

氏 名 南 和寿

授与した学位 博士

専攻分野の名称 薬学

学位記授与番号 博甲第 3 7 3 6 号

学位授与の日付 平成 2 0 年 9 月 3 0 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 1 項該当)

学位論文の題目 慢性アレルギー性結膜炎の病態解明と抗アレルギー薬の薬理作用に関する研究

論文審査委員 教授 亀井 千晃 教授 合田 榮一 教授 川崎 博己
准教授 高山 房子

学位論文内容の要旨

アレルギー性結膜炎は、眼のかゆみ、浮腫、充血および流涙などを主徴とする眼部の炎症性疾患である。花粉症に代表される急性アレルギー性結膜炎の治療には、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬やケミカルメディエーター遊離抑制薬が用いられる。一方、現在臨床で問題となっている春季カタルに代表される慢性アレルギー性結膜炎では、上記の薬物では改善しない症例が多く報告されている。これは、慢性アレルギー性結膜炎は、ヒスタミン以外のケミカルメディエーターも関与し、急性のアレルギー疾患とは異なる病態であるためと考えられる。しかし、慢性アレルギー性結膜炎と類似した病態を示す動物モデルは報告されておらず、基礎的な知見が不足している。

そこで、本研究の第 I 章では、能動感作法によるラット慢性アレルギー性結膜炎モデルを作製し、眼部引っかき行動およびアレルギー症状の評価方法の検討を行なうとともに、病理学および薬理学的検討により臨床病態像を反映したモデルか否かを検討した。第 II 章では、慢性アレルギー性結膜炎モデルに対する既存のアレルギー性結膜炎治療薬の有用性の検討を行なった。第 III 章では、慢性アレルギー性結膜炎モデル作製過程において、各種ケミカルメディエーター拮抗薬を投与し、アレルギー性結膜炎症状に対するケミカルメディエーターの関与についての検討を行なった。

その結果、1 日 1 回局所感作を行うことにより、初回感作から 21 日目以降、眼部引っ掻き行動およびアレルギー症状の有意な増加、卵白アルブミンおよびヒスタミンに対する感受性亢進および結膜中への好酸球浸潤数の増加が認められたことから、本モデルは慢性アレルギー性結膜炎モデルとして有用であることが明らかとなった。また、現在臨床で使用されている塩酸レボカバスチンは、慢性アレルギー性結膜炎に対して優れた薬効を示すことが確認された。さらに塩酸レボカバスチンとペミロラストカリウムを併用することにより、単独投与時よりも薬効が増強されることが明らかとなった。さらに、アレルギー性結膜炎の増悪過程において、ヒスタミンに対する感受性の亢進にトロンボキサン A_2 が、結膜の浮腫および結膜中への好酸球浸潤にはトロンボキサン A_2 およびシステニルロイコトリエンが関与していることが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

本研究は、ラットを用いて慢性アレルギー性結膜炎モデルを作製し、その病態解明ならびに抗アレルギー薬の効果を検討する目的で行われた。

その結果、1日1回局所感作を行うことにより、初回感作から21日目以降、眼部引っ掻き行動およびアレルギー症状の有意な増加、卵白アルブミンおよびヒスタミンに対する感受性亢進および結膜中への好酸球浸潤数の増加が認められたことから、本モデルは慢性アレルギー性結膜炎モデルとして有用であることが明らかとなった。また、現在臨床で使用されている塩酸レボカバスタチンは、慢性アレルギー性結膜炎に対して優れた薬効を示すことが確認された。さらに塩酸レボカバスタチンとペミロラストカリウムを併用することにより、単独投与時よりもより薬効が増進されることが明らかとなった。また、アレルギー性結膜炎の増悪過程において、ヒスタミンに対する感受性の亢進にトロンボキサン A2 が、結膜の浮腫および結膜中への好酸球浸潤にはトロンボキサン A2 およびシステイニルロイコトリエンが関与していることが明らかとなった。

以上、本研究はラットを用いて新規の慢性アレルギーモデルを作製し、その病態解明、さらには、抗アレルギー薬の効果を検討するとともに、各種ケミカルメディエーターが関与することを見出した点で有意義であり、学位審査委員会は博士（薬学）の学位に値すると判断した。