

スギ花粉を用いた実験的アレルギー性鼻炎に関する研究
——アレルギー性鼻炎症状における Cysteinyl Leukotrienes の役割について——

水谷 暢明

Studies on the Experimental Allergic Rhinitis Induced by Japanese Cedar Pollen
——Role of Cysteinyl Leukotrienes in Nasal Allergic Symptoms——

Nobuaki MIZUTANI

Kyoto Pharmaceutical University, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607-8414, Japan

(Received September 2, 2002)

Cysteinyl leukotrienes (CysLTs: LTC₄, LTD₄, and LTE₄) are a family of potent inflammatory mediators that appear to contribute to the pathophysiologic features of allergic rhinitis. Because treatment with a CysLT₁ receptor antagonist and a 5-lipoxygenase inhibitor modified allergen-induced nasal blockage in patients with allergic rhinitis, and CysLTs were detected in nasal cavity lavage fluid, it has been suggested that CysLTs act as significant inflammatory mediators in allergic rhinitis. The role of CysLTs was evaluated in our experimental allergic rhinitis model in sensitized guinea pigs which shows biphasic nasal blockage, sneezing and nasal hyperresponsiveness to LTD₄ induced by repetitive inhalation challenge with Japanese cedar pollen. In this model, the CysLT₁ receptor antagonist pranlukast suppressed the late-phase nasal blockage but not early blockage and sneezing. Nasal hyperresponsiveness (nasal blockage) to LTD₄ was largely blocked by pranlukast, naphazoline, and N^ω-nitro-L-arginine-methyl ester. The results demonstrate that nasal blockage induced by CysLTs is mainly due to dilatation of nasal blood vessels, which can be induced by the nitric oxide produced through CysLT₁ receptor activation. On the other hand, when pollen inhalation challenge was performed in the presence of nasal hyperresponsiveness, antigen-induced biphasic nasal blockage and sneezing were considerably enhanced and CysLTs contributed to both symptoms, suggesting that nasal hyperresponsiveness induces aggravation of antigen-induced nasal symptoms. The results presented in this study further suggest that our model is a good representative of human allergic rhinitis and offer evidence that CysLTs are chemical mediators mainly responsible for allergic nasal symptoms.

Key words——allergy; rhinitis; pollen; cysteinyl leukotrienes; nasal blockage

1. はじめに

アレルギー性鼻炎は I 型アレルギーの代表的な疾患であり、現在日本では全人口の 20% 以上が罹患していると推定され、今後も患者数は増加するものと予想されることから重要な国民健康問題の 1 つにもなっている。鼻腔は外気の導入口に位置し、吸気の加温、加湿、異物除去などの生理機能を有し、鼻粘膜血管及び鼻腺は吸気を介する物理的及び化学的刺激に敏感に反応するとともに、抗原物質を含む大気中の異物（粒子）の多くは鼻粘膜を覆う粘液層に捕捉される。アレルギー性鼻炎は粘液層に捕捉され

た抗原が以下のごとく処理される結果最終的に発現する症状である (Fig. 1)。すなわち、抗原は鼻粘膜に吸収された後、マクロファージなどの抗原提示細胞により処理され、これを T 細胞が認識することにより interleukin-4 などの cytokines を産生し、これらが B 細胞に作用して IgE 抗体が産生される。IgE 抗体は鼻粘膜の肥満細胞膜上に結合して感作状態が成立し、ある期間の後再び侵入した抗原が IgE 抗体に結合することにより histamine, cysteinyl leukotrienes (CysLTs) などの chemical mediators が遊離され、これらが組織を攻撃することにより発症する。実際にアレルギー性鼻炎患者の鼻局所に抗原惹起を行うと、即時性にくしゃみ、鼻汁分泌亢進及び鼻閉が認められる。さらに抗原に繰り返し曝露されることによって慢性及び重症化した患者では即時性

京都薬科大学 (〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5)
e-mail: mizutani@mb.kyoto-phu.ac.jp

