

# 学位論文の要旨

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態解明医学講座 生体防御医学分野	氏 名	三 宅 泰 士
-----	---	-----	---------

## 主論文の題名

Dose-dependent differential effects of thrombin in allergic bronchial asthma.

## 主論文の要旨

【背景】 トロンビンは凝固系の反応を担う主要なタンパク分解酵素として知られているが、その働きとは別にプロテアーゼ活性化受容体(PARs)を介した炎症反応に重要な役割を果たしている。しかしながら免疫反応におけるトロンビンの役割は未だ明らかにされていない。そこで我々はアレルギー性気管支喘息モデルマウスを用いてトロンビンのアレルギー性気管支喘息における役割を検証した。

【方法】 トリ卵白アルブミン(OVA)を第0日目、7日目、14日目にマウス腹腔内に注射し、感作させた。その後第22日目、23日目、24日目、25日目、26日目にマウス専用のチャンバーを用いてネブライザーによりOVAを吸入させ、アレルギー性気管支喘息を引き起こした。トロンビン、もしくは阻害剤はOVA吸入の直前に同様にして吸入させた。第26日目には気道過敏性を評価し、翌日に気管支肺胞洗浄液(BALF)を採取し、解剖して炎症性細胞の浸潤、各種炎症マーカーを評価した。

【結果】 凝固活性が低い状態で保持されたマウス群はアレルギー性の炎症を減少させた。低濃度のトロンビンによってアレルギー性気管支喘息は抑制されたが、高濃度のトロンビンは逆に悪化させるという結果となった。また、アンチトロンビン、アルガトロバン、ヒルジン、及び抗トロンボモジュリン抗体を投与するとアレルギー性気管支喘息は悪化した。また、トロンビンと活性化プロテインC両方を阻害したマウス群では病態は更に悪化した。プロテアーゼ活性化受容体-1(PAR-1)ヘテロ接合型

マウス群のアレルギー性炎症は野生型マウス群と比較して抑制されていた。しかしながら PAR-1 アゴニストによってその病態は悪化した。また、PAR-1 アゴニスト処理をした Th2 細胞を移植したマウス群は、対照群と比較して病態が悪化した。低濃度のトロンビン処理は樹状細胞の成熟とサイトカイン分泌を抑制したが、高濃度では逆に増強させた。

【結論】アレルギー性気管支喘息においてトロンビンは低濃度ではその病態を改善させ、高濃度では逆に悪化させるという用量依存的な影響を与えた。これらの結果により、トロンビンはアレルギー性気管支喘息の病態において因果関係があることが示された。