Prostaglandins の末梢血好酸球減少効果

— その発現機序について

群馬大学医学部第一内科学教室

(主任: 小林節雄教授)

黒 沢 元 博

The Reducing Effect of Prostaglandins on Circulating Eosinophils in Splenectomized Rats – About It's Mechanism

Motohiro KUROSAWA

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Gunma University
Maebashi, Japan (Director: Prof. Setsuo Kobayashi)

It is known that Prostaglandins(PGs) have many interesting physiological effects on various tissues, but the reducing effect on circulating eosinophils was still obscure, except for our report in 1975. Our previous report revealed that the effect had not act through β -adrenergic receptors, because a β -adrenergic blocker did not inhibit this effect.

The present report was carried out to study whether the hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical axis would be concerned or not on this effect.

PGs(10 μ g/kg) were administered intraperitoneally under thiopental sodium anesthesia and blood was drawn from the tail vein of the splenectomized rats.

Both PGE₁, E₂, F_{2 α} did not decrease the number of peripheral eosinophils on the group of the adrenalectomized rats.

Both PGE₁, F_{2 α} did not decrease the number of peripheral eosinophils, but PGE₂ had a significant reducing effect on the number of them 2 and 3 hours after administration in the group of the rats with hypothalamic lesions.

Both PGE₁, E₂, F_{2 α} had a significant reducing effect at the group of the rats with man-made hypothalamic lesions. This effect was almost the same as for the control group just splenectomized.

It could be concluded that the eosinopenic effect of PGE₁ and PGF_{2 α} was conducted through the hypothalamus and adrenal glands, but that of PGE₂ might be effected through the hypophysis or directly through the adrenal glands.

緒 言

Prostaglandins(PGs) は脂肪酸の誘導体で, 生理的に生体内に存在し, 神経系, 内分泌系, 循環器系な

どの調節機構に重要な役割を果たしている。¹⁾PGsは β 刺激剤類似の作用²⁾³⁾をはじめ、種々の薬理作用を有することが知られているが、epinephrineなどの β 刺激剤の如く、末梢血好酸球減少効果を有することについては、先にわれわれが報告⁴⁾したのが最初と思われる。すなわち、 PGE_1 、 E_2 、 $\text{F}_{2\alpha}$ がラットの末梢血好酸球に対し減少効果を有し、本効果は β 遮断剤で抑制されないことから、 β 受容体を介さず発現されることを報告した。

PGsによる本効果発現機序は現在不明であるが、最近下垂体、副腎系の種々のホルモンとPGsとの関係が注目されている。このためわれわれは、本効果発現に際しての視床下部-下垂体-副腎系の関与の有無を明らかにするため、次の実験を行なった。

材料および方法

実験動物は体重300~520g白色ウィスター系ラット、雄を用いた。好酸球は脾臓にブールされ、刺激により放出する⁵⁾ため、この影響を避けるべく第I報⁴⁾同様あらかじめthiopental sodium (20mg腹腔内投与)の麻酔下に脾摘出を行ない、脾摘後1週間以上経たものを実験に用いた。

使用薬剤は小野薬品KKより提供を受けたprostaglandins(PGE_1 、 E_2 、 $\text{F}_{2\alpha}$)で、0.5mlの生理的食塩水に溶解したもの、対照として生理的食塩水0.5mlをそれぞれ腹腔内に投与した。

末梢血好酸球の算定はラット尾静脈より採血し、Fuchs-Rosenthal算定板およびHinkleman試薬を用いて直接法で行なった。午後6時~7時に採血を開始し、型のごとく直ちに算定した。実験はすべてthiopental sodiumの麻酔下に行なった。好酸球数の変動は、薬剤投与前の好酸球数/ mm^3 を100%とし、投与後の好酸球数/ mm^3 を投与前に対する比率(%)で算出して求めた。

動物室は22~23°Cに保ち、照明は自然光および白色蛍光灯の下、午後11時迄とした。ラットは脾摘後1匹ずつ飼育し、えさは自由に与え、十分なhandlingを行なった。

