

モルモットアレルギー性鼻炎モデルを用いた 鼻閉の発症機序の薬理的解析

奈邇 健, 水谷 暢明, 河野 茂勝

要約: アレルギー性鼻炎はくしゃみ, 鼻汁分泌亢進および鼻閉を主症状とする典型的な I 型アレルギー疾患である。くしゃみおよび鼻汁分泌は抗ヒスタミン薬で強く抑制されるが, 患者にとって最も苦痛を強いる鼻閉の治療にはグルココルチコイドが繁用され, これに代わる鼻閉の治療薬が望まれる。我々はスギ花粉を抗原としたモルモットアレルギー性鼻炎モデルを作成し, 主として抗原惹起後に誘起される 2 相性の鼻閉ならびに抗原以外の刺激に対する鼻過敏症の発症メカニズムについて解析し, 有効な治療薬の候補について検討した。遅発性の鼻閉はシステイニルロイコトリエン (CysLTs) ならびにトロンボキサン (TX) A_2 の受容体拮抗薬で強く抑制された。また, 低濃度の LTD₄ および TXA₂ 類似薬, U-46619 の点鼻は感作-惹起動物において相乗的に鼻閉を惹起することから, これらのアラキドン酸代謝物は鼻粘膜の効果器において相乗的な作用で遅発性の鼻閉を惹起している可能性が示唆された。鼻過敏性の発症は B₁ および B₂ 受容体に対する拮抗薬で抑制され, さらにこれらの受容体のアゴニストである des-Arg⁹-カリジンおよびブラジキニンの点鼻は感作-惹起動物においていずれも鼻過敏症を惹起することから, 本鼻炎症状の発症にはキニン類が大きな役割を演ずる可能性が示唆された。実際の鼻アレルギー患者では, 抗原惹起が繰り返され, 2 相性の鼻閉と鼻過敏症がオーバーラップして発症していることから, これらの鼻閉をコントロールするためには, アラキドン酸代謝物の作用を抑制することに加えて, キニン類の作用を阻害することが有効である可能性が示唆された。

1. はじめに

アレルギー性鼻炎は, くしゃみ, 鼻漏および鼻閉を主症状とする典型的な I 型アレルギー疾患であり, この 30~40 年間に患者数が急増し, 現在では我が国の国民の 20~30% が罹患していると推計されている。くしゃみおよび鼻漏は抗ヒスタミン薬で緩解することが知られているが, 鼻閉は容易に緩解せず, α 受容体刺激作用を有する血管収縮薬およびグルココルチコイドの点鼻でのみ有効であるとされる。しかしながら, α 受容体刺激薬の作用は一過性であるとともに連用により耐性を生じるため, 鼻閉の緩解にはグルココルチコイドが用いられてきたが, 本薬が重大な副作用を生じる可能性があることは言うまでもない。したがって, 鼻閉の緩解を目的とした新規治療薬の開発が望まれる。本稿では, アレルギー性の鼻閉に有効な治療薬の開発に有用な動物モデルの開発を企図して, これまでに我々が作成したスギ花粉によるモルモットアレルギー性鼻炎モデルの特徴を紹介するとともに, 本モデルを用いて解析してきた鼻閉の発症機序を述べる。

2. アレルギー性鼻炎モデルの開発

ヒトのアレルギー性鼻炎の病態を反映しうる動物モデルの開発に当たり, 抗原として日本スギの花粉を用いることとした。この理由は, スギ花粉が我が国の花粉症の最もポピュラーな抗原であることのみならず, スギ花粉の粒子径は約 30 μm なので鼻孔から吸入させた場合, 下気道に到達せず喘息様の呼吸困難を惹起しないことが想像できたからである。

次に, 留意したことは花粉を粉体のまま定量的に吸入させる方法であるが, 我々は多くの予備的実験の末,

キーワード: アレルギー性鼻炎, 花粉症, 動物モデル, ロイコトリエン, ブラジキニン

京都薬科大学薬理学教室 (〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5)

e-mail: nabe@mb.kyoto-phu.ac.jp

原稿受領日: 2005 年 1 月 19 日, 編集委員会依頼原稿

Title: Pharmacological analyses of mechanisms underlying nasal blockage using a guinea-pig model of allergic rhinitis

