

論文内容要旨

食物アレルギーの消化管吸収と経口感作におよぼす
非ステロイド性抗炎症薬の影響解析

主指導教員：松尾 裕彰 教授
(広島大学病院 病院薬剤学)

副指導教員：高野 幹久 教授
(医系科学研究科 医療薬剤学)

副指導教員：横大路 智治 准教授
(医系科学研究科 薬物療法開発学)

福島 隆宏

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の服用は食物アレルギーの消化管吸収を増加させ、食物アレルギーの症状を惹起する。本研究では、1) 食物アレルギーの消化管吸収経路とアスピリン（ASP）によるアレルギーの消化管吸収亢進の機序、および、2) 食物アレルギーの感作におよぼすASPの影響を明らかにすることを目的とした。

1) 小麦グリアジンの消化管吸収機構とASPの影響解析

【目的】本研究では、グリアジンの消化管吸収経路とその吸収特性、ASPによるグリアジンの消化管吸収亢進機序をラットで解析した。

【方法】SDラットにグリアジンとASPを経口投与または小腸閉塞ループ内投与した際の血漿中グリアジン濃度を測定した。ASPによるFITC標識グリアジンの吸収亢進作用に対するペプシンの影響を小腸灌流法で解析した。さらに、経口投与後に血漿中に移行したグリアジンの分子量とアレルギー活性をWestern blot法とエバンスブルーの漏出による皮内アレルギー反応試験で解析した。

【結果・考察】グリアジンを経口投与した場合、ASPはグリアジンの吸収を亢進した。一方、グリアジンを小腸ループ内に投与した場合、ASPの影響は認められなかった。また、小腸灌流法によるFITC標識グリアジンの吸収量は細胞間隙経路のマーカーであるFD-40と同程度であった。同実験法にて、ASPは未消化およびペプシン消化FITC標識グリアジンの吸収を共に増加させたが、その増加の影響はペプシン消化グリアジンの方が大きかった。Western blot解析および皮内アレルギー試験の結果、グリアジンの大部分は未消化体として吸収されており、アレルギーの活性を保持していることを明らかにした。以上の結果から、消化管上部におけるグリアジンの吸収には細胞間隙経路が主に関与していること、臨床投与量に相当するASPの服用は細胞間隙経路を介したグリアジンの吸収を亢進すること、吸収されたグリアジンは大部分が未消化体の分子量やアレルギー活性を保持していること、および、グリアジンの消化管吸収やASPによるグリアジンの吸収亢進作用に胃内でのグリアジン分子の修飾や低分子化による溶解度の亢進が関与していることを明らかにした。これらの知見は、食物アレルギーの分子量や溶解度などの物理化学的性質がアレルギーの吸収特性やASPによる吸収促進作用の影響を決定づける重要な因子となり、アレルギー症状の誘発に深く関与することを示している。

2) 卵白アルブミン（OVA）の消化管吸収と感作におよぼすNSAIDsの影響解析

【目的】本研究では、ASPを含む種々のNSAIDsの服用がOVAの経口感作におよぼす影響を解析した。

【方法】BNラットにOVAとASPまたは高分子化合物の吸収促進剤であるスペルミンを経口投与した際の血漿中OVA濃度を測定した。OVAの経口感作は、ラットにOVAを週3回で8週間、経口投与する方法で実施した。NSAIDs（ASP、ジクロフェナク、インドメタシンおよびメロキシカム）および、スペルミンの影響解析では、各NSAIDをOVAの投与30分前に、スペルミンはOVAと同時に経口投与した。OVAの経皮感作は、ラットの背部角質層を剥離した後、OVAを染み込

ませたガーゼを週3回の頻度で貼付し、4週間繰り返す方法で実施した。NSAIDsの影響解析は経口感作実験と同様に行った。OVA感作は、血漿中OVA特異IgEとIgG₁抗体価を測定することで評価した。

【結果・考察】高用量のASP処置により、OVAの吸収量とOVA特異抗体価はコントロールより高い値を示した。一方、低用量のASPを用いた場合には、OVAの吸収や特異抗体価の有意な上昇は認められなかった。スペルミンの処置は、ASPと同様にOVAの吸収を亢進したが、OVA特異抗体価には有意な変化を示さなかった。また、ジクロフェナクやインドメタシンを処置した場合、コントロールよりも高いIgE抗体価を示したが、メロキシカムを処置した場合には有意な変化が認められなかった。さらに、高用量のASP処置は経皮感作時のIgE抗体価を亢進させる傾向を示した。以上の結果から、非選択的COX阻害薬であるASPやインドメタシン、ジクロフェナクの服用は臨床投与量でOVAの経口感作を増強するが、COX-2選択的なメロキシカムは経口感作に影響しないこと、ASPによるOVAの経口感作の亢進はOVAの経口吸収の亢進に起因しないこと、および、ASPの服用はOVAの経皮感作を亢進する可能性があることを示した。これらの結果は、ASPを含む一部NSAIDsの服用が食物アレルギーに対する感作を亢進し、食物アレルギーの発症率を増加させる一因となる可能性を示している。