脾摘ラットを3群に分け、第I群(330~430g)については両側副腎を摘出し、第II群(380~510g)についてはJ.De-Grootの方法⁶⁾に従いstereotaxicに両側前視床下部を破壊し、第III群(440~520g)については第II群に準じて両側前視床下部の擬破壊を行なった。

1)第I群：両側副腎摘出後経口的に生理的食塩水を投与し、2日以上経たものを実験に用いた。 PGE_1 、 E_2 、 $\text{F}_{2\alpha}$ の投与量は、第I報⁴⁾に準じて各々が末梢血好酸球減少効果を有する量として $10\mu\text{g}/\text{kg}$ と定め、 PGE_1 、 E_2 、 $\text{F}_{2\alpha}$ $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与した群(5例)と生理的食塩水を投与した群(5例)とを経時的に投与前、投与1、2、3時間後に好酸球数を算定し両群を比較した。

2)第II群：両側前視床下部破壊後経口的に生理的食塩水を投与し、2日以上経たものを実験に用いた。 PG E_1 、 E_2 、 $\text{F}_{2\alpha}$ を第I群同様各々 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与した群(7例)と生理的食塩水を投与した群(7例)とを比較した。

3)第III群：第II群の手術侵襲による影響の有無を検討するため両側前視床下部を擬破壊し、2日以上経たものを実験に用いた。 PGE_1 、 E_2 、 $\text{F}_{2\alpha}$ を第I、第II群同様各々 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与した群(5例)と生理的食塩水を投与した群(5例)とを比較した。

なお副腎摘出は、摘出標本を切開し全摘されていることを確め、前視床下部破壊は、実験終了後、脳をホルマリン固定し切片を作製、破壊されていることを確認した(Fig.1)。

成 績

1)第I群：副腎摘出ラットにおける実験成績

生理的食塩水投与群における末梢血好酸球数の経時変化は、投与1時間後 111.4 ± 6.4 (以下 $M \pm SE$)%、2時間後 $93.9 \pm 7.6\%$ 、3時間後 $108.1 \pm 6.3\%$ で、これに対し PGE_1 投与群はFig.2に示す如く、投与1時間

Fig. 1 The Normal Rat Brain and the Rat Brain with Hypothalamic Lesion

The left picture is the normal brain and the right is the brain with hypothalamic lesion.

Fig. 2 Effect of PGE₁ on Eosinophils in Splenectomized and Adrenalectomized Rats.

The control for the PGE₁ was saline. The difference between the PGE₁ and saline treatments is not significant.

後 $108.3 \pm 2.3\%$, 2時間後 $86.1 \pm 1.3\%$, 3時間後 $97.2 \pm 9.0\%$ と生理的食塩水投与群との間に有意差はなく, PGE_1 投与による末梢血好酸球減少効果は認められなかった。

PGE_2 投与群はFig.3に示す如く, 投与1時間後 $114.7 \pm 6.3\%$, 2時間後 $87.2 \pm 8.9\%$, 3時間後 $112.8 \pm 11.6\%$ と生理的食塩水投与群との間に有意差はなく, 末梢血好酸球数は減少しなかった。

$\text{PGF}_{2\alpha}$ 投与群でもFig.4に示す如く, 投与1時間後 $111.9 \pm 7.5\%$, 2時間後 $112.5 \pm 7.9\%$, 3時間後 $96.6 \pm 8.0\%$ と生理的食塩水投与群との間に有意差はなく, PGE_1 , E_2 投与群同様末梢血好酸球減少効果は認められなかった。

この結果 PGE_1 , E_2 , $\text{F}_{2\alpha}$ の末梢血好酸球減少効果発現には, 副腎の関与が不可欠であることが判明した。しかし本効果発現が直接副腎を介してなされているのか, 視床下部一下垂体を介し, 副腎に作用して発現しているかは興味あるところで, この点に関しわれわれは, J.De-Grootの方法⁶⁾に従いstereotaxicに両側前視床下部を破壊したラットについて検討した。

Fig. 3 Effect of PGE_2 on Eosinophils in Splenectomized and Adrenalectomized Rats.