Author: Takeshi Nabe, Nobuaki Mizutani, Shigekatsu Kohno

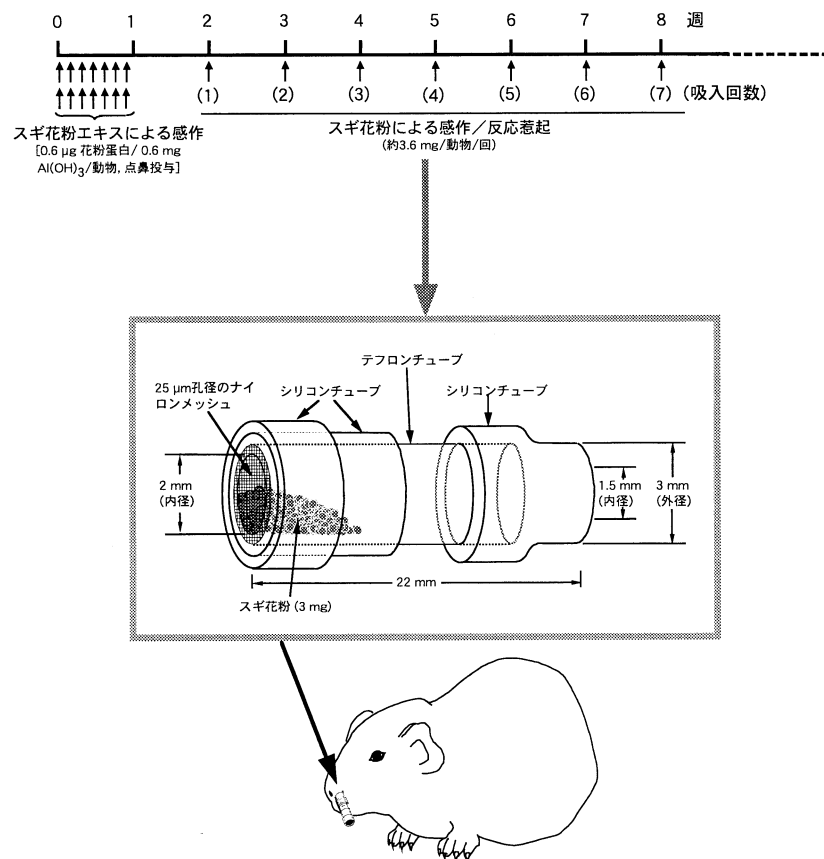


図1 スギ花粉によるモルモットアレルギー性鼻炎モデルにおける感作および反応惹起のスケジュール
(文献1を改変)

図1に示すような定量的吸入器具を開発した(1)。すなわち、一端を25 μm 孔径のナイロンメッシュで覆ったテフロン製の円筒状容器を作製し、これに花粉3 mgを充填して他端をモルモットの片側鼻孔に押し当て、他方の鼻孔を実験者の指で閉塞し、無麻酔下、自発呼吸下に1分吸入させた。この操作を両側鼻孔について行うことにより、ほぼ再現性よく約1.8 mg/片側鼻孔の花粉がモルモットにより吸入され、残りは容器内に残存した。吸入10分後には、吸入された1.8 mgの花粉のうち約80%が上気道に捕捉され、下気道に到達した花粉は0.001%以下であった。残りの約20%は食道および胃に認められた(1)。

モルモットの感作は、ヒトの感作経路と同様に鼻腔を介して行うこととした。近年、アレルギーモデルの作成において、感作の際のアジュバントの使用の有無が議論される場合があるが、ヒトのアレルギーの病態では環境因子由来のアジュバントがIgE抗体の産生やアレルギーの発症に重要な役割を演じていることは明らかである。したがって、本モデルにおいてもアジュバントとして $\text{Al}(\text{OH})_3$ を用い、これにスギ花粉エ

キスを吸着させ、この懸濁液を図1に示すごとく1日2回、7日間連続で点鼻することで感作を行った。このように感作したモルモットに、上記の花粉吸入方法によって花粉を1週間に1回宛吸入させることにより反応惹起を繰り返した(2)。

上述のごとく、鼻閉は患者にとって最も苦痛を強い症状であることより、反応の指標としては鼻閉の発現を観察した。鼻閉はダブルフロープレチスモグラフィ法(3) (Pulmos-I, II, III, M.I.P.S.)により specific airway resistance (sRaw) の変化を測定することによって評価した。sRawは上気道のみならず下気道の気道抵抗を含む総気道抵抗を表現するものであるが、上述のごとく、花粉は上気道に局限して捕捉されること(1)より本モデルのsRawの変化は上気道の閉塞に伴う変化を反映しているものと考えられる。さらに、後述の即時性の鼻閉は1分間呼吸数の低下に伴って発現する(2)のに対し、即時性喘息反応時には気道抵抗の上昇が1分間呼吸数の上昇に伴って誘起されることが報告されている(4)。

