



Title	シリコン製剤の抗アレルギー作用に関する研究
Author(s)	竹内, ほのか
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105566
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 （ 竹 内 ほ の か ）	
論文題名	シリコン製剤の抗アレルギー作用に関する研究
論文内容の要旨	
日本では国民の約2人に1人が何らかのアレルギーに罹患していると言われており、社会的な問題となっている。その中で最も患者数が多いのがⅠ型アレルギーである。このⅠ型アレルギーの根治療法としては、アレルゲン免疫療法が知られている。しかし、その適用は限定されており、ほとんどの患者はアレルゲンの回避や抗アレルギー薬による対症療法を余儀なくされていることから、新たな予防薬並びに治療薬の開発が望まれている。近年、Ⅰ型アレルギーは酸化ストレス性の疾患であることが明らかとなり、抗酸化物質を用いた新たな抗アレルギー療法の研究が行われている。その様な中、抗酸化物質として水素を用いた水素療法は、重篤な副作用を示すことなく活性酸素種（ROS）の中でも強い酸化力を持つヒドロキシラジカルを除去することができることから注目されている。この水素療法は、Ⅰ型アレルギーに対しても有効であることが報告されており、臨床応用が期待されている。しかし水素療法における水素の摂取方法としては、水素ガスの吸入と水素水の摂取が一般的であるが、水素ガスの吸入は専用の機器が必要であり汎用性に乏しく、水素水の摂取では水素の水への溶解度が低い分十分量の水素を摂取することは困難である。また、水素摂取後に上昇した体内の水素濃度は、短時間で元の濃度に戻ってしまうことから、効果的な水素療法を行うには、十分量の水素を持続的かつ長期的に摂取できる簡便な手法の開発が必須である。そこで筆者はこの水素の摂取方法における課題を解決することができるシリコン（Si）製剤に着目した。 Si製剤はSiを原料として腸管内で吸収されない程度の粒子径に形成されたもので、特に弱アルカリ環境下にある腸管内において水と反応して多量の水素を発生させることができる製剤である。既にSi製剤は水素サプリメントとして上市されており、重篤な副作用は報告されておらず安全性に対する懸念がほとんどないことから、Si製剤がⅠ型アレルギーに対して有効であれば、アレルギー対策における新たな選択肢になり得ると考えた。そこで本研究では、Ⅰ型アレルギーに対する新たな予防並びに治療戦略として、Si製剤の可能性を検証した。 Ⅰ型アレルギーには、アレルゲン摂取後発症までに時間を要する遅発型反応と直ぐに発症する即時型反応がある。本研究では、遅発型反応としてアレルギー性気管支炎とアレルギー性気管支喘息、即時型反応として食物アレルギーを対象とし、Si製剤の有効性評価を行った。まずアレルギー性気管支炎に対するSi製剤の有効性については、ブタクサ花粉を鼻から経肺投与することでモデルマウスを作製し、気管支肺胞洗浄液（BALF）中の白血球数測定及び肺の病理組織学的検査にて評価した。その結果、アレルギー性気管支炎モデルマウスの作製時にSi製剤を混餌投与することで、気管支への好酸球浸潤が有意に抑制された。そこで、Si製剤の作用機序を解明すべく検討を行ったところ、Si製剤の混餌投与群と非投与群（Control群）の比較において肺におけるIL-4、IL-5、IL-13及びCCL-11の遺伝子発現量に差は認められなかったが、酸化ストレスマーカーであるマロンジアルデヒド（MDA）量については、Si製剤の混餌投与群で有意に抑制されていた。以上の結果からアレルギー性気管支炎に対するSi製剤の抗アレルギー作用は、ROSの除去による酸化ストレス状態の軽減が一因となっている可能性が示された。 次にSi製剤の抗アレルギー作用を更に詳細に検討すべく、アレルギー発症における感作相と惹起相を分けて評価することができるアレルギー性気管支喘息モデルマウスを作製した。このモデルは、Ovalbumin（OVA）をモデルアレルゲンとし、テープストリッピングしたマウス背部皮膚に経皮感作を行う感作相とネブライザーにより経肺投与を行う惹起相から成る。まずこのモデルマウス作製時にSi製剤を混餌投与し、その有効性を確認した。その結果、OVA経肺投与後のBALF中の白血球数測定及び肺の病理組織学的検査において、Si製剤の混餌投与群では気管支への好酸球浸潤がControl群よりも有意に低下していた。また、肺におけるIL-4、IL-5、IL-13及びCCL-11の遺伝子発現量やMDA量についても、Control群に比べてSi製剤の混餌投与群で低い傾向が認められたことから、アレルギー性気管支炎モデルと同様に本モデルにおいてもSi製剤が有効であることが強く示唆された。そこで次にSi製剤の作用相を明らかとすべく、経皮感作時の感作相にのみSi製剤を混餌投与した感作相Si群、OVA経肺投与時の惹起相にのみ	

