

**【目的】** アレルギー性鼻炎は、花粉やハウスダストなどの環境抗原が原因で鼻腔内にアレルギー性炎症が生じる疾患である。即時相炎症反応とその数時間後に引き起こされる遅発相炎症反応により病態が進行する。特に、遅発相の増強・遷延化が病態の重症化に大きく寄与する。脂質メディエーターは、免疫細胞を連鎖的に活性化して増幅し、炎症の極性やその強度を規定する役割をもつ。アレルギー性鼻炎においては主にマスト細胞から産生されるプロスタグランジン  $D_2$  やロイコトリエン  $C_4$  が血管透過性の亢進や好酸球浸潤を誘発して病態の悪化に寄与することはよく知られている。近年、遅発相の鼻粘膜に浸潤するマスト細胞以外の免疫細胞も脂質メディエーターを産生することが明らかになってきた。実際、それらの免疫細胞に由来する脂質メディエーターの代謝物がアレルギー性鼻炎患者の鼻汁や尿中で検出されることが報告されている。しかし、遅発相を機能的に促進するメディエーターの種類と役割は未だ不明である。本研究は、遅発相で病態を進行させる脂質メディエーターを特定してその役割を検討することを目的とした。

**【方法】** 卵白由来アルブミンを腹腔内投与および経鼻投与することでアレルギー性鼻炎モデルマウスを作製した。鼻炎モデルマウスの鼻粘膜組織を用いて鼻粘膜に浸潤する好酸球およびT細胞、粘液の過剰分泌などの遅発相反応を評価した。また、所属リンパ節における2型T細胞(Th2)分化程度をフローサイトメトリーにて検討した。一部の検討では12-ヒドロキシエイコサテトラ酸(12-HETE)合成酵素(ALOX12)の阻害薬(40 mg/kg)および抗CD41抗体(1 mg/kg)を腹腔内投与した。

**【結果】** 遅発相症状を発症したアレルギー性鼻炎モデルマウスの鼻腔洗浄液中では12-HETEの濃度が著しく上昇していた。ALOX12の阻害は、遅発相反応をほぼ完全に抑制した。ここに12-HETEを経鼻投与すると遅発相反応の抑制がほぼ完全に解除された。加えて、アレルギー性鼻炎の増悪と維持を担う所属リンパ節におけるTh2分化もALOX12阻害薬により抑制され、その抑制は12-HETEの経鼻投与により解除された。遅発相の鼻粘膜では、好酸球もしくは血小板がALOX12を発現していた(下図)。最後に、血小板数を減少させた状態で遅発相反応を検討したところ、好酸球およびT細胞の鼻粘膜浸潤が抑制された。以上の結果から、アレルギー性鼻炎の遅発相では好酸球もしくは血小板から産生された12-HETEが鼻粘膜への免疫細胞浸潤や粘液の過剰分泌、さらには所属リンパ節におけるTh2分化を促進することで炎症反応を増悪していることが示唆された。

鼻粘膜におけるALOX12発現

