

Title	The ex vivo effect of the herbal medicine Sho-saiko-to on histamine release from rat mast cells
Author(s)	松本, 達始
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41171
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	まつもと たつじ 松本達始
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 14170 号
学位授与年月日	平成10年10月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	The ex vivo effect of the herbal medicine Sho-saiko-to on histamine release from rat mast cells (小柴胡湯のラット肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する ex vivo における効果)
論文審査委員	(主査) 教授 久保 武 (副査) 教授 三木 直正 教授 吉川 邦彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

アレルギー性鼻炎をはじめとする I 型アレルギー疾患の発症は、肥満細胞や好塩基球の細胞膜表面上にある IgE 抗体に抗原が結合して細胞が活性化され、遊離される化学伝達物質によって引き起こされる。アレルギー性鼻炎に対して使用されている漢方薬、小青竜湯、麻黄附子細辛湯、および小柴胡湯は in vitro においてラット肥満細胞からのヒスタミン遊離を抑制することを既に報告した。しかし、漢方薬は経口投与され、消化液や、腸内細菌などによる消化管内変換によって活性化された成分がその効果を発現すると考えられる。そこで、経口投与された小柴胡湯が、ラット肥満細胞からのヒスタミン遊離を抑制するかどうか、さらに、抑制するとすれば、細胞の活性化に必要な細胞内カルシウム濃度の上昇に影響を及ぼしているかどうかについて検討した。

【方 法】

8～10週齢の Wistar 雄性ラットを Dinitrophenylated-ascaris (DNP-As) で感作し(多田・奥村の方法)、実験には血清 IgE 型抗 DNP-As 抗体の力価が、48時間受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応で200倍のラットを使用した。約18時間前より絶食し、飲水のみ自由にしたラットに、0.5, 1.0, 5.0または10.0 g/kg の小柴胡湯エキス原末をカテーテルで1回経口投与した。投与2, 3, 6または12時間後にラットをエーテル麻酔下で脱血死させ、胸腔および腹腔滲出細胞より肥満細胞を分離精製した。肥満細胞 (1×10^5 個/ml) に抗原 DNP-As を添加して反応させ、上清と沈渣のヒスタミン量を蛍光法にて測定し(Shore らの方法)、ヒスタミン遊離率を計算した。細胞内カルシウムの動態について調べるため、肥満細胞 (2.5×10^5 個/ml) 内に蛍光カルシウム指示薬 fura-2 を負荷した後、DNP-As を添加して反応させ、励起波長340 nm と380 nm における蛍光強度を経時的に測定し、蛍光強度比 (340/380) を計算した。

【成 績】

小柴胡湯は経口投与3時間後に抗原 DNP-As 刺激による肥満細胞からのヒスタミン遊離を有意に抑制し、その抑制効果は投与量依存的で1.0 g/kg 以上で有意であった。DNP-As が $5 \mu\text{g/ml}$ の時、対照 (n=4) のヒスタミン遊離率 $15.8 \pm 1.5\%$ に対し、小柴胡湯 (1.0 g/kg) 投与3時間後におけるヒスタミン遊離率は、 $8.0 \pm 1.9\%$ (n=4) であり、

その抑制率は $49.8 \pm 11.8\%$ であった。経口肥満細胞安定薬である tranilast (50 mg/kg) と比較すると、小柴胡湯のヒスタミン遊離抑制作用はやや弱いものであった。一方、IgE レセプターを介さないヒスタミン遊離刺激である compound 48/80 に対しては、ヒスタミン遊離は抑制されなかった。細胞内カルシウム濃度の動態において、対照肥満細胞の蛍光強度比は抗原刺激直後より急激に増大し、約18秒で最大となりその後ゆるやかに減少した。小柴胡湯で処理した肥満細胞においても対照と同様な反応が見られ、小柴胡湯は細胞内カルシウム濃度の上昇に影響を及ぼさなかった。

【総括】

小柴胡湯は、抗原刺激によるラット肥満細胞からのヒスタミン遊離を経口投与により抑制することを明らかにした。その効果は tranilast よりやや弱いものであり、また、そのヒスタミン遊離抑制の作用点は、細胞内カルシウム濃度を上昇させる過程にはないことがわかった。本実験より、小柴胡湯に抗アレルギー作用があることが示され、これは、I型アレルギー疾患に対する本剤の有効性を支持するものである。

論文審査の結果の要旨

漢方薬の臨床応用にはその経験的な有効性を薬理的に解析することが必要であるが、本研究は、I型アレルギー疾患の発症に重要な肥満細胞に対する小柴胡湯の効果を調べるため、ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離反応について、漢方薬の特徴を考慮した *ex vivo* において検討した。その結果、小柴胡湯を経口投与した感作ラットの腹腔肥満細胞では、抗原刺激によるヒスタミン遊離が抑制されることを明らかにした。その効果は、経口肥満細胞安定薬 tranilast よりもやや弱いものであり、さらに、その遊離抑制の作用点は、細胞内カルシウム濃度を上昇させる過程にはないことを明らかにした。

以上のことから本研究は、I型アレルギー疾患に対する小柴胡湯の作用機序の解明に寄与するものであり、学位に値すると考える。