The control for the PGE_2 was saline. The difference between the PGE_2 and saline treatments is not significant.

Fig. 4 Effect of $\text{PGF}_{2\alpha}$ on Eosinophils in Splenectomized and Adrenalectomized Rats.

The control for the $\text{PGF}_{2\alpha}$ was saline. The difference between the $\text{PGF}_{2\alpha}$ and saline treatments is not significant.

2)第II群：前視床下部破壊ラットにおける実験成績

生理的食塩水投与群の経時的变化, 投与1時間後 $91.5 \pm 9.7\%$, 2時間後 $104.1 \pm 8.1\%$, 3時間後 $87.1 \pm 10.0\%$ に対し, PGE_1 投与群はFig.5に示す如く, 投与1時間後 $110.9 \pm 3.6\%$ と好酸球数の増加傾向を認めたが有意差はなく, 2時間後 $101.9 \pm 9.4\%$, 3時間後 $97.2 \pm 11.0\%$ と生理的食塩水投与群との有意の差はなく, 好酸球減少効果は認められなかった。

PGE_2 投与群はFig.6に示す如く, 投与1時間後には $84.6 \pm 6.8\%$, 2時間後 $78.7 \pm 7.7\%$, 3時間後 $54.7 \pm 7.0\%$ に減少し, 投与2, 3時間後に生理的食塩水投与群に比べ, 有意の差(2時間後 $p < 0.05$, 3時間後 $p < 0.025$)で末梢血好酸球数が減少した。

$\text{PGF}_{2\alpha}$ 投与群はFig.7に示す如く, 投与1時間後 $110.3 \pm 6.9\%$ と PGE_1 投与群同様好酸球数の増加傾向を認めたが有意差はなく, 2時間後 $117.2 \pm 5.4\%$, 3時間後 $96.4 \pm 5.1\%$ と生理的食塩水投与群との有意の差はなく, 末梢血好酸球数は減少しなかった。

Fig. 5 Effect of PGE_1 on Eosinophils in Splenectomized Rats with Hypothalamic Lesion.

The control for the PGE_1 was saline. The difference between the PGE_1 and saline treatments is not significant.

Fig. 6 Effect of PGE_2 on Eosinophils in Splenectomized Rats with Hypothalamic Lesion.

The control for the PGE_2 was saline. The difference between the PGE_2 and saline treatments is significant at 2 and 3 hours after administration. (2 hours: $p < 0.05$, 3 hours: $p < 0.025$)

Fig. 7 Effect of $\text{PGF}_{2\alpha}$ on Eosinophils in Splenectomized Rats with Hypothalamic Lesion.

The control for the $\text{PGF}_{2\alpha}$ was saline. The difference between the $\text{PGF}_{2\alpha}$ and saline treatments is not significant.

Fig. 8 Effect of PGE_1 on Eosinophils in Splenectomized Rats with Hypothalamic Lesion. (Sham Operation)

The control for the PGE_1 was saline. The difference between the PGE_1 and saline treatments is significant at 2 and 3 hours after administration. (2 hours: $p < 0.05$, 3 hours: $p < 0.005$)

第II群における実験結果より、 PGE_1 、 $\text{F}_{2\alpha}$ の末梢血好酸球減少効果は視床下部の関与を必要とし、さらに第I群の結果とあわせ考えると、視床下部—下垂体—副腎を介して発現されるものと考えられた。一方 PG E_2 の末梢血好酸球減少効果は、視床下部に対する作用は否定しえないが、視床下部の関与なしにも直接下垂体、副腎を介して発現されると考えられた。しかし、本実験結果は両側前視床下部破壊そのものによる結果かどうか断定するには手術侵襲による影響の有無を検討する必要がある、この点に関して両側前視床下部を擬破壊したラットについて検討した。