*本総説は、平成 13 年度日本薬学会近畿支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

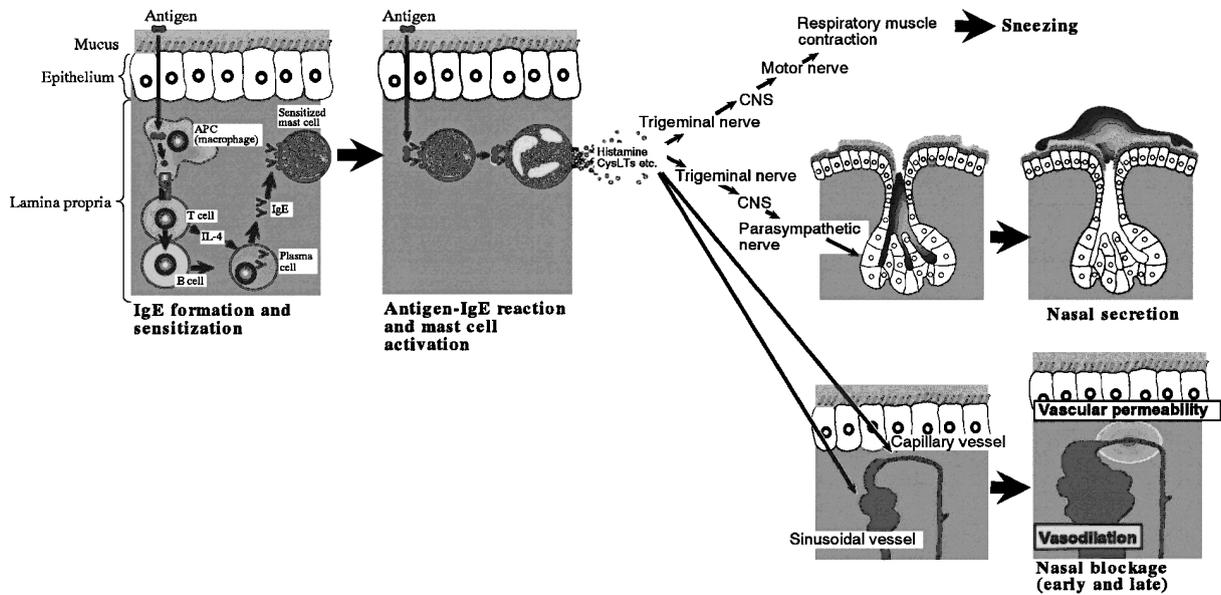


Fig. 1. Schematic Diagram of IgE Formation, Sensitization and Activation of the Mast Cell, and Subsequent Allergic Symptoms Induced by Antigen in the Nasal Tissue

APC: antigen presenting cell, CysLTs: cysteinyl leukotrienes, CNS: central nervous system, IL-4: interleukin-4.

の反応に引き続き、数時間後に再び鼻閉を主症状とする遅発性の反応も誘起されるとともに非特異的な刺激に過剰反応を示す、いわゆる鼻過敏性が獲得されることが報告されている。¹⁻⁷⁾ 慢性症状に特徴的な鼻過敏性は、histamineなどを点鼻投与することにより評価されており、アレルギー性鼻炎患者は健康者に比して1000倍以上低濃度から反応性を示す。⁶⁾

くしゃみ及び鼻汁分泌の亢進は、抗histamine薬により抑制されることが報告されており、産生遊離されたhistamineが三叉神経終末を刺激し、この興奮はくしゃみ中枢を経て主として運動神経を興奮させることによりくしゃみを、同時に分泌中枢を経て副交感神経を興奮させることにより鼻汁分泌を引き起こすと考えられている。^{4,5)} 一方、アレルギー性鼻炎患者のquality of lifeを最も低下させる鼻閉に対しては、抗histamine薬は、一般的には有効性が認め難いことから、本症に関与するmediatorsはhistamine以外にあると考えられる。近年、基礎的のみならず臨床的にもアレルギー性鼻炎の鼻閉にCysLTsが大きく関与していることが明らかになりつつあるとともに、くしゃみ及び鼻汁分泌にもCysLTsが関与している可能性が示唆されている。

本稿では、主として本教室で開発してきた実験的

アレルギー性鼻炎モデルを用いて、CysLT受容体拮抗薬の効果から類推されるアレルギー性鼻炎におけるCysLTsの病態生理学的役割について概説したい。

2. CysLTsの薬理作用

5-lipoxygenaseを初発酵素として生成されるアラキドン酸の代謝物のうち強い生物学的活性を有するLTsは、LTB₄、LTC₄、LTD₄及びLTE₄である。これらはいずれもG蛋白と関連した7回膜貫通型受容体を刺激して生物学的活性を発揮するが、LTB₄が作用する受容体はBLT₁及びBLT₂、CysLTsであるLTC₄、LTD₄及びLTE₄のそれらはCysLT₁及びCysLT₂と命名されている。LTB₄は白血球に対して強力な化学走化性を有するが、どのような疾病に関与しているのかはいまだ明らかではない。一方、CysLTsは主としてCysLT₁受容体を介して気道平滑筋収縮作用、⁸⁻¹⁰⁾ 気道分泌促進作用、¹¹⁾ 血管透過性亢進作用¹²⁾などを有し、アレルギーを含めた炎症時に病態生理学的役割を果たす生体内活性物質である。CysLT₁受容体を介した生物学的活性はCysLT₂受容体を介したそれらに比して多彩であり、疾病との関連も深い。現在臨床に用いられているCysLT拮抗薬はすべてCysLT₁受容体に対する競合的拮抗薬であるので、CysLT拮抗薬はCysLT₁

拮抗薬とも呼ばれる。

アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜に抗原を惹起すると鼻腔中に histamine とともに LTs が遊離することは、既に 10 数年前に報告^{13,14)}されている。1988 年、Okuda ら¹⁵⁾はアレルギー性鼻炎患者に LTD₄ を点鼻すると、くしゃみは引き起こさないが、弱い鼻汁分泌と histamine に比して閾値換算として約 5,000 倍強力な鼻閉を引き起こすことを報告している。しかしながら、CysLTs がアレルギー性鼻炎の発症にどのような役割を果たしているのか明らかにされ始めたのはつい最近になってからである。