反応惹起の繰り返しにより、図2に示すように4回

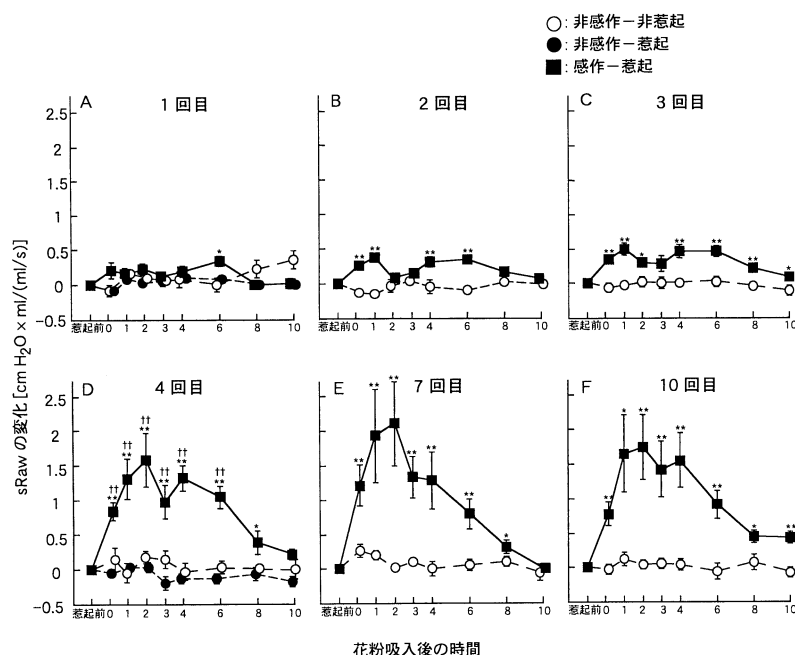


図2 1~10回目のそれぞれの反応惹起後の鼻閉の発症の経時的変動

それぞれの点は11もしくは12例の平均±標準誤差を表す。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (非感作-非惹起群との比較), + $P < 0.05$, ++ $P < 0.01$ (感作-惹起群との比較)。sRaw: specific airway resistance (文献2を改変)

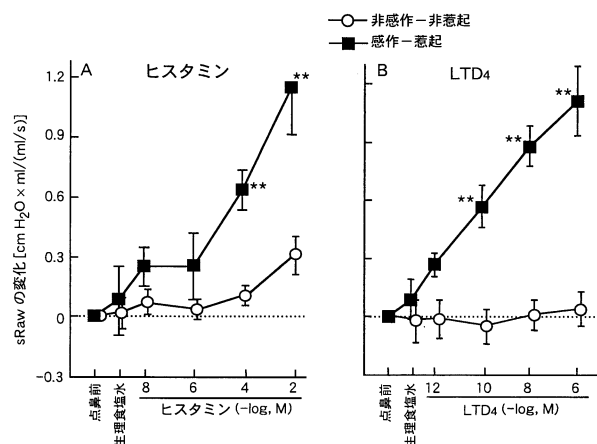


図3 ヒスタミン(A)およびロイコトリエン(LT) D_4 (B)に対する鼻過敏症

反応惹起の2日後に種々濃度のヒスタミンもしくは LTD_4 を点鼻した。それぞれの濃度のヒスタミンもしくは LTD_4 の点鼻10分後にspecific airway resistance (sRaw)を測定した。それぞれの点は11もしくは12例の平均±標準誤差を表す。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (非感作-非惹起群との比較)。(文献10, 11を改変)

目の惹起より1~2時間および4~6時間をピークとした2相性のsRawの上昇が観察され、この2相性の鼻閉は少なくとも惹起10回目まではほぼ再現性よく観察された(2)。また、別の指標としたくしゃみはいずれの惹起時においても1時間後までに即時性に発症した(2)。

アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜に抗原惹起を行うと、くしゃみのみならず即時および遅発性の鼻閉が発現す

ることはよく知られている(5-7)。さらに、アレルギー性鼻炎患者では抗原以外の様々な刺激に対して反応する鼻過敏症が発症することもよく知られている(8, 9)。そこで、本モデルにおいても鼻過敏症の有無を、惹起2日後に鼻孔よりヒスタミンを低濃度から順次投与し、鼻閉の発現を非感作動物のそれと比較したところ、感作-惹起動物では非感作動物に比して約1000倍低濃度から鼻閉が誘起された(10) (図3)。さらに、ロイコトリエン(LT) D_4 の点鼻では、非感作動物では高濃度(10^{-6} M)でもわずかな鼻閉がみられるにすぎなかったが、感作動物では極めて低濃度から鼻閉が惹起された(11) (図3)。惹起2日後に顕著に認められた鼻閉は7日後、すなわち次の惹起時にはほぼ完全に消失していた(10, 11)。この鼻過敏性の亢進は惹起4回目より認められ、惹起回数の増加に伴ってその程度は顕著となった(10, 11)。

以上のアレルギー性鼻炎の症状のタイムコースを図式化すると図4のごとくである。

3. 鼻炎症状の発症に関与するメディエーターの薬理的解析

上記のアレルギー性鼻炎モデルを用い、くしゃみ、2相性の鼻閉ならびに鼻過敏症の発症に関与するメディエーターについて主として薬理的に解析し、以下の知見を得た。そのサマリーを表1に示す。

