

氏名	小川 真実
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博乙第 4314 号
学位授与の日付	平成 21 年 9 月 30 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 2 項該当)
学位論文の題目	アレルギー性炎症モデルに対するモメタゾン点鼻薬の効果ならびに作用機序に関する研究
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 合田 榮一 教授 佐々木 健二 教授 川崎 博己

学位論文内容の要旨

フランカルボン酸モメタゾン（モメタゾン）の鼻腔内投与によるアレルギー性鼻炎治療薬としての効力，用法・用量の妥当性および作用機序を明らかにする目的で，アレルギー性鼻炎モデルに対する作用，局所抗炎症作用，全身作用および作用機序を検討した。

能動感作ラットにおいて，モメタゾン（0.05%）は，反復点鼻投与期間中および投与終了後 7 日目まで，抗原の点鼻により誘発される鼻掻き行動を抑制した。また，投与終了後 9 日目にヒスタミンで誘発した非特異的過敏性の亢進を抑制した。さらに，能動感作ラットにおいて，モメタゾン（0.05%）は単回点鼻投与により，抗原点鼻後 1 時間（即時相）における鼻閉に対して抑制傾向を示し，5 または 6 時間（遅発相）における鼻閉に対して有意に抑制した。

アレルギー性鼻炎が炎症細胞の浸潤を伴う炎症性疾患であることから，マウスクロトン油誘発耳浮腫法を用いて，局所抗炎症作用を検討した。その結果，モメタゾンの局所抗炎症作用はベクロメタゾンより強力であった。また，反復経口投与時のモメタゾンの副作用（全身作用）を検討した結果，モメタゾンの胸腺萎縮作用，視床下部－下垂体－副腎皮質系機能抑制作用および体重増加抑制作用は，ベクロメタゾンよりも弱く，局所抗炎症作用と全身作用との間に解離が認められた。

モメタゾンは，反復点鼻および皮下投与により，能動感作マウスの免疫グロブリン E (IgE) 抗体産生抑制作用を示し (*in vivo*)，その機序として，ナイーブヘルパー T (Th0) 細胞の 2 型ヘルパー T (Th2) 細胞への分化および Th2 細胞の活性化を抑制した。さらに，モメタゾンはラット好酸球の走化性因子による遊走能を抑制した。

以上の成績から，モメタゾンは局所投与により，アレルギー性鼻炎モデルにおいて各種鼻炎症状に対する抑制作用を示し，局所抗炎症作用と全身作用との解離が認められた。また，作用機序として T 細胞，好酸球を含む種々の細胞に働き，感作相および効果相のいずれにも抑制作用を示すことにより，アレルギー性鼻炎の鼻症状を抑制することが示された。

論文審査結果の要旨

本研究はフランカルボン酸モメタゾン（モメタゾン）の鼻腔内投与によるアレルギー性鼻炎治療薬としての効力，用法・用量の妥当性および作用機序を明らかにする目的で行われた。

能動感作ラットにおいて，モメタゾン（0.05%）は，反復点鼻投与期間中および投与終了後7日目まで，抗原の点鼻により誘発される鼻搔き行動を抑制した。また，投与終了後9日目に，ヒスタミンで誘発した非特異的過敏性の亢進を抑制した。さらに，能動感作ラットにおいて，モメタゾン（0.05%）は単回点鼻投与により，抗原点鼻後1時間（即時相）における鼻閉に対して抑制傾向を示した。また，5または6時間（遅発相）における鼻閉に対して有意に抑制した。

アレルギー性鼻炎が炎症細胞の浸潤を伴う炎症性疾患であることから，マウスクロトン油誘発耳浮腫法を用いて，局所抗炎症作用を検討した。その結果，モメタゾンの局所抗炎症作用はベクロメタゾンより強力であった。また，反復経口投与時のモメタゾンの副作用（全身作用）を検討した結果，モメタゾンの胸腺萎縮作用，視床下部－下垂体－副腎皮質系機能抑制作用および体重増加抑制作用は，ベクロメタゾンよりも弱く，局所抗炎症作用と全身作用との間に解離が認められた。モメタゾンは，反復点鼻および皮下投与により，能動感作マウスの免疫グロブリンE（IgE）抗体産生抑制作用を示し（*in vivo*），その機序として，ナイーブヘルパーT（Th0）細胞の2型ヘルパーT（Th2）細胞への分化およびTh2細胞の活性化の抑制が関与することが判明した。また，モメタゾンはラット好酸球の走化性因子による遊走能を抑制した。

以上，モメタゾンがアレルギー性鼻炎に有効なことさらにはその作用機序を明らかにした点で有意義であり，博士（薬学）の学位に値すると判断した。