



Title	クロモグリク酸ナトリウムの抗アレルギー作用機構に関する研究
Author(s)	広井, 純
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36617
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 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

【9】

氏名・(本籍)	ひろ 広	い 井	じゅん 純
学位の種類	薬	学	博 士
学位記番号	第	8396	号
学位授与の日付	昭和63年12月12日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
学位論文題目	クロモグリク酸ナトリウムの抗アレルギー作用機構に関する研究		
論文審査委員	(主査)	教授 岩田平太郎	
	(副査)	教授 近藤 雅臣	教授 三浦 喜温 教授 富田 研一

論文内容の要旨

クロモグリク酸ナトリウム (SCG) は、1967年に登場した新しい作用機作に基づく予防的抗喘息薬であるが、その後広く臨床の場で用いられている。その作用発現の機構は I 型アレルギー反応の抑制にあると考えられて来た。しかし、動物において I 型アレルギー反応抑制作用を有する化合物の多くが臨床試験では抗喘息作用を示さず、I 型アレルギー反応抑制作用のみで SCG の抗喘息作用を説明出来るかどうかについて最近疑問が出されている。そこで、動物での I 型アレルギー反応抑制作用とヒトでの抗喘息作用との乖離の原因を明らかにするために、SCG の実験的 I 型アレルギー反応に対する作用を他の SCG タイプの抗アレルギー剤と詳細に比較検討すると共に、ヒト肺の肥満細胞における I 型アレルギー反応に対する作用についても比較検討した。更に、I 型以外のアレルギー反応 (II~IV 型アレルギー反応) 及び炎症反応に対する作用についても検討を加えた。又、SCG とは異なるタイプの化合物で抗喘息作用の報告されている糖質コルチコイド (ブデソナイド又は、デキサメサゾン)、金剤 (オーラノフィン) 及び塩基性抗炎症剤 (チアラマイド)、並びに喘息には無効な酸性抗炎症剤 (インドメサシン) についても動物モデルにおける抗アレルギー及び抗炎症作用について検討を加え SCG と比較した。

SCG はラットにおける IgE 介在性 I 型アレルギー反応 [受動皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応、アナフィラキシー性気道収縮反応及び腹腔肥満細胞ヒスタミン遊離反応] に対して非経口の投与により明らかな抑制作用を示した。しかし、モルモットにおける I 型アレルギー反応 (PCA 反応、全身アナフィラキシー反応及び、肺ヒスタミン遊離反応) に対しては全く無効であった。SCG タイプの抗アレルギー剤である FR50948 及びロドキサマイドのラット I 型アレルギー反応に対する作用は SCG より

明らかに強力であったが、モルモットにおける I 型アレルギー反応の中では肺ヒスタミン遊離反応に対してのみ軽度の作用を示したに過ぎず、いずれの薬物の効果においても明らかな種差が認められた。従って、ヒトとラットの間にも抗アレルギー剤の効果が種差の存在する可能性が考えられた。そこで、ヒト肺肥満細胞における I 型アレルギー反応である IgE 介在性ヒスタミン遊離反応に対する作用を検討したところ、SCG 及び SCG タイプの薬物の効果はラット腹腔肥満細胞ヒスタミン遊離反応に対する抑制作用よりも明らかに弱いものであった。従って、SCG タイプの薬物のラットにおける I 型アレルギー反応抑制作用とヒトでの抗喘息作用との乖離の原因の一つは種差によることが示唆された。又、SCG のヒト肺肥満細胞ヒスタミン遊離に対する抑制作用が弱いことは、SCG の抗喘息作用が単に I 型アレルギー反応の抑制のみによるものかどうかを疑わせるものであった。但し、ヒスタミン遊離と同時に検討したヒト肺肥満細胞 PGD₂ 遊離に対する SCG の抑制作用は、他の SCG タイプの抗アレルギー剤のそれよりも特異的に強力であり、SCG の作用機作を明らかにする上での今後の検討課題の一つと思われた。尚、ラット I 型アレルギー反応の中でも IgE 介在性アレルギー反応に対する SCG の抑制作用は非常に弱いものであったが、SCG の無効な患者血清中に肥満細胞固着性の IgG が証明されていることと一致するものと思われ、今後の抗アレルギー剤のスクリーニング時には留意すべき事と思われた。

一方、SCG は II 型アレルギー反応（モルモット Forssman 反応及び補体溶血反応）には無効であったが、軽度の IV 型アレルギー反応（マウス接触性過敏症）抑制作用と明らかな III 型アレルギー反応（逆 PCA 反応及びアルサス型足浮腫）抑制作用を示した。臨床では、III 型アレルギー反応が原因と考えられる喘息患者も多く報告されており、SCG の抗喘息作用の機作の一つとして III 型アレルギー反応抑制作用が寄与している可能性が示唆された。糖質コルチコイド、金剤、チアラマイド及びインドメサシンの四剤の動物モデルにおける作用を要約すると、I 型アレルギー反応に対して *in vivo* 及び *in vitro* のいずれにおいても抑制作用を示したのはチアラマイドのみであり、IV 型アレルギー反応に対しては糖質コルチコイドのみが有効であった。III 型アレルギー反応に対してはインドメサシン以外の三剤が有効であった。炎症モデルにおいてはこれら四剤すべてが有効であった。即ち、抗喘息作用の報告されている糖質コルチコイド、金剤、チアラマイドが有効で、インドメサシンの無効な反応は III 型アレルギー反応のみであった。この結果は、喘息治療における III 型アレルギー反応抑制作用の重要性を示唆しているものと考えられ、SCG の抗喘息作用の機作として III 型アレルギー反応抑制作用が寄与する可能性を示唆するものと思われた。

以上より、SCG の抗喘息作用の機作としては I 型アレルギー反応抑制作用が寄与しているものと思われるが、それに加えて III 型アレルギー反応抑制作用が関与している可能性も考えられ、今後の抗アレルギー剤のスクリーニングはこの点も考慮して実施する必要があるだろう。また、現在開発中の化合物に関しては III 型アレルギー反応抑制作用と臨床での抗喘息作用との相関性にも注目する必要があると考えられる。FR50948 及びロドキサマイドのラット I 型アレルギー反応抑制作用は SCG よりも強力であり、III 型アレルギー反応に対しても SCG より強力な抑制作用を示し、モルモット肺ヒスタミン遊離反応に対しても有効であった。又、両薬物共に経口投与によっても作用が認められ経口吸収の認められない

SCGの欠点を補い得るものと考えられ、I型アレルギー反応及びIII型アレルギー反応が原因である喘息に対しては有用であると思われた。更に、FR50948はSCG及びロドキサマイドの効果の弱いIgG介在性のPCA反応にも明らかな抑制作用を示し、その作用はより広範なものと考えられ、臨床効果との相関性に興味を持たれる。

論文の審査結果の要旨

本論文はクロモグリク酸ナトリウムを中心に新抗アレルギー薬の作用機構につき研究を行い、従来考えられていた抗喘息作用の機構以外にIII型アレルギー反応に対する作用も関与していることを示したもので、薬学博士の称号を授与するに値するものである。