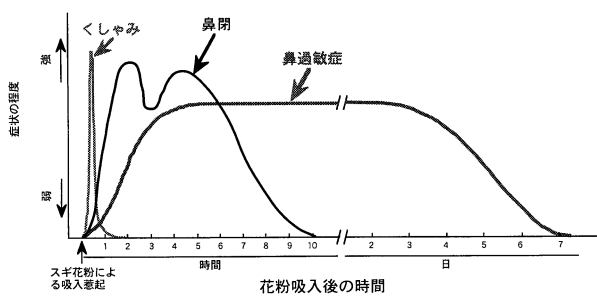


図4 スギ花粉によるモルモットアレルギー性鼻炎モデルにおける鼻炎症状発症の経日的変動

表1 鼻アレルギー症状の発症における種々ケミカルメディエーターおよび好酸球の関与の程度

	くしゃみ	鼻 閉		鼻過敏症
		即時相	遅発相	
一酸化窒素	-	++	+	-
ヒスタミン	++	-	-	-
CysLTs	-	-	+	-
TXA ₂	-	-	+	-
キニン類	-	-	-	++
好酸球	-	-	-	-

- : 関与なし, + : 一部関与, ++ : かなりの関与, CysLTs : システイニルロイコトリエン, TX : トロンボキサン

1) 一酸化窒素 (NO)

NO 合成酵素 (NOS) に対する非選択的な阻害薬である *N*^ω-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) を反応惹起 15 分前に静脈内投与すると, くしゃみには影響を及ぼさないが, 即時性の鼻閉をほぼ完全に抑制した。また, 惹起 3 時間後に L-NAME を処置した場合, 遅発性の鼻閉は約 70% 抑制された(12)。一方, 誘導型 NOS の選択的阻害薬であるとされるアミノグアニジンはこれらの鼻閉に何ら影響を及ぼさなかった(12)。さらに, α 受容体刺激作用を有する血管収縮薬であるナファゾリンも L-NAME とほぼ同様の作用態度を示した(13)。

以上の成績より, 即時性および遅発性の鼻閉のいずれにもおそらく構成型 NOS によって産生される NO を介した鼻粘膜の血管拡張が大きな役割を演ずることが強く示唆される。さらに, 遅発性の鼻閉には血管拡張以外に, 鼻粘膜の血管透過性亢進, あるいは鼻汁分泌が関与するのかもしれない。しかしながら, 現在のところ, 鼻汁分泌を定量的に評価する方法は見出していない。

2) ヒスタミン

抗ヒスタミン薬はアレルギー性鼻炎患者の治療に繁

用されるが, くしゃみや鼻汁分泌には有効性を示す(14)ものの, 鼻閉に対する効果は明らかではないとされる。

本モデルにおいて, 反応惹起後に軽麻酔下のモルモットの右鼻孔から左鼻孔へ生理食塩水を灌流することにより鼻腔内洗浄液 (nasal cavity lavage fluid, NCLF) を採取し(1), この中のヒスタミンを定量すると, 惹起 20 分後をピークとした即時性の遊離がみられた(15)。また, 抗ヒスタミン薬であるメピラミンやテルフェナジンを惹起 1 時間前に経口投与すると, くしゃみの発現は顕著に抑制されるが, 2 相性の鼻閉ならびに鼻過敏症の発症は何ら影響を受けなかった(11, 15)。以上の成績より, くしゃみの発現はおそらく鼻粘膜の肥満細胞から即時性に遊離されるヒスタミンが主要な役割を演ずるが, 鼻閉の発現には大きな役割をしないことが臨床成績と一致してさらに示唆された。

3) アラキドン酸代謝物

アラキドン酸のシクロオキシゲナーゼおよび 5-リポキシゲナーゼの主要な代謝物であるそれぞれトロンボキサン (TX) A₂ およびシステイニル LTs (CysLTs; LTC₄, LTD₄ および LTE₄) はアレルギー性鼻炎の主として鼻閉の発症に関与する(16, 17)と考えられ, これらのメディエーターの受容体拮抗薬は実際に臨床的に使用されている。しかしながら, TXA₂ や CysLTs がどのような機構で鼻閉の発現に寄与しているかについての詳細については明らかではない。

