

# アレルギー性鼻炎（AR）モデルマウスを用いた 神経ペプチド(Gastrin-releasing peptide: GRP)のARの病態への関与について

松本 祐磨

杏林大学医学部耳鼻咽喉科学教室

## 1. はじめに

アレルギー性鼻炎 (allergic rhinitis:AR) はマスト細胞のIgE受容体を介したI型アレルギー疾患である。鼻汁やくしゃみの症状発現には知覚神経の関与が重要で、今までに知覚神経の神経ペプチドである Substance P (SP) や calcitonin gene-related peptide (CGRP) 等の関与が報告されてきた。しかしながら、未だARと神経ペプチドの関与における研究は十分ではなく、臨床応用には至っていない状況である。知覚神経の神経ペプチドの一つである Gastrin Releasing Peptide (GRP) は痒み刺激に関与する<sup>1)</sup>ことが報告されており、Tominagaら<sup>2)</sup>は GRP含有神経は表皮に存在し、アトピー性皮膚炎患者についてはその密度が高くなると報告している。一方、鼻粘膜とGRPに関してはBaraniukら<sup>3)</sup>による肥厚性鼻炎患者の鼻粘膜におけるGRPやGRP受容体 (GRPR) の局在について示した報告のみで、I型アレルギーとの関連は未だ検討されていない。我々はARモデルマウスにおいてGRP-GRPR systemとARの病態への関与について検討を行った。

## 2. 対象と方法

BALB/cマウスにOvalbumin (OVA) とアジュバントとして水酸化アルミニウムゲルを混合し、これを週1回、計3回腹腔内投与した。その後OVAの点鼻を14日間の連日投与し、アレルギー性鼻炎を発症させて、AR発症モデルを作成した<sup>4,5)</sup>。このARモデルマウスにおけるARの発生過程を確認する為に上記プロトコルによるARモデルマウス作成とは別の3群を含む4群に分類し、検討を行った。A群ではPBSの腹腔内注射に続けてPBSの点鼻を2週間、B群ではOVAの腹腔内注射に続けてPBSの点鼻を2週間、C群ではOVAの腹腔内注射に続けてOVA及びPBSの点鼻を各1週間ずつ、D群ではOVAの腹腔内注射に続けて同薬剤の点鼻を2週間行った。最終感作24時間後に血液や鼻粘膜を採取し、免疫染色とwestern blotを行い、鼻粘膜のGRPとGRPRのタンパク発現の程度を比較検討した。さらにARモデルマウスに対してGRPR antagonist点鼻 (AR-GRPR-A) と生理食塩水点鼻 (AR-NS) の投与にて鼻症状の抑制効果について比較検討を行った。

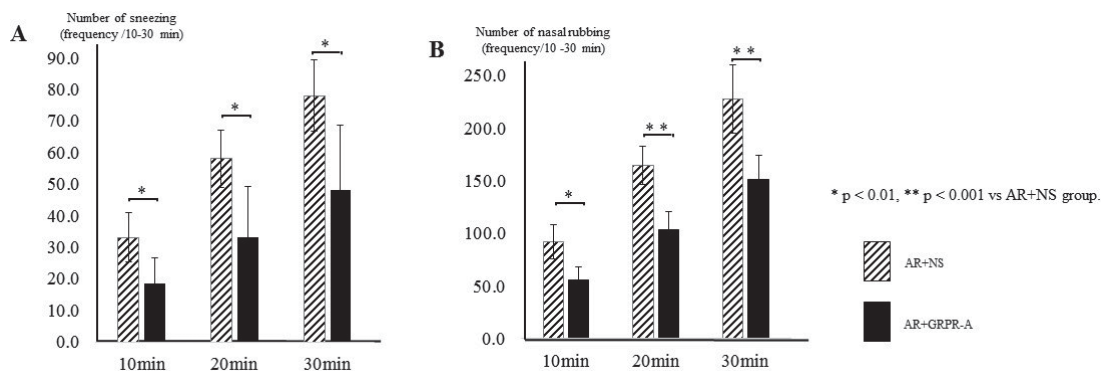


図1 GRPR-Antagonistによる鼻症状の抑制効果について

### 3. 結果

免疫染色にて鼻粘膜のGRPは鼻粘膜上皮と鼻腺周囲, GRPRは粘膜下腺と鼻粘膜上皮及びマスト細胞上に発現を認め, 鼻粘膜のGRPとGRPRの発現はアレルギー性炎症が成立すると共に増加した。Western blot においても同様に鼻粘膜のGRPとGRPRの蛋白発現がコントロールとの比較にてARモデルマウスにて有意に発現した。さらにGRPR antagonist投与での検討では, 基準群に比してGRPR antagonist投与群では有意にAR症状の抑制を認めた(図1)。

### 4. 考察とまとめ

アレルギー性鼻炎に対するモデルマウスを作製し, GRPとGRPRの局在と鼻粘膜のアレルギー性炎症との関与及びGRPR antagonistによるAR症状の抑制効果について検討した。鼻粘膜のGRP-GRPR systemは全身感作の段階ではやや増加もしくは不変だが, 鼻粘膜への局所感作により有意に増加を示した。さらにGRPR antagonistの局所投与はAR症状を有意に抑制した。以上より, GRP-GRPR systemは鼻粘膜のアレルギー性鼻炎症状の増悪因子となる可能性が考えられ, 鼻粘膜へのGRPR antagonistがARの新規治療薬となり得ることが示唆された。

### 参考文献

- 1) Sun YG, Chen ZF A. gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature* 2007; 448: 700-3.
- 2) Tominaga M, Oqawa H, et al. Histological characterization of cutaneous nerve fibers containing gastrin-releasing peptide in NC/Nga mice: an atopic dermatitis model. *J Invest Dermatol* 2009;129:2901-5.
- 3) Baraniuk JN, Lundgren JD, et al. Gastrin-releasing peptide in human nasal mucosa. *J Clin Invest* 1990;85: 998-1005.
- 4) Yamada T, Tongu M, et al. Sublingual Immunotherapy Induces Regulatory Function of IL-10-Expressing CD4(+) CD25 (+) Foxp3 (+) T Cells of Cervical Lymph Nodes in Murine Allergic Rhinitis Model. *J Allergy (Cairo)* 2012;490905.
- 5) Takamura K, Fukuyama S, et al. Regulatory role of lymphoid chemokine CCL19 and CCL21 in the control of allergic rhinitis. *J Immunol* 2007;179: 5897-5906.

### 講演記録

- 1) Yuma Matsumoto :Involvement of gastrin-releasing peptide in allergic rhinitis,ERS 2016, スtockホルム, 平成28年7月4日
- 2) 松本祐磨:アレルギー性鼻炎におけるGastrin Releasing Peptideの関与について, 第34回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 三重, 平成28年2月6日
- 3) 松本祐磨:ガストリン放出ペプチドは, マウスにおけるアレルギー性鼻炎の成立に関与する, 第135回 日本薬理学会関東支部会, 静岡, 平成28年10月8日