

Title	Bromelainの抗炎症作用に関する薬理学的研究
Author(s)	平松, 保造
Citation	大阪大学, 1969, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29745">https://hdl.handle.net/11094/29745</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

【 2 】

氏名・(本籍)	平 松 保 造 ひら まつ やす ぞう
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 1 6 7 6 号
学位授与の日付	昭 和 4 4 年 3 月 2 8 日
学位授与の要件	薬学研究科応用薬学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	<b>Bromelain</b> の抗炎症作用に関する薬理学的研究
論文審査委員	(主査) 教 授 岩田平太郎 (副査) 教 授 川崎近太郎 教 授 青沼 繁 教 授 上原喜八郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔緒 論〕

1952年 Innerfield らによって蛋白分解酵素 Trypsin の抗炎症作用が報告されて以来、動物、植物あるいは微生物起源の蛋白分解酵素の抗炎症剤としての臨床的応用が試みられ、それらのいくつかに経口適用によっても有用性が認められた。

しかしながら、それら蛋白分解酵素の抗炎症作用機作に関しては、いくつかの仮説、例えば線維素溶解系酵素賦活説、起炎症性 polypeptide 分解説、Trypsin inhibitor 関与説などが唱えられているに過ぎず、その顕著な抗炎症作用を十分に説明するものはない。

著者はパイナップル *Ananas comosus* の根茎搾汁中に見出され、抽出精製された比較的広範囲な基質特異性と顕著な抗炎症作用を有する蛋白分解酵素 Bromelain につき、その抗炎症作用を薬理的にいくつかの方面より検討し、投与方法、検定法の差による著明な効果の変動、蛋白分解活性と抗炎症作用との非関連性、抗炎症性を示す物質の産生・賦活を示唆する成績を得た。これらの成績は Bromelain の抗炎症機作の解明に重要な示唆を与えるものであるとの観点に立ち考察を加えた。

〔本 論〕

1. 検定法・投与方法の差による効果の変動について

Bromelain は実験的炎症性浮腫発生に対しては抑制効果を示すが、炎症性肉芽腫増殖に対しては抑制効果を認めなかった。生体内起炎物質である histamine, serotonin あるいは bradykinin による毛細血管透過性亢進に対して非特異的な抑制効果が認められ、Bromelain の抗炎症作用は主に炎症の滲出機転に対する抑制作用にもとづくものと思われる。

非経口投与による抗炎症作用は投与量と関連を認めたが、経口投与によるそれは用量と比例関係を認めなかった。投与方法の差は単に作用の強度のみならず、作用の質的な相違を明らかにした。

即ち、皮内投与などの局所投与は起炎的であり、腹腔内・経口投与は消炎的であるが、腹腔内投与による抗炎症効果は本来の酵素活性に由来する著明な刺激作用に起因し、云い換えれば counter irritation による抑制現象と考えられ、経口投与による抗炎症作用とは本質的に相違することを認めた。

## 2. 蛋白分解酵素活性との関連について

溶液状態あるいは乾燥状態における Bromelain の加熱による蛋白分解酵素活性の低下は抗炎症効果の低下に平行しないが、強度の失活条件下においては酵素活性、抗炎症効果の消失が認められ、水に対する溶解性も消失する。

更に SH 酵素阻害剤である p-クロルマーキュリ安息香酸あるいはモノヨード酢酸による活性の低下は経口投与による抗炎症作用に変動を来たさなかった。

Bromelain の抗炎症作用がその酵素活性に依存しないとするとこの成績は、酵素活性を必須条件とする従来の作用機作説を否定するものであり、同時に酵素蛋白構造上の因子に対する依存を示唆する。

## 3. 抗炎症性物質の産生・賦活について

Bromelain の経口あるいは腹腔内投与後のラット血漿が抗炎症性を有することを認め、投与 Bromelain に接触する臓器・組織での抗炎症性物質の産生・賦活を推定し、経口投与による消化管組織 homogenate の遠沈上清成分が炎症性浮腫発生あるいは毛細血管透過性亢進に対し著明な抑制効果を有することを認めた。

抗炎症性を有する物質は超遠沈にても上清に残り、セロハン膜透析にても非透析液中に残存した。

また、このような抗炎症性を有する物質の出現は熱失活 Bromelain の経口投与によっても認められたが、in vitro での小腸 homogenate との接触によっては抗炎症性物質の出現は認められなかったことから、Bromelain の抗炎症作用は投与によって接触する臓器・組織からの能動的な働きかけにより抗炎症作用を有する物質の産生あるいは賦活が起こるものと推定される。

### 〔結 論〕

1. Bromelain の抗炎症作用は経口投与と非経口投与で質的に異なり、非経口投与によるそれは酵素活性にもとづく刺激性によるもので、いわゆる counter irritation による見掛け上のものであり、局所投与は起炎的であった。

経口投与による抑制効果は用量一作用の関係はなく、酵素活性への依存を疑わしめた。

2. 熱あるいは酵素阻害剤処理による酵素活性の低下は抗炎症活性の比例的な低下を来たさなかった。
3. 活性を有する Bromelain 及び失活 Bromelain 投与によりその接触する臓器・組織中に抗炎症性を有する物質の出現を認め、抗炎症活性の酵素活性への非依存性及び蛋白構造上の因子への依存性を示唆した。

## 論文の審査結果の要旨

消炎剤として用いられている蛋白分解酵素のうち Bromelain を選び その作用機序について研究を行ない、その抗炎症作用は毛細血管透過性亢進抑制作用に基くもので、局所直接作用は起炎的であり、更に抗炎症活性は酵素活性と無関係であること、又、Bromelain は生体内で抗炎症性物質の産生賦活を促すことを明らかにしたもので、薬学博士の学位を授与するに適當であることをみとめる。