3. アレルギー性鼻炎と CysLTs

3-1. 実験的アレルギー性鼻炎モデルの作製
疾病を良好に反映した実験的病態モデルの開発は、病態の解析のみならず新たな作用機序を有する治療薬の開発にとって重要な位置を占めることは論をまたない。また、新たに開発された特異的な拮抗薬や阻害薬によってその疾病に関与する生体内物質の位置づけが明らかになることもよく知られている。

アレルギー性鼻炎の発症機構の解析には、鼻腔洗浄が容易であるとともに生検も行いやすいことから鼻アレルギー患者を用いて行われることが多い。現在までにアレルギー性鼻炎に関する実験的動物モデルの開発はアレルギー性気管支喘息に比して極めて少ない。しかしながら、ヒトを用いた実験には限界があり、動物モデルによる解析が必要であることは自明である。報告されているほとんどの実験的アレルギー性鼻炎モデルは、抗原を腹腔内注射することにより短期間に感作した動物を用い、気管カニューレを挿入して抗原液で鼻腔内を灌流し、鼻孔より採取した灌流液中の血漿タンパク量及びメディエーター量を測定¹⁶⁻¹⁸⁾若しくは鼻腔内圧の変動を測定する方法¹⁹⁾や抗原液を点鼻して反応惹起後、鼻腔抵抗を測定する方法²⁰⁻²²⁾がなされてきた。いずれも感作が腹腔内ということから鼻局所で感作が成立するヒトとは異なり、また抗原の単回投与では繰り返し抗原に曝露されることにより慢性化を辿るヒトの病態を反映しているとは言い難い。

そこで、これらの欠点を可及的少なくし、ヒトに類似した症状を呈することを目的として本研究室において開発してきた実験的アレルギー性鼻炎モデルを紹介する。Al(OH)₃に吸着させたスギ花粉抽出エキス懸濁液を 1 日 2 回、7 日間連日モルモットに点

鼻して感作する。最終感作より 1 週間に 1 回宛、スギ花粉を定量的に吸入させて反応惹起を行う。本法によるスギ花粉の定量的吸入惹起法では、吸入されたスギ花粉の 99.9999% は鼻粘膜に捕捉されてアレルギー性鼻炎を発症するが、下気道におけるアレルギー性喘息をうかがわせる症状（呼吸促迫）や所見（好酸球浸潤）は全く認められない。スギ花粉による反復反応惹起を繰り返すと、反応惹起 4 回目以降には、惹起後 30 min—2 hr（即時相）及び 4—6 hr（遅発相）をピークとする明らかな二相性の鼻腔抵抗の上昇（鼻閉）が再現性よく認められ（Fig. 2A）、鼻閉の程度に一致して呼吸数の減少が観察される。このモデルでは二相性の鼻閉とともに抗原吸入惹起直後の比較的短い時間内にくしゃみが認められ、これは非感作群にスギ花粉を吸入した際に認められる物理的刺激により引き起こされるそれに比して明らかに増加していることより、大部分がアレルギー反応により誘発されたものであると考えられる（Fig. 2B）。また、本モデルにおいて血中のアナフィラキシー抗体価の明らかな上昇、さらには鼻汁分泌の亢進も認められるが、鼻汁分泌に関しては現在までのところ定量するまでには至っていない。

一方、本モデルにおける特徴は、臨床において慢性症状に特徴的な鼻過敏性が認められることである（Fig. 2C）。感作群のスギ花粉吸入の 2 日後に histamine 若しくは LTD₄ を点鼻投与すると濃度依存的な鼻腔抵抗の上昇がみられ、非感作群に比して 1,000 倍以上低濃度から反応性を示す他の実験的アレルギー性鼻炎モデルでは報告がみられない強力な鼻過敏性が認められる。

3-2. 二相性の鼻閉の発症機構 まず、本モデルにおける二相性の鼻閉がどのような原因によって引き起こされているのかを解析した。非感作のモルモットに α -刺激薬である naphazoline を静脈内投与すると、速やかに通常の鼻腔抵抗を低下させる。アレルギー性鼻炎を引き起こした場合の即時性及び遅発性の鼻閉（鼻腔抵抗の上昇）のいずれも naphazoline による同様の処置により速やかかつ大きく減弱する（Fig. 3A）。しかし、この低下は非感作のそれにまでは及ばない。これらの成績から、即時性鼻閉の約 70%、遅発性鼻閉の約 50% は血管拡張により引き起こされたものであり、残りは鼻粘膜への血管透過性の亢進による浮腫（Fig. 3B）+いく