混餌投与した惹起相Si群を設け、BALF中の白血球数測定を行った。その結果、Si製剤を混餌投与したいずれの群においても好酸球数が有意に抑制され、Si製剤は感作相と惹起相の両方で作用することが示された。この中で感作相におけるSi製剤の作用機序については、経皮感作部位のIL-1 β 、IL-6及びTNF- α の遺伝子発現量やMDA量、更には所属リンパ節中の各種T細胞の割合を評価したが、Si製剤の混餌投与による変化は認められなかった。一方で感作相Si群、惹起相Si群並びに感作相から惹起相まで常にSi製剤を混餌投与した群においては、血中のTotal IgE濃度の上昇が抑えられる傾向にあり、BALF中の好酸球数と血中Total IgE濃度には正の相関が認められた。以上の結果からSi製剤は感作相と惹起相の両方でIgE産生に関与する部分に作用していることが示唆された。

更に即時型反応である食物アレルギーに対しての検討を行った。先と同様にOVAを経皮感作することで食物アレルギーモデルマウスを作製し、本マウスにOVAを胃内投与することでアナフィラキシーを誘発させた。その結果、OVAの胃内投与による体温低下がSi製剤の混餌投与群において有意に抑制され、Si製剤が抗アナフィラキシー作用を示すことを明らかにした。そこで食物アレルギーにおけるSi製剤の作用相を調査すべく、感作相Si群及び惹起相Si群についてOVA胃内投与後の直腸温を測定したところ、惹起相Si群でのみ直腸温の低下が有意に抑制された。食物アレルギーにおいてSi製剤は惹起相で作用していることが示されたため、次に食物アレルギーの惹起相におけるSi製剤の作用機序を検討した。その結果、Si製剤がマスト細胞の脱顆粒によるヒスタミンの放出を抑制している可能性は低く、また脱顆粒により放出されたヒスタミンや血小板活性化因子等による体温低下作用を抑制した可能性も低いことを明らかにした。

以上、Si製剤はアレルギー性気管支炎、アレルギー性気管支喘息、並びに食物アレルギーのいずれにおいても有効であり、I型アレルギーの遅発型反応と即時型反応の両方に作用することが示された。これらの結果は、I型アレルギー患者が日常的にSi製剤を服用していれば、アレルゲンに暴露された時に深刻な健康被害に陥るリスクを軽減できる可能性を示唆しており、アレルギー患者のQuality of lifeの向上につながるものであると確信している。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (竹内 ほ の か)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	小比賀 聡
	副 査	教授	齊藤 達哉
	副 査	教授	國澤 純

論文審査の結果の要旨

日本では国民の約2人に1人が何らかのアレルギーに罹患しており、社会的な問題となっている。そのアレルギーの中で最も多いのがアレルギー性鼻炎やアレルギー性気管支喘息、食物アレルギー等に代表される I 型アレルギーである。この I 型アレルギーに対する唯一の根本的な治療法としてアレルゲン免疫療法があるが、種々の理由から適応される患者は限られている。そのためほとんどの I 型アレルギー患者は、その対策としてアレルゲンの回避や抗アレルギー薬による対症療法に頼らざるを得ない状況であることから、新たな予防薬並びに治療薬の開発が望まれている。この様な背景の下、I 型アレルギーは酸化ストレスが関連している疾患であることから、抗酸化物質を用いた新たな抗アレルギー療法の研究が盛んに行われている。中でも近年抗酸化物質として水素を用いた水素療法が注目されている。水素療法は体内で幅広く作用する点や現時点で副作用が報告されていない点から臨床応用が期待されており、I 型アレルギーに対する有効性も報告されている。しかし、水素療法における主な水素の摂取方法は水素ガスの吸入、或いは水素水の摂取であるが、水素ガス吸入には専用の適切なガス吸入器が必要で汎用性が乏しいこと、また水素は水に溶けにくく水素水として水素を大量に摂取することが難しいことが課題となっている。申請者は、この水素療法の問題を解決する方法としてシリコン (Si) 製剤に注目した。Si 製剤は、経口摂取後にそれ自身は消化管から吸収されずに腸管内にて長時間に渡り水素を持続産生する特徴を有している。また Si 製剤は既にサプリメントとして市販されており、重篤な副作用は報告されていない。そこで申請者は、I 型アレルギーに対する Si 製剤の効果を詳細に検討し以下に示す結果を得た。

