

II - C - 3

小柴胡湯とインターフェロンのin vivo での
相乗作用の検討

(株) ツムラ 中央研究所・漢方生薬研究所・第一漢方薬理研究部

○福田一典、鈴木理恵、木戸敏孝、山本雅浩、小松靖弘

〔目的〕小柴胡湯(SST)による肺炎症への有効性と、副作用としてまれに発症する間質性肺炎の機序を考察するため、in vivo における一酸化窒素(NO)産生および肺組織でのサイトカイン産生に対するインターフェロン α/β (IFN α/β)との相加・相乗作用を検討した。

〔材料と方法〕6週令のBalb/cマウスを用い、SST(0.92g/kg体重)は飲水に混じて経口的に連続投与し、IFN α/β (10^5 unit/kg体重)は週2回腹腔内投与を行った。コントロール、SST投与、IFN α/β 投与、SST + IFN α/β 投与の4群(各群10匹)に分け、血中のNOレベル、肺組織のTNF- α 、IL-1 β 量の測定、病理組織学的検査などを行った。NOレベルは血清をNitrate reductase 処置後、Griess試薬にて定量した。肺組織homogenateのTNF- α 、IL-1 β はELISA kitにて定量し、蛋白1mg当たりの濃度で比較した。

〔結果〕SSTあるいはIFN α/β を単独で投与した場合の血中NOレベルはコントロール群と有意差を認めなかったがSSTとIFN α/β を併用した群ではNOレベルは約50%の有意な増加を示した。肺組織中のTNF- α 、IL-1 β 量はSSTあるいはIFN α/β により2-3倍に増加し、併用により相加的に増加した。肺組織は病理学的には異常所見は認めなかった。

〔考察〕NOは炎症反応や免疫反応における重要なmediatorであり、TNF- α とIL-1 β は炎症性サイトカインのネットワークの中心をなしており、これらは生体防御反応で重要な役割を果たす。IFNは感染症においてendogenousに産生されることから、今回の結果は、肺炎症などに対して生体防御機構を強化することにより有効性を示すSSTの薬理作用に対する理論的根拠を提示すると同時に、大量のexogenousなIFN投与との併用や、内因性のIFNが過剰に産生されるような免疫変調状態ではadverse effectとなつて、肺の炎症反応の増悪から間質性肺炎がおこる発症機序の一つになりうることを示唆している。

〔結論〕SSTとIFN α/β が生体内でのNO産生や肺組織の炎症性サイトカインの産生に対して相加・相乗作用を示すことを確認した。SSTによる生体防御機構の活性化の機序を示すと同時に、副作用の発症との関連性を提示した。