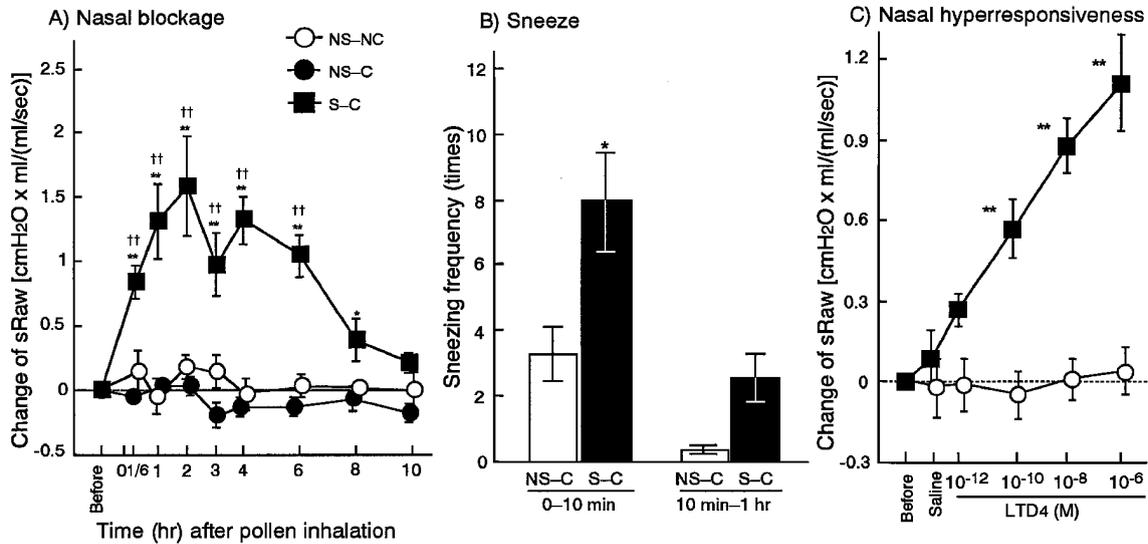


Fig. 2. Time-Course Changes of A) Biphasic Nasal Blockage, B) Sneezing Frequency and C) Nasal Hyperresponsiveness to LTD₄ Induced by the Antigen Inhalation Challenge in the Sensitized Guinea Pig

Data represents the mean \pm S.E. of 12 animals. NS-NC: Non-sensitized-Non-challenged. S-C: Sensitized-Challenged. sRaw: specific airway resistance. * p < 0.05, ** p < 0.01 compared to the NS-NC group. † p < 0.05, †† p < 0.01 compared to the NS-C group.

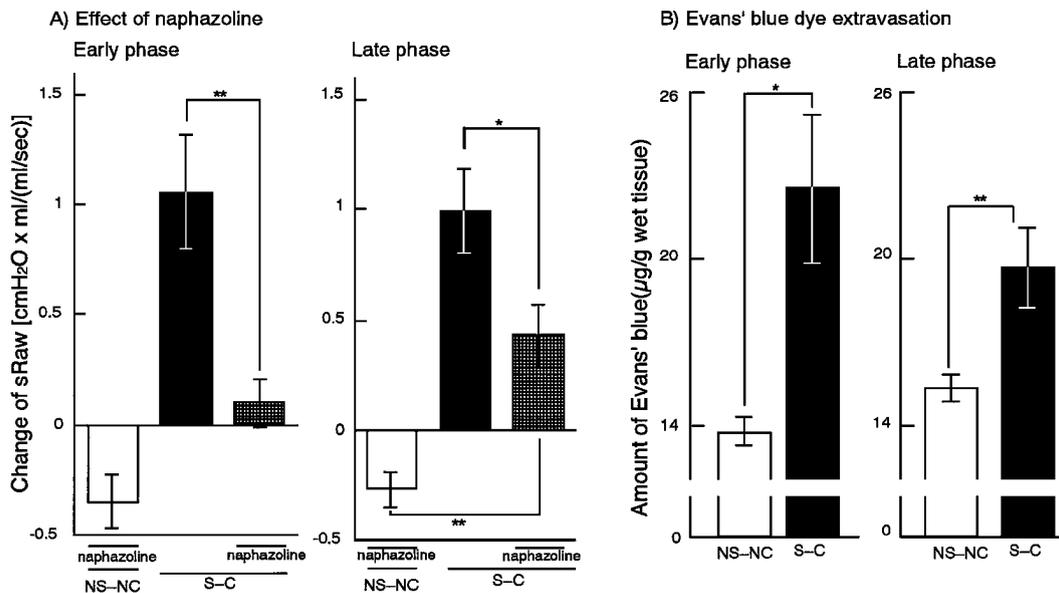


Fig. 3. Effect of A) Naphazoline on Early (1 hr after Challenge) and Late (4 hr after Challenge) Phase Nasal Blockage Induced by Inhalation Challenge and B) Evans Blue Dye Extravasation in the Nasal Mucosa in Sensitized Guinea Pigs

Naphazoline (0.1 mg/kg) was *i.v.* administered 55 or 235 min after the challenge. Changes in sRaw were measured 5 min after the respective administrations of naphazoline. 1% Evans blue (1 ml/kg, *i.v.*) was administered to the guinea pig. Data represent the mean \pm S.E. of 9 or 10 animals. NS-NC: Non-sensitized-Non-challenged. S-C: Sensitized-Challenged. sRaw: specific airway resistance. *, ** p < 0.05, p < 0.01.