I 型アレルギーの反応には、遅発型反応と即時型反応がある。申請者は、遅発型反応に対する効果を検討するために、ブタクサ花粉を用いたアレルギー性気管支炎モデルマウスを作製し、肺胞洗浄液 (BALF) 中の白血球解析並びに肺の病理組織学的検査により、Si 製剤の抗アレルギー効果について評価した。その結果、Si 製剤を混餌投与することで、気管支への好酸球浸潤が有意に抑制され、また肺のマロンジアルデヒド (MDA) 量も有意に低下した。本結果から Si 製剤の抗アレルギー効果は、活性酸素種 (ROS) 除去による酸化ストレス状態の軽減が一因となっている可能性が示された。次に Si 製剤の抗アレルギー効果における作用点を明らかにすべく、遅発型反応であるアレルギー性気管支喘息モデルマウスを作製した。このモデルマウスは、皮膚からのアレルゲン感作によりアレルギー性気管支喘息に至る場合を想定したモデルであり、モデルアレルゲンとして鶏卵白アルブミン (OVA) を用いている。具体的にはマウスの角質層を除去した皮膚に OVA を含むガーゼパッチを貼付する事で経皮感作を行い、その後 OVA を吸入 (経肺投与) させる事によりアレルギー性気管支喘息を惹起させるモデルである。このモデルマウス作製時に Si 製剤を混餌投与し、その有効性を確認した結果、OVA 経肺投与後の BALF 中の白血球数測定及び肺の病理組織学的検査において、Si 製剤の混餌投与群では気管支への好酸球浸潤が Control 群よりも有意に低下していた。また、肺における IL-4、IL-5、IL-13 及び CCL-11 の遺伝子発現量や MDA 量についても、Control 群に比べて Si 製剤の混餌投与群で低い傾向が認められた。そこで本モデルを用いて Si 製剤の作用点解明に向け、Si 製剤を OVA 吸入期間である惹起相でのみ投与した惹起相 Si 群、経皮感作期間である感作相でのみ投与した感作相 Si 群を設定して検討した結果、Si 製剤は感作相と惹起相の両方に作用点を有していることを明らかにした。また、Si 製剤の混餌投与により、血中の Total IgE 濃度の上昇が抑えられる傾向にあり、BALF 中の好酸球数と血中 Total IgE 濃度には正の相関が認められたことから、Si 製剤は特に IgE 抗体産生に関与する部分に作用していることが示唆された。

次に即時型反応に対する効果を精査するために、申請者は OVA を経皮感作することによる食物アレルギーモデル

マウスを作製し、本マウスにOVAを胃内投与することでアナフィラキシー誘発に対するSi製剤の効果を検討した。その結果、OVAの胃内投与による体温低下がSi製剤の混餌投与群において有意に抑制され、Si製剤が抗アナフィラキシー作用を示すことを明らかにした。またSi製剤は、即時型反応においては少なくとも惹起相に作用して抗アナフィラキシー効果を示すことを見出した。さらにSi製剤の惹起相での作用は、マスト細胞の脱顆粒によるヒスタミン放出抑制の可能性は低く、また脱顆粒により放出されたヒスタミンや血小板活性化因子等による体温低下作用を抑制した可能性も低いことを明らかにした。

以上の通り、本論文では、Si製剤が遅発型反応であるアレルギー性気管支炎、アレルギー性気管支喘息、並びに即時型反応である食物アレルギーのいずれにおいても有効であることを見出した。I型アレルギーの根本的な治療方法が限られている現状においては、患者は常にアレルゲンの回避のために気を配る必要がある。また、抗アレルギー薬の種類によっては副作用が大きく、吸入薬の場合は長期の服用が患者の負担となり、QOL低下の要因となっている。簡便に摂取可能で重篤な副作用の報告がないSi製剤の実用化は、I型アレルギー患者の負担軽減に大きく貢献することは間違いない。このように本研究成果は、今後のI型アレルギーに対する治療薬開発につながるものであり、博士（薬科学）の学位論文に値するものである。