本モデルの惹起後には NCLF 中に惹起 20 分および 5 時間後をピークとして 2 相性に TXA₂ および CysLTs の産生・遊離が観察される(15)。CysLT₁ 受容体の拮抗薬であるブランルカスト(11, 15)ならびに TP 受容体拮抗薬であるセラトロダスト(15)をそれぞれ単独で惹起 1 時間前に経口投与すると, くしゃみの発現にはほとんど影響を及ぼさないが, 遅発性の鼻閉に対してはいずれの薬物も 70~80% の強い抑制を示した。しかしながら, 即時性の鼻閉, さらに鼻過敏症の発症はこれらの拮抗薬で何ら影響を受けなかった。これらの成績より, アレルギー性の遅発性の鼻閉の発現においてこれらのアラキドン酸代謝物は主要な役割を演じることがさらに示唆された。

一方, ブランルカストおよびセラトロダストを併用で処置した場合, それぞれを単独で処置した場合と遅発性の鼻閉に対して同程度の抑制率を示すにすぎなかった(図 5A) (18)。この成績は, 1) CysLTs と TXA₂ がそれぞれの産生を相互に増強することにより結果的に共通のメカニズムにより遅発性の鼻閉を誘起してい

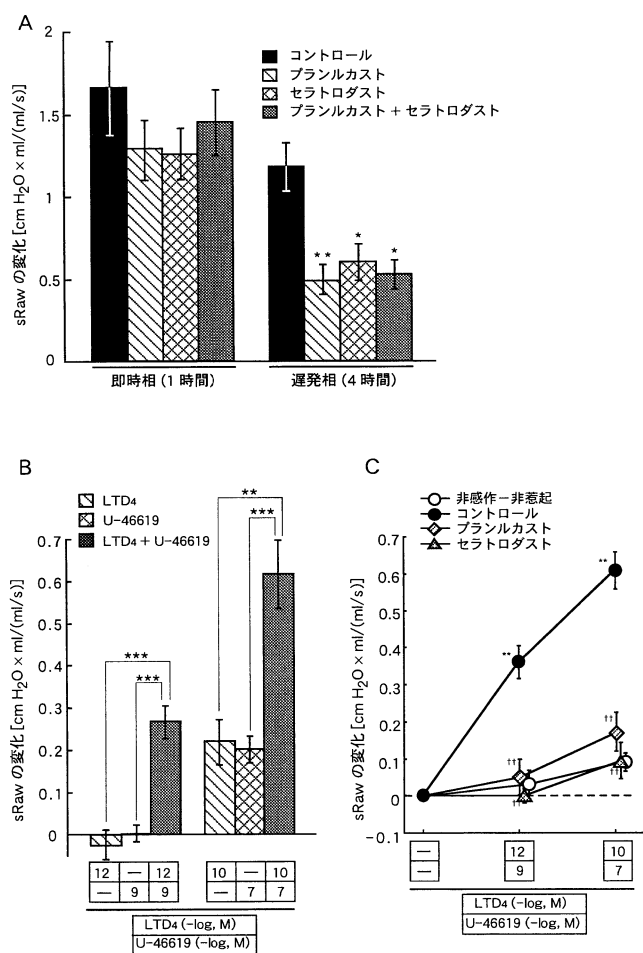


図5 反応惹起後の即時性および遅発性の鼻閉に及ぼすبرانلカスト、セラトロダストならびに両薬の併用による効果 (A), 感作-惹起モルモットにおけるロイコトリエン (LT) D₄ および U-46619 の併用点鼻によって相乗的に誘起される鼻閉 (B), LTD₄ および U-46619 の併用点鼻によって相乗的に誘起される鼻閉に及ぼすبرانلカストもしくはセラトロダストの単独処置の効果 (C)

A: برانلカストおよびセラトロダストは反応惹起の1時間前に経口投与した。それぞれの点は20-26例の平均±標準誤差を表す。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (コントロール群との比較)。sRaw: specific airway resistance. B: 種々濃度のLTD₄ および U-46619 は反応惹起の2日後に点鼻した。それぞれの濃度のLTD₄ および U-46619 の点鼻10分後にsRawを測定した。それぞれのカラムは7もしくは8例の平均±標準誤差を表す。*** $P < 0.01$, **** $P < 0.001$. C: برانلカストもしくはセラトロダストはLTD₄ および U-46619 点鼻の1時間前に経口投与した。sRawは各濃度のLTD₄ および U-46619 点鼻の10分後に測定した。それぞれの点は6もしくは7例の平均±標準誤差を表す。** $P < 0.01$ (非感作-非惹起群との比較), + $P < 0.01$ (コントロール群との比較)。(文献18を改変)

る、ならびに2) 鼻粘膜の効果器(おそらく血管)においてそれぞれが別のメカニズムで相乗的に作用を及ぼしあっている、という2つの可能性が推察できる。1)の可能性に関しては、実際、これまでにモルモットの肺においてCysLTsはTXA₂の産生を誘起することが報告されている(19,20)。そこで遅発性の鼻閉の発現時のTXA₂の産生がبرانلカストで抑制されるか否

