



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Title	Narirutin Inhibits Airway Inflammation in an Allergic Mouse Model(内容の要旨(Summary))
Author(s)	舟口, 祝彦
Report No.(Doctoral Degree)	博士 (再生医科学) 甲 第710号
Issue Date	2007-03-25
Type	博士論文
Version	
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/23155

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

氏名 (本籍)	舟 口 祝 彦 (岐阜県)
学位の種類	博 士 (再生医科学)
学位授与番号	甲第 710 号
学位授与日付	平成 19 年 3 月 25 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Narirutin Inhibits Airway Inflammation in an Allergic Mouse Model
審 査 委 員	(主査) 助教授 湊 口 信 也 (副査) 教 授 近 藤 直 実 教授 小 澤 修

論 文 内 容 の 要 旨

気管支喘息は、好酸球性炎症を主体とするアレルギー性気道炎症性疾患であり、抗炎症療法が治療の主体となっている。フラボノイドは自然界に広く存在するポリフェノール混合物群で、抗酸化作用やアレルギー性疾患、炎症、ウイルス、腫瘍などに対する多数の生物学的効果が報告されている。フラボノイドの一種である Narirutin (naringenin-7-O-β-D-rutinoside) は柑橘類に多く含まれ、In vitro では脱顆粒抑制作用などの抗炎症・抗アレルギー作用が報告されている。

フラボノイドによる喘息抑制効果を検討した報告は少なく、Narirutin による抗喘息作用は明らかでない。本研究では、アレルギー性好酸球性気道炎症モデルマウス (以下、気管支喘息モデル) に Narirutin を経口投与し、その抗炎症作用および機序について検討した。

対象と方法

6 週齢雌の Nc/Nga マウスを用いた。アレルゲンの Ovalbumin (OVA) 100 μg を、アジュバントである水酸化アルミニウムゲル (Alum) 1.6 mg および Saline 200 μg と混和し、実験 0, 7 日目にマウスに腹腔内投与して感作をおこない、その後 14, 15, 16 日目に 1% の OVA 溶液をネブライザーを用い経鼻的に投与しチャレンジとし、気管支喘息モデルを作製した。気管支喘息モデルは、Narirutin 非投与群 (OVA 群, n=8) と Narirutin 投与群 (Narirutin/OVA 群) に分け、Narirutin は 0.1, 1, 10 mg/kg/日の各量を 7 日目から 16 日目までの 10 日間、1 日 1 回経口投与した (各 n=8)。コントロールとして同齢の Nc/Nga マウスに対し、同量の Alum および Saline を腹腔内投与し、Saline をネブライザーにて経鼻的に投与した (Saline 群, n=8)。最終チャレンジ終了後、24 時間後 (17 日目) に末梢血細胞数・細胞分画、血清 IgE、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の総細胞数・細胞分画・IL-4・IL-5 および 気管支組織所見 (HE 染色, PAS 染色) について、各群間で比較検討した。

結果

Narirutin は 10 mg/kg/日の投与量において、マウス気管支喘息モデルにおける末梢血・BALF 中の好酸球数、血清 IgE、BALF 中の IL-4 をいずれも減少させ、病理学的に気管支・血管周囲の好酸球を主体とした炎症細胞浸潤及び粘液産生を抑制した。しかし、BALF 中の IL-5 は抑制されなかった。また、Narirutin は、0.1 および 1 mg/kg/日の投与量では抗炎症作用は示さなかった。

考察

本研究において Narirutin は、マウス気管支喘息モデルの気道炎症を抑制することが証明された。IL-4 と IL-5 は気管支喘息における主要なサイトカインであり、Narirutin は IL-5 には関与しなかつ

ったが、IL-4 の産生を強力に減少させ、IgE の産生を抑制することにより、好酸球性気道炎症を抑制するものと考えられた。フラボノイドには抗酸化作用をはじめ、ヒスタミン遊離抑制作用、プロスタグランジン産生抑制作用、白血球接着分子発現抑制作用など様々な抗炎症・抗アレルギー作用が報告されており、Narirutin に関しても本研究で示された機序以外にも様々な機序を介して抗炎症作用を来している可能性が示唆される。

Narirutin は、気管支喘息治療の一助となる可能性があると考えられた。

結語

マウス気管支喘息モデルにおいて、Narirutin の投与はアレルギー反応における IL-4 や IgE の産生を減少させ、好酸球性気道炎症を抑制したと考えられた。

論文審査の結果の要旨

申請者 舟口祝彦は、Nc/Nga マウスを用いて、アレルゲンの Ovalbumin (OVA)により好酸球性気道炎症によるマウス気管支喘息モデルを作製し、Narirutin の経口投与により IL-4, IgE を抑制し、病理学的に気管支・血管周囲の好酸球を主体とした炎症細胞浸潤及び粘液産生を抑制した。このことは、呼吸器病学の進歩に少なからず寄与するものと考えられる。

[主論文公表誌]

Narirutin Inhibits Airway Inflammation in an Allergic Mouse Model
Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology (in press).