が増強していた。また、抗原曝露後の摘出肺とCox-2選択的阻害剤（NS-398, JTE-522）を用いた*ex vivo*の系で、誘導されたCox-2依存性アラキドン酸代謝産物がPGD_2, PGE_2であることが明かにされた。さらにNS-398を*in vivo*で抗原曝露後に投与すると、vehicle投与群に比し気道過敏性は変化がなかったが、気管支肺胞洗浄液中の炎症性細胞数（好酸球数、好中球数）増加が抑制されていた。以上よりアレルギー性気道炎症では一過性にCox-2発現が誘導され、PGD_2, PGE_2産生を介してアレルギー性気道炎症の病態を修飾すると結論した。

審査では、まず動物モデルに関して、同様の手技で行われた感作、曝露の区別に関しての質問があった。それに対して２回目までが抗原感作、３回目が抗原曝露であること、気道収縮、炎症性細胞の気道への集積は３回目の抗原曝露後に顕著に認められ、２回目までの吸入では認められないことが回答された。Cox-2発現細胞に関しての質問では、本研究では免疫組織学的検討などでの同定はされていないが、PGD_2, PGE_2がCox-2依存性に産生されていたことから気道上皮細胞、肺胞マクロファージ、肥満細胞がCox-2発現細胞である可能性があるとの回答がされた。また、本モデルでの炎症性細胞の気道への集積は抗原曝露３時間以降であることからCox-2を発現した炎症性細胞の流入である可能は低いことが述べられた。つぎに本モデルで特徴的に認められた一過性のCox-2発現のメカニズムに関しての質問がなされた。これに対しては培養肥満細胞でIgEの架橋で同様の発現が認められること、時間経過から気道に放出されたサイトカインなどによる発現誘導である可能性は低く、気道収縮によるメカニカルストレスが関与している可能性も考えられるとの回答がされた。

以上、本研究はCox-２発現細胞の同定、その発現メカニズムなど検討すべき点が残されているが、気管支喘息の病態におけるCox-2の関与を明かにした有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　小川　聡
外科学　小林　紘一　　微生物学・免疫学　小安　重夫
医化学　末松　　誠
学力確認担当者：池田　康夫、小林　紘一
審査委員長：小林　紘一

試問日：平成17年12月27日