らかの鼻汁分泌 (定量的に測定していない) が関与して鼻腔抵抗を上昇させているものと推察される。

一方、実験的アレルギー性鼻炎における鼻閉が主として血管拡張 (及び血管透過性の亢進) によるものであることは、一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻

害薬を用いても証明される。すなわち、N^ω-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) の処置は、感作モルモットの抗原非惹起の鼻腔抵抗に対して何らの影響も及ぼさないが、抗原惹起による即時性及び遅発性の鼻閉に対していずれもこれを強く抑制する。

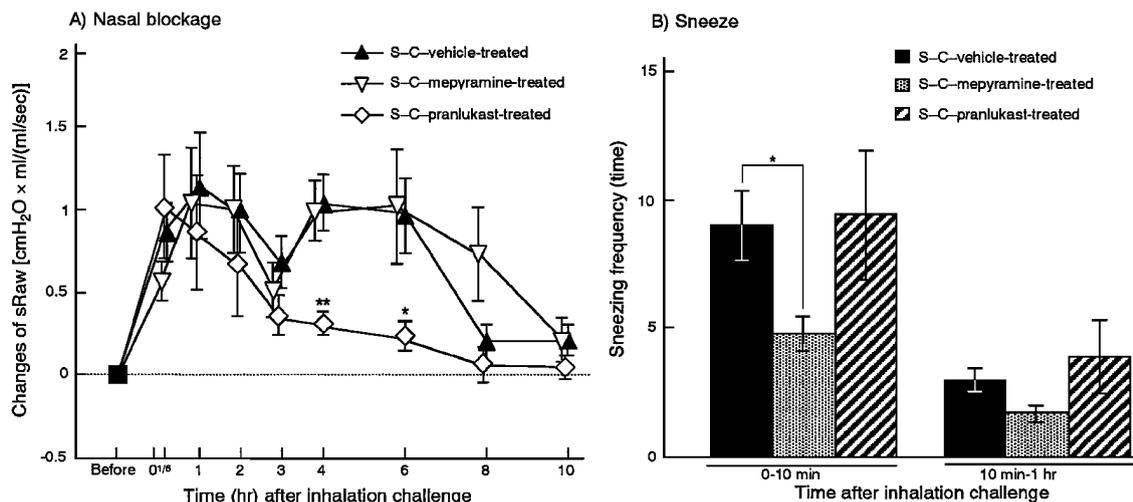


Fig. 4. Effects of Mepyramine and Pranlukast on A) Biphasic Nasal Blockage and B) Sneezing Frequency Induced by the Antigen Challenge (7 Days Post-Challenge) in Sensitized Guinea Pigs

Mepyramine (10 mg/kg) and pranlukast (30 mg/kg) were administered orally 1 hr before the challenge. Data represents the mean \pm S.E. of 12 animals. S-C: Sensitized-Challenged. sRaw: specific airway resistance. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared to the respective vehicle-treated groups.

NOSには大別すると構成型 (constitutive, c) と誘導型 (inducible, i) NOSが知られている。スギ花粉を反復吸入反応惹起して亜慢性状態になったモルモットにスギ花粉を吸入させて惹起した鼻閉に対して、選択的 iNOS 阻害薬である 1-N⁶-(1-iminoethyl) lysine 及び aminoguanidine を前処置してもほとんど何らの影響もみられない。したがって、モルモットを用いた本アレルギー性鼻炎モデルにおける鼻閉は、iNOS によるものではなく cNOS により生成された NO を介した血管拡張 (及び血管透過性の亢進) により主として引き起こされることが強く示唆される。

さらには、抗 histamine 薬である mepyramine の投与はいずれの鼻閉に対してもほとんど抑制を示さない。これに対して、CysLT₁ 拮抗薬である pranlukast の経口投与は即時性の上昇に対してはほとんど抑制を示さないが、遅発性のそれを強く抑制する (Fig. 4A)。Narita ら²³⁾は、ここで示した感作や惹起とは若干異なる方法を用いたモルモットアレルギー性鼻炎モデルの鼻閉に対して pranlukast が同様の作用を有することを報告している。したがって、CysLTs は即時性の鼻閉にはほとんど関与しないが、遅発性のそれに大きく関与することが強く示唆される。遅発性の鼻閉は pranlukast によって抑制されること、pranlukast 処置により抑制されない鼻閉は naphazoline により非感作モルモットの

naphazoline の抑制程度にまでは抑制されないこと (Fig. 5A)、さらには遅発性に認められる血漿漏出の増強は pranlukast により抑制されないこと (Fig. 5B) より、pranlukast は血漿漏出ではなく主として血管拡張を抑制することにより遅発性の鼻閉を抑制するものと考えられる。

上記の成績から、遅発性の鼻閉発現時には、産生された CysLTs が鼻粘膜血管の内皮細胞の CysLT₁ 受容体の刺激を介して構成型 NOS の活性化とそれに引き続く NO の産生により主として血管拡張と一部血漿漏出が引き起こされて鼻閉が発症する機序が主要なものと考えられる。しかし、即時性の鼻閉も遅発性の鼻閉と同様に cNOS を活性化して産生される NO によって引き起こされる血管拡張 (及び血管透過性の亢進) の結果であるが、いずれの mediators がこれを誘起させるのかについては明らかではない。

3-3. くしゃみの発症機構 くしゃみの発現に関しては、抗 histamine 薬である mepyramine がこの発現を抑制したのに対して CysLT₁ 拮抗薬である pranlukast は全く抑制を示さなかった (Fig. 4B)。これらのことから、これまでに考えられているごとく、遊離した histamine が知覚神経終末の H₁ 受容体を刺激することによりくしゃみ中枢を介して主として運動神経の興奮を引き起こし、その結果呼吸筋が収縮してくしゃみが発現したのと考えられ