かを検討したが、何ら影響を受けず、逆にCysLTsの産生もセラトロダストによって抑制されなかった(18)。そこで2)の可能性について、感作モルモットを用い、惹起2日後にLTD₄とTXA₂の類似薬であるU-46619をそれぞれ点鼻することによって検討したところ、10⁻¹²M LTD₄と10⁻⁹M U-46619は、それぞれを単独で点鼻した際は何ら鼻閉を誘起しないが、これらを併用した場合顕著な鼻閉が観察された(18)(図5B)。さらに両アゴニストの相乗作用によって誘起された鼻閉はبرانلカストもしくはセラトロダストの単独の処置で完全に抑制された(図5C)(18)。以上の成績より、遅発性の鼻閉の発現は、CysLTsおよびTXA₂の効果器レベルでの相乗作用によって誘起されている可能性が示唆された。

惹起2日後の鼻過敏症が存在する際にLTD₄を鼻粘膜に適用した場合、鼻粘膜の血管は速やかに拡張する(11)。一方、TXA₂は強力な血管収縮物質であることはよく知られており(21)、TXA₂がどのような作用で鼻閉の発現に寄与するのかは現在のところ明らかではない。しかしながら、上記のようにTXA₂はLTD₄と相乗作用を表すことを考慮に入れると、LTD₄の作用とは異なったメカニズムで鼻粘膜の浮腫を誘起している可能性が考えられる。これまでにモルモットの鼻腔内にU-46619を灌流すると顕著な血漿漏出が引き起こされることが明らかにされている(22,23)。したがって、TXA₂は血管透過性亢進を誘起することにより、LTD₄の血管拡張作用と相乗的に遅発性の鼻閉の発現に関与しているのかもしれない。

4) キニン類

これまでにB₁受容体のアゴニスト、des-Arg⁹-ブラジキニンならびにB₂受容体アゴニスト、ブラジキニンおよびカリジンをヒトに点鼻すると鼻閉が惹起されること(24,25)、ならびにアレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜に抗原を適用するとキニン類の産生が認められること(26)より、これらのキニン類はアレルギー性鼻炎の鼻閉の発症に関与する可能性が示唆されてきた。そこで、本アレルギー性鼻炎モデルをもちいて、鼻炎症状の発症におけるキニン類の関与を薬理的に解析した。

B₁受容体の拮抗薬、des-Arg⁹-[Leu⁸]ブラジキニンおよびイカチバントを反応惹起5分前に1回静脈内投与すると、くしゃみおよび2相性の鼻閉のいずれにも何ら影響を及ぼさなかった(27)。しかしながら、興味あることに、両拮抗薬の惹起5分前の投与は惹起2日後にみられるLTD₄に対する鼻過敏症の発症をいず

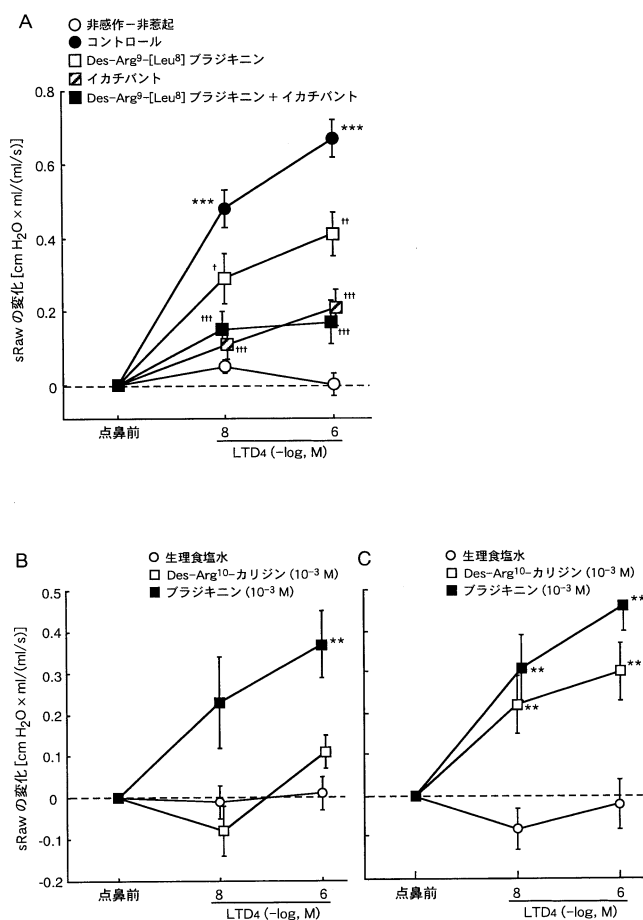


図6 鼻過敏症の発症に及ぼす des-Arg³-[Leu⁵] ブラジキニン、イカチバントならびに両薬の併用による効果 (A), 非感作-非惹起群 (B) ならびに感作-惹起群 (C) における des-Arg³ カリジンもしくはブラジキニンの点鼻による鼻過敏症発症の有無に関する検討

