



Title	Effects of Capsaicin Desensitization on Nasal Allergy-like Symptoms and Histamine Release in the Nose Induced by Toluene Diisocyanate in Guinea Pigs.
Author(s)	阿部, 能之
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38169
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	阿 部 能 之
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 0 6 6 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 5 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	Effects of Capsaicin Desensitization on Nasal Allergy-like Symptoms and Histamine Release in the Nose Induced by Toluene Diisocyanate in Guinea Pigs. (トルエンジイソシアネートにより引き起こされたモルモット鼻アレルギー様症状と鼻粘膜のヒスタミン遊離に対するカプサイシン脱感作の効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松 永 享 (副査) 教 授 北 村 幸 彦 教 授 三 木 直 正

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

鼻粘膜の知覚神経は三叉神経であり、鼻粘膜に与えられた痛覚刺激は順行性に中枢へ伝達されて認知され、反射を介してくしゃみ、鼻汁分泌を引き起こす。この痛覚刺激を伝達するのは無髄のC線維であり、その中枢での神経伝達物質がサブスタンスP (SP) やカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) であることが知られている。また鼻粘膜末梢においてもSPやCGRPを含む神経線維が証明されており、これらも鼻過敏症に何等かの役割を果たしていると考えられている。そこで筆者は、ポリウレタンの原材料であり、それを取り扱う作業者に喘息様、鼻炎様症状を引き起こすトルエンジイソシアネート (TDI) により感作したモルモットを鼻過敏症モデルとして、SPやCGRPの遊離、枯渇薬であるカプサイシンを投与し、カプサイシン感受性知覚神経の鼻過敏症における役割をその症状の変化、鼻粘膜ヒスタミン含有量の点から検討した。

(方法ならびに成績)

モルモットに対し、10% TDI 鼻前庭塗布連日5日間を3週間間隔で2回行ない感作、1週間後より5% TDI 鼻前庭塗布により症状誘発を行なった。鼻アレルギー様症状はくしゃみ、鼻汁の鼻炎様症状を10分間観察し点数化し評価した。カプサイシンはTDI感作前に総量950mg/kgを連日5日間(50, 100, 200, 200, 400 mg/kg)皮下投与した。鼻粘膜ヒスタミン含有量はHPLC-蛍光法で測定した。症状の統計的解析にはWilcoxon U testを、鼻粘膜ヒスタミン含有量の統計的解析にはStudent's t-testを用いた。

カプサイシン初回投与時(50mg/kg)、モルモットは全身皮膚の発赤、脱糞、呼吸困難など、知覚神経末梢より神経伝達物質が放出されたことによる強い全身症状を示した。しかし2回目以降のカプサイシン投与時にはこのような症状は全く観察されず、カプサイシン感受性知覚神経の神経伝達物質の枯渇、即ち、カプサイシン脱感作の成立が確認された。また、この脱感作状態はカプサイシン投与6週間後(実験終了時)まで持続していた。

症状誘発により、TDI感作モルモットはくしゃみ、鼻汁分泌などの著しい鼻アレルギー様症状を示した。これに対し、カプサイシン投与動物では、その症状は有意に減少した($P < 0.01$)。カプサイシン投与動物、非投与動物共に、TDI感作により鼻粘膜のヒスタミン含有量は有意の増加を示した(カプサイシン投与動物ではTDI感作していない動物の347%, カプサイシン非投与動物では300%, 共に $P < 0.01$)。症状誘発により、カプサイシン非投与動物では鼻粘膜ヒスタミン含有量は有に減少した($P < 0.01$)が、カプサイシン投与動物では減少しなかった。

(総括)

5% TDI による症状誘発により、TDI 感作モルモットは著しい鼻アレルギー様症状を示し、この時鼻粘膜のヒスタミン含有量は有意に減少した。これに対し、カプサイシン脱感作によるモルモットのカプサイシン感受性知覚神経の神経伝達物質を枯渇させておくと、TDI 感作モルモットは鼻アレルギー様症状を示さず、鼻粘膜ヒスタミン含有量の減少も抑制されていた。これらの結果は、TDI 感作モデルにおける鼻アレルギー様症状の発現には、カプサイシン感受性知覚神経が重要な役割を果たしていること、又、カプサイシン脱感作により抑制された鼻粘膜ヒスタミン含有量の減少は、TDI により引き起こされたカプサイシン感受性知覚神経の軸索反射により鼻粘膜末梢に放出された SP や CGRP などの神経伝達物質による肥満細胞からのヒスタミン遊離が起きていることを示していると考えられた。人における鼻過敏症においては抗原性の無い物理的刺激、例えば温度や湿度により鼻過敏症状が誘発される症例が多くみられる。このような場合は、TDI のような知覚神経を直接刺激する化学物質によるアレルギー様症状発現と同様に、特異抗原による I 型アレルギー反応が必ずしも存在しなくとも、神経性炎症が主なメカニズムとして鼻症状が発現、肥満細胞からのヒスタミン放出がおり得ると考えられた。

又、花粉症などの I 型アレルギー疾患においても、このメカニズムが症状を悪化させる因子として働いていると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、鼻過敏症における知覚神経の役割を検討する目的で行なわれたものである。鼻過敏症の動物モデルとして TDI 感作モルモットを製作し、鼻過敏症獲得によりモルモット鼻粘膜ではヒスタミン含有量が増加し、症状誘発によりそれが減少すること、知覚神経の神経伝達物質サブスタンス P の枯渇薬であるカプサイシンを投与することにより、鼻過敏症状が抑制され、症状誘発時の鼻粘膜ヒスタミンの減少が抑制されることを示した。

これらの成績より、鼻過敏症状発現においてカプサイシン感受性知覚神経が重要な役割を果たしていること、ならびに、I 型アレルギー反応を介さない、サブスタンス P による肥満細胞からのヒスタミン遊離が起きていることを明らかにした。また、鼻アレルギーをはじめとする鼻過敏症の治療として、サブスタンス P などに対する拮抗薬、さらにはカプサイシン自体の鼻局所投与が有効である可能性を示した。

本研究は、鼻過敏症状発現機序解明の点で価値ある業績であり、学位論文に値するものである。