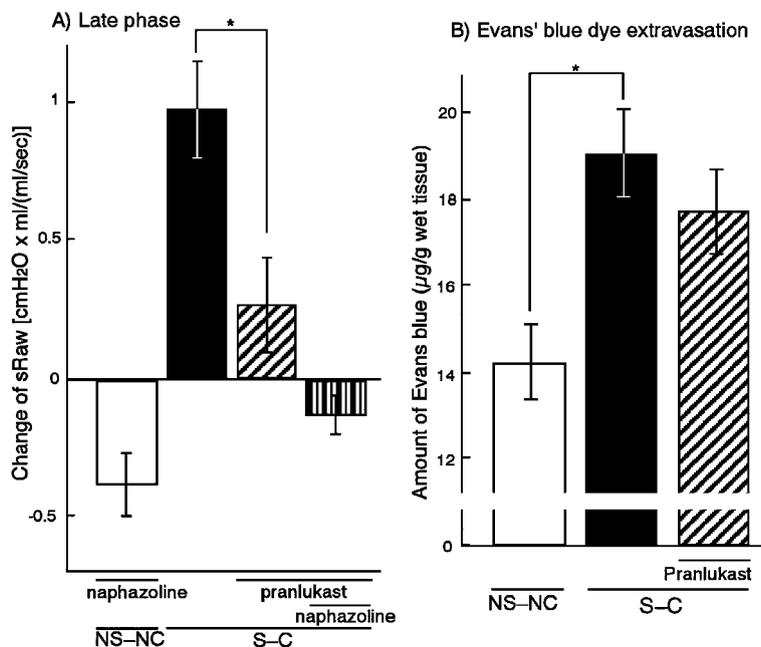


Fig. 5. A) Effect of Naphazoline on the Pranlukast-Induced Suppression of Late Phase (4 hr after Challenge) Nasal Blockage Induced by the Antigen Challenge and B) Effect of Pranlukast on Evans Blue Dye Extravasation in the Nasal Mucosa in Sensitized Guinea Pigs

Pranlukast was administered orally 1 hr before the inhalation challenge. Naphazoline (0.1 mg/kg) was administered intravenously 235 min after antigen challenge. Changes of sRaw were measured 5 min after naphazoline treatment. Data represent the mean \pm S.E. of 8–10 animals. NS-NC: Non-sensitized-Non-challenged. S-C: Sensitized-Challenged. sRaw: specific airway resistance. * $p < 0.05$.

る。^{24,25)}

3-4. LTD₄に対する鼻過敏性（鼻閉） 本モデルにおいては、アレルギー性鼻炎患者の慢性症状に特徴的である鼻過敏性が認められる。鼻過敏性を有する感作動物に LTD₄ を点鼻した場合の鼻腔抵抗上昇のピークは点鼻後 10 min に認められる。この鼻腔抵抗の上昇を naphazoline は完全に抑制するとともに、通常レベルの鼻腔抵抗以下にまで低下させた。しかし、非感作動物の naphazoline 処置の場合の鼻腔抵抗低下レベルにまでは至らなかった。Naphazoline は鼻腔抵抗測定 (LTD₄ 点鼻後 10 min) の直前 (2 min 前) に静脈内投与したことから、LTD₄ による血管透過性の亢進を naphazoline が抑制した結果とは考え難く、LTD₄ 点鼻 10 min 後の鼻腔抵抗の上昇は鼻粘膜血管拡張に大きく依存し、いくらかは血管透過性の亢進も関与するものと考えられる。また、LTD₄ 点鼻後の鼻粘膜血管の変化を実体顕微鏡下に観察したところ、直径 50–80 μ m の血管は LTD₄ 点鼻の 10 min 後をピークとして明らかな拡張を示した。このことは、鼻腔抵抗の上昇が血管拡張によるところが大きいことをさらに示唆

するものである。

LTD₄ の点鼻によって誘起される鼻腔抵抗の上昇は pranlukast により抑制されることより、LTD₄ による鼻粘膜血管の拡張反応は CysLT₁ 受容体の刺激を介する反応であることは明らかである。また、LTD₄ による鼻腔抵抗の上昇は L-NAME により用量依存的に抑制され、この抑制は L-arginine により明らかに拮抗された。これらの結果より、LTD₄ による鼻粘膜血管の拡張反応は、恐らく LTD₄ が内皮細胞膜上に存在する CysLT₁ 受容体を刺激して NO の産生を誘起したことによるものと考えられ、実際に LTD₄ 点鼻後の鼻腔洗浄液中の NO₂ 及び NO₃ 量は、感作群では非感作群に比して明らかに増加していた。これらの結果は、CysLTs はアレルギー性鼻炎における特に鼻閉に関与しており、本反応は CysLT₁ 受容体を介する血管拡張反応が主体であることをさらに示唆するものである。

3-5. 鼻過敏性発症時の抗原惹起による鼻炎症状と CysLTs 季節性アレルギー性鼻炎患者は抗原曝露により鼻過敏性となり、環境中に存在する抗原の消失とともに鼻過敏性も速やかに消失することが