A: des-Arg³-[Leu⁵] ブラジキニンおよびイカチバントはスギ花粉による反応惹起の5分前に静脈内投与した。反応惹起2日後にロイコトリエン (LT) D₄の点鼻に対する鼻過敏症を評価した。それぞれの点は15例の平均±標準誤差を表す。*** $P < 0.001$ (非感作-非惹起群との比較), $^{\dagger}P < 0.05$, $^{++}P < 0.01$, $^{+++}P < 0.001$ (コントロール群との比較)。sRaw: specific airway resistance. BおよびC: キニン類の点鼻2日後にLTD₄に対する鼻過敏症を評価した。それぞれの点は6-8例の平均±標準誤差を表す。** $P < 0.01$ (生理食塩水処置群との比較)。(文献27を改変)

れも明らかに抑制した(27) (図6A)。この鼻過敏症の発症におけるキニン類の関与をさらに確認するため、B₁受容体アゴニスト、des-Arg¹⁰-カリジンならびにB₂受容体アゴニスト、ブラジキニンを感作-惹起動物に点鼻して過敏症が発症するか否かを検討したところ、点鼻2日後には両アゴニストとも明らかに鼻過敏症を発症させた(図6C) (27)。しかしながら、非感作動物ではブラジキニンでのみ過敏症が発症し、des-Arg¹⁰-カリジンでは発症しなかった(図6B) (27)。B₂受容体は構成的に発現するのに対し、B₁受容体は誘導型の受容体であることが知られている。実際、アレルギー

一性鼻炎患者の鼻粘膜には健常人に比してB₁受容体 mRNAの発現増強が認められるとされる(28)。また、本モデルではNCLF中に反応惹起10分後をピークとして持続的なブラジキニンの産生が認められた(27)。

以上の成績より、反応惹起を繰り返した感作動物の鼻粘膜にはB₂受容体のみならずB₁受容体が発現し、抗原惹起によって産生されるキニン類がこれらの両受容体の活性化を介して鼻過敏症の発症に大きく関与する可能性が強く示唆された。実際に、この研究を遂行中に発表された臨床的な成績で、イカチバントがアレルギー性鼻炎患者の遅発性の鼻閉には影響を及ぼさないが、ヒスタミンに対する過敏性の発症を抑制することが報告された(29)。

一方、反応惹起後にキニン類がどのようなメカニズムで即時性に産生されるかは明らかではない。本モデルでは上述のごとく即時性にくしゃみが発現し、これは肥満細胞由来のメディエーターであるヒスタミンに対する拮抗薬で強く抑制されることを考えると、即時性に肥満細胞の活性化が起こっていることは容易に想像できる。肥満細胞にはトリプターゼが含有され、本プロテアーゼが低分子および高分子キニノーゲンからキニンを産生させることが報告されている(30-32)ことより、肥満細胞由来のプロテアーゼが遅発性の鼻閉に関与するキニン類の産生に関与しているのかもしれない。

また、キニン類が鼻過敏症を発症させるメカニズムの詳細についても不明であり、今後の検討が必要であると思われる。

4. 好酸球の関与の有無

古くから好酸球はアレルギー性炎症の場に浸潤してくる白血球であり、好酸球がin vitro実験で多くの細胞障害性メディエーターを産生遊離することから、喘息の気道過敏性などの発症に重要なエフェクター細胞であることが示唆されてきた(33, 34)。しかしながら、近年、気管支喘息患者に抗インターロイキン (IL)-5抗体を処置することで血中ならびに気道内の好酸球を強く減少させた場合でも、遅発性喘息ならびに気道過敏性の発症は抑制されないことが報告された(35)。したがって、好酸球がアレルギーのエフェクター細胞なのか、単なるバイスタンダーなのか、明らかではない。

一方、アレルギー性鼻炎患者においては好酸球を減少させる試みは行われていない。我々は、本モデルを用いて鼻炎症状の発症における好酸球の役割について検討した。我々のモデルにおいて好酸球は反応惹起5時間後、すなわち遅発性の鼻閉のピークにほぼ一致し

て NCLF 中に増加する (36). 抗マウス・ヒト IL-5 モノクローナル抗体, TRFK-5 はモルモットの IL-5 も中和することが知られている (37-39). これを反応惹起の 12 時間前に処置すると, 血中, 鼻粘膜および NCLF 中の好酸球増多ならびに骨髓から末梢血中への好酸球の動員を表す骨髓中好酸球の減少を明らかに阻害した (40). この条件下に反応惹起を行うと, 2 相性の鼻閉ならびにヒスタミンに対する鼻過敏性の発症はコントロール抗体の処置群と変わらず発症した (40). すなわち鼻粘膜中への好酸球浸潤が誘起されなくてもこれらの鼻炎症状は発症する.

