

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬学）	氏名	福島 隆宏
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
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			
論文審査担当者			
主査	教授	古武 弥一郎	印
審査委員	教授	野村 渉	
審査委員	准教授	柳瀬 雄輝	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>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。</p> <p>1) 小麦グリアジンの消化管吸収機構と ASP の影響解析</p> <p>著者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明らかにする目的でラットを用いた解析を実施した。</p> <p>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ウエスタンブロット法および静脈内投与したエバンスブルーの血管外漏出を検出する皮内アレルギー反応試験により評価した。</p> <p>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吸収マーカーである 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。血漿中グリアジンのウエスタンブロット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</p>			

進すること、吸収され血中に移行したグリアジンは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であり、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

本実験では、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。

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。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。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。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。

高用量の ASP 処置 (30 mg/kg) 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 (3 mg/kg) 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 (1.5 mg/kg) やインドメタシン (3 mg/kg) 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 (0.3 mg/kg) 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 選択性が高い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。

以上、本研究において ASP の食物アレルギー症状の誘発・増悪機序、および ASP がアレルギーへの感作を亢進することを明らかにした。本結果は、アレルギーの発症予防や治療法の開発研究において極めて重要な知見を与えるものであり、薬学研究的発展に資するところ大である。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (薬学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。