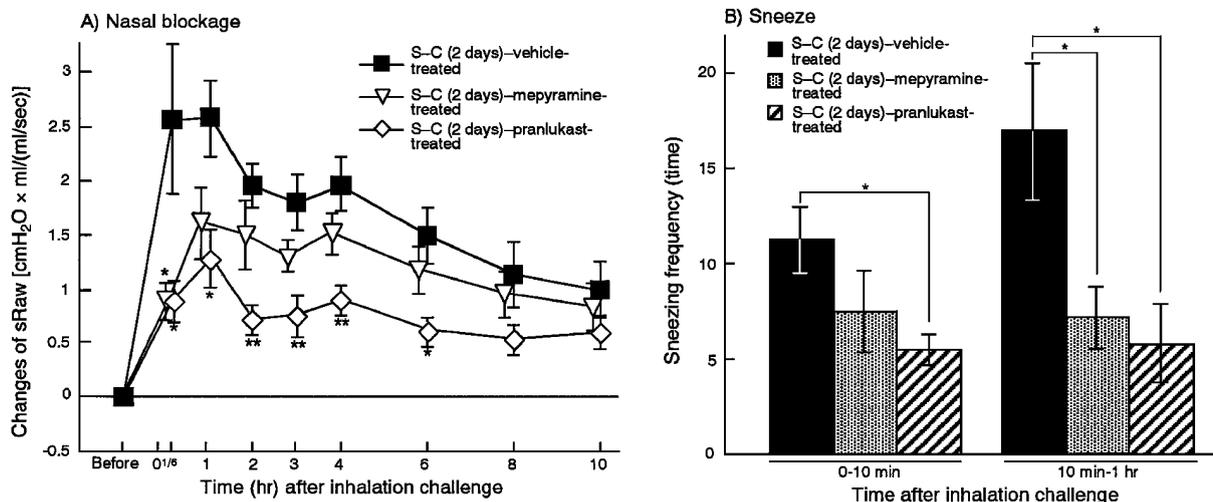


Fig. 6. Effects of Mepyramine and Pranlukast on A) Biphasic Nasal Blockage and B) Sneezing Frequency Induced by the Antigen Challenge (2 Days Post-Challenge) in Sensitized Guinea Pigs

Mepyramine (10 mg/kg) and pranlukast (30 mg/kg) were administered orally 1 hr before the challenge. Data represents the mean \pm S.E. of 12 animals. S-C: Sensitized-Challenged. sRaw: specific airway resistance. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared to the respective vehicle-treated groups.

知られている。本鼻炎モデルにおいても、抗原惹起2日後において histamine 及び LTD₄ に対する鼻過敏性が認められるが、惹起7日後にはほとんど消失する。つまり、上述の pranlukast の効果は過敏性の発症していない時期における抗原惹起による鼻炎症状に対する結果である。したがって、鼻過敏性の成立している時期に抗原を惹起させた場合に、鼻炎症状がどのように変化するのかについては興味あるところであるが、これまでにこのような報告はほとんどみられない。我々は、鼻過敏性が発現しているスギ花粉による反応惹起2日後、再びスギ花粉を吸入させて反応を惹起した場合の鼻閉及びくしゃみの発症の程度を、鼻過敏症の消失した動物の通常反応惹起(すなわち7日後)によるそれらと比較検討した。感作後、スギ花粉を反復吸入惹起したモルモットを2群に分け、その1群は反応惹起1週間後に再び反応惹起すると、くしゃみ及び二相性の鼻閉の程度は前回とほぼ同程度に引き起こされた。一方、2日後に反応惹起した他の1群では、くしゃみ回数は明らかに増加し、かつ遷延化する傾向を示した。さらに、即時性の鼻閉のみならず遅発性の鼻閉も明らかに増強されていた。増強されたくしゃみに対して、抗 histamine 薬の mepyramine は過敏性を有しない通常抗原惹起によるくしゃみと同様にこれを強く抑制した。さらに、興味深いことに、通常抗原惹起によるくしゃみに対して pranlukast は全く

抑制を示さないのに対して、過敏性を有している際の抗原惹起によるくしゃみに対して抗 histamine 薬と同程度にこれを抑制した (Fig. 6B)。したがって、ある条件下においては、CysLTs は直接若しくは間接的にくしゃみを発症させ得ることが強く示唆されるが、これがどのような作用機序により発症するのかについては現時点で説明し得る成績は得ていない。

一方、増強された鼻閉に対して、抗 histamine 薬の mepyramine は即時性及び遅発性のいずれの鼻閉に対しても抑制傾向を示し、pranlukast は鼻過敏症を有しないアレルギー反応時の鼻閉においてみられると同様に遅発性の鼻閉を抑制するのみならず、即時性の鼻閉をも抑制した (Fig. 6A)。これらの成績より、鼻過敏症を有するアレルギー性鼻炎発症時には histamine 及び CysLTs に対して明らかな過敏状態にあり反応が増強されていることを強く示唆するものである。