以上の成績は, 少なくとも本アレルギー性鼻炎モデルにおける鼻閉および鼻過敏症の発症には好酸球はエフェクター細胞として機能する可能性を否定するものである. 好酸球とアレルギー性鼻炎の関連に関しては今後の臨床的研究の進展が期待される.

5. おわりに

本アレルギー性鼻炎モデルを用いた病態解析から考えると, 遅発性の鼻閉は CysLTs や TXA₂ の受容体拮抗薬でコントロール可能のようであるが, 実際のアレルギー性鼻炎の患者では, 抗原の暴露は連続的もしくは持続的に行われ, 実際には即時性および遅発性の鼻閉, ならびに抗原以外の刺激に対する鼻過敏症に由来する鼻閉が, 全てオーバーラップして誘起されていることは容易に予想できる. したがって, グルココルチコイドに代わる鼻閉の治療薬としては, 鼻過敏症の発症をコントロールするものも必要であると思われる. 今後, B₂ 受容体のみならず B₁ 受容体に対する拮抗薬のアレルギー性鼻炎患者の鼻閉に対する有効性をさらに検討する臨床実験が望まれ, またキニン類の鼻過敏症発症メカニズムの詳細な基礎的検討が必要であると考えられる.

文 献

- 1) Nabe T, et al. Jpn J Pharmacol. 1997;75:243-251.
- 2) Nabe T, et al. Inflamm Res. 1998;47:369-374.
- 3) Pennock BE, et al. J Appl Physiol. 1979;46:399-406.
- 4) Iijima H, et al. Am Rev Respir Dis. 1987;136:922-929.
- 5) Pelikan Z. Ann Allergy. 1978;41:37-47.
- 6) Dvoracek JE, et al. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:363-368.
- 7) Iliopoulos O, et al. J Allergy Clin Immunol. 1990;86:851-861.
- 8) Konno A, et al. Arch Otorhinolaryngol. 1981;232:253-261.
- 9) Kanthawwatana S, et al. Asian Pac J Allergy Immunol. 1997;15:65-69.
- 10) Mizutani N, et al. Eur Respir J. 1999;14:1368-1375.
- 11) Mizutani N, et al. Jpn J Pharmacol. 2001;86:170-182.
- 12) Imai A, et al. Eur J Pharmacol. 2001;423:63-70.
- 13) 水谷暢明. 薬学雑誌. 2003;123:1-8.
- 14) Howarth P. Clin Allergy Immunol. 2002;17:179-220.
- 15) Yamasaki M, et al. Inflamm Res. 2001;50:466-473.
- 16) Numata T, et al. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1999;108:467-473.
- 17) Terada N, et al. Acta Otolaryngol Suppl. 1998;537:32-37.
- 18) Nakanishi Y, et al. Prostaglandins Other Lipid Med. 2004;74:125-137.
- 19) Mong S, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1986;239:63-70.
- 20) Obata T, et al. Life Sci. 1993;52:PL97-102.
- 21) Svensson J, et al. Acta Physiol Scand. 1977;101:366-368.
- 22) Yamasaki M, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1997;280:1471-1479.
- 23) Yasui K, et al. Int Arch Allergy Immunol. 1997;112:400-405.
- 24) Rajakulasingam K, et al. J Physiol. 1991;43:577-587.
- 25) Austin CE, et al. J Physiol. 1994;478:351-356.
- 26) Proud D, et al. J Clin Invest. 1983;72:1678-1685.
- 27) Sugahara S, et al. Eur J Pharmacol. 2003;476:229-237.
- 28) Christiansen SC, et al. J Immunol. 2002;169:2054-2060.
- 29) Turner P, et al. J Allergy Clin Immunol. 2001;107:105-113.
- 30) Proud D, et al. Biochem Pharmacol. 1988;37:1473-1480.
- 31) Walls AF, et al. Biochem Soc Transac. 1992;20:260S.
- 32) Imamura T, et al. Lab Invest. 1996;74:861-870.
- 33) Gleich GJ, et al. Agents Actions Suppl. 1993;43:223-230.
- 34) Frigas E, et al. Eur Respir J Suppl. 1991;13:123s-135s.
- 35) Leckie MJ, et al. Lancet. 2000;356:2144-2148.
- 36) Yamasaki M, et al. Inflamm Res. 2001;50:474-482.
- 37) Mauser PJ, et al. Am Rev Respir Dis. 1993;148:1623-1627.
- 38) Underwood DC, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:850-857.
- 39) Nabe T, et al. Clin Exp Allergy. 2002;32:633-640.
- 40) Yamasaki M, et al. Eur J Pharmacol. 2002;439:159-169.