4. おわりに

近年、アレルギー性鼻炎患者の急激な増加に伴い、本症発症に関する基礎的及び臨床的研究報告が増加しつつあり、ステロイド薬に匹敵する効果を示す新規薬物の開発が待たれる。新規薬物の開発には *in vitro* 実験は不可欠であるが、*in vivo* 実験動物モデルは臨床では不可能な実験研究を構築する上では極めて有用である。本稿では、本教室で開発してき

た、繰り返しアレルギー性鼻炎を発症させることのできる病態モデルについて主として述べてきた。本モデルを用いた薬理的解析により CysLTs がアレルギー性鼻炎患者において最も quality of life を低下させる鼻閉を誘起する chemical mediators の一種であることを示すとともに、くしゃみや鼻汁分泌亢進にも関与している可能性も示唆してきた。今後、本モデルによる更なる解析がアレルギー性鼻炎発症メカニズムの解明及び新規治療薬の開発の一助として役立つことができれば幸いである。

謝辞 本研究は、京都薬科大学薬理学教室において行われたものであり、終始、ご指導、ご鞭撻を賜りました河野茂勝教授に厚く御礼申し上げます。一酸化窒素に関する研究にあたり多くの助言を頂きました同大学代謝分析学教室桜井弘教授並びに実験モデル作製にあたり多くの助言を頂きました大阪医科大学耳鼻咽喉科竹中洋教授に深謝いたします。また、本研究を推進するにあたりご協力頂きました奈邊健助教授並びに教室員の方々に深く感謝いたします。なお本研究の一部は文部省科学研究費補助金奨励研究によって行われたものであり併せて感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Naclerio R. M., *N. Engl. J. Med.*, **325**, 860–869 (1991).
- 2) Dvoracek J. E., Yunginger J. W., Kern E. B., Hyatt R. E., Gleich G. J., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **73**, 363–368 (1984).
- 3) Iliopoulos O., Proud D., Adkinson N. F. Jr., Norman P. S., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L. M., Naclerio R. M., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **86**, 851–861 (1990).
- 4) Simons F. E. R., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **84**, 845–861 (1989).
- 5) Douglas W. W., “Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics,” 7th ed., Macmillan, New York, 1985, pp. 605–638.
- 6) Kanthawatana S., Maturim W., Foonant S., Manorot M., Trakultivakorn M., *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, **15**, 65–69 (1997).
- 7) Kirkegaard J., Mygind N., Molgaard F., Grahne B., Holopainen E., Malmberg H., Broondbø K., Rojne T., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **79**, 585–590 (1987).
- 8) Brocklehurst W. E., *Progr. Allergy*, **6**, 539–558 (1962).
- 9) Adams G. K. III, Lichtenstein L. M., *J. Immunol.*, **122**, 555–562 (1979).
- 10) Watanabe-Kohno S., Yasui K., Nabe T., Yamamura H., Horiba M., Ohata K., *Jpn. J. Pharmacol.*, **60**, 209–216 (1992).
- 11) Coles S. J., Neill K. H., Reid L. M., Austen K. F., Nill Y., Corey E. J., Lewis R. A., *Prostaglandins*, **25**, 155–170 (1983).
- 12) Lewis R. A., Soter N. A., Corey E. J., Austen K. F., *Clin. Res.*, **29**, 492A (1982).
- 13) Shaw R. J., Fitzharris P., Cromwell O., Wardlaw A. J., Kay A. B., *Allergy*, **40**, 1–6 (1985).
- 14) Miadonna A., Milazzo N., Gibelli S., Salmasco C., Lorini M., Tedeschi A., *Clin. Exp. Allergy*, **29**, 941–949 (1999).
- 15) Okuda M., Watase T., Mezawa A., Liu C-M., *Ann. Allergy*, **60**, 537–540 (1988).
- 16) Kaise T., Ohnori K., Ukai K., Sakakura Y., *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **107**, 576–580 (1995).
- 17) Ricciardolo F. L. M., Nadel J. A., Bertrand C., Yamawaki I., Chan B., Geppetti P., *Eur. J. Pharmacol.*, **261**, 127–132 (1994).
- 18) Shirasaki H., Asakura K., Kojima T., Sohma S., Kataura A., *Rhinology*, **30**, 41–48 (1992).
- 19) Mizuno H., Kawamura N., Iwase N., Ohno H., *Jpn. J. Pharmacol.*, **55**, 321–328 (1991).
- 20) Asakura K., Narita S., Kojima T., Shirasaki H., Isobe M., Ogasawara M., Saito H., Kataura A., *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **102**, 195–199 (1993).
- 21) Narita S., Asakura K., Kataura A., *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **109**, 161–166 (1996).
- 22) Konno A., Nagata H., Nomoto M., Motosugi H., Terada N., *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, **104**, 730–735 (1995).
- 23) Narita S., Asakura K., Shirasaki H., Katura A., *Inflamm. Res.*, **46**, 143–146 (1997).
- 24) de Graaf-in’t Veld C., Garrelds I. M., van Toorenenberger A. W., Gerth Van Wijk R., *Thorax*, **52**, 143–148 (1997).
- 25) Wang D., Clement P., Smits J., De Waele M., Derde M-P., *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **106**, 278–285 (1995).