3) 第III群：前視床下部擬破壊したラットにおける実験成績

生理的食塩水投与群は、投与1時間後 $93.3 \pm 5.6\%$ 、2時間後 $77.6 \pm 7.4\%$ 、3時間後 $75.8 \pm 4.7\%$ とわずかな減少を示したが、これに対し PGE_1 投与群はFig.8に示す如く、投与1時間後には $104.9 \pm 2.5\%$ 、2時間後 $51.9 \pm 6.5\%$ 、3時間後 $32.8 \pm 4.4\%$ に減少し、投与2、3時間後に生理的食塩水投与群に比し有意の差で減少した(2時間後 $p < 0.05$ 、3時間後 $p < 0.005$)

PGE₂投与群はFig.9に示す如く、投与1時間後には81.1±9.3%、2時間後55.4±8.4%、3時間後48.5±8.1%と減少し、生理的食塩水投与群との比較では投与3時間後に有意差が認められた ($p<0.025$)。

PGF₂α投与群でもFig.10に示す如く、投与1時間後104.6±5.9%、2時間後57.9±14.0%、3時間後46.3±8.5%と減少を示し、生理的食塩水投与群との間に投与3時間後に有意の差が認められた ($p<0.025$)。

第Ⅲ群にみられるPGE₁、E₂、F₂αの末梢血好酸球減少効果は、第Ⅰ報⁴⁾の両側前視床下部の擬破壊を行わない群における減少効果とほぼ同一の成績を示していることより、第Ⅱ群の実験成績は、視床下部の破壊そのものによる結果と考えられた。

Fig. 9 Effect of PGE₂ on Eosinophils in Splenectomized Rats with Hypothalamic Lesion. (Sham Operation)

The control for the PGE₂ was saline. The difference between the PGE₂ and saline treatments is significant at 3 hours after administration. ($p<0.025$)

Fig. 10 Effect of PGF₂α on Eosinophils in Splenectomized Rats with Hypothalamic Lesion. (Sham Operation)

The control for the PGF₂α was saline. The difference between the PGF₂α and saline treatments is significant at 3 hours after administration. ($p<0.025$)

考 察

Prostaglandins (PGs) の末梢血好酸球減少効果発現の機序としては諸種の可能性を考慮すべきであるが、両側副腎摘出群における実験で、 PGE_1 , E_2 , $\text{F}_{2\alpha}$ すべての投与群で本効果を認め得なかったことより、まず注目すべき点は副腎との関係であろう。すなわち PGs がステロイドホルモンの産生を促し、その結果末梢血好酸球数の減少が発現している可能性を考えねばならない。なぜならば、視床下部-下垂体-副腎系における PGs の関与は、視床下部又は下垂体、もしくは副腎皮質における夫々の作用に対するものが考えられるからである。

従来これらの点に関する研究は、1969年 Zor⁷⁾ が視床下部抽出物と PGE_1 が、ともにラット下垂体前葉の cyclic AMP を増加させることを認め、 PGE_1 の下垂体への作用を示唆したのに始まった。

その後 PGs の視床下部に対する作用については、Peng ら⁸⁾ の報告がある。すなわち PGE_1 を $0.5 \sim 2 \mu\text{g}$ ラットに静注すると血中および副腎中のコルチコステロンが上昇し、同時に副腎中のコレステロールおよびアスコルビン酸が減少することから ACTH の分泌が促進することを明らかにし、さらにこの作用は下垂体摘出後のラットには認められず、 PGE_1 による ACTH 分泌はモルフィンにより著明に抑制されると報告した。モルフィンは中枢神経系、おそらく視床下部に作用して ACTH の分泌を抑制するとされているので、 PGE_1 の作用は、少なくとも 1 部は視床下部の ACTH 中枢への作用を介していると考えられた。

一方 Hedge ら⁹⁾ は、ラットに PGs を micro injection し、血漿 corticosterone の上昇を認め、本効果はモルフィン投与により抑制されることより視床下部 ACTH 中枢の関与を考え、さらに dexamethasone の前投与により corticosterone 上昇が抑制されることより、ACTH 中枢への negative feed back の存在を唱えた。

PGs の下垂体への関与については、Zor⁷⁾ に次いで、1971年 Vale ら¹⁰⁾ はラット下垂体の in vitro の実験で、 PGE_1 , $\text{F}_{2\alpha}$ を作用させた際 PGE_1 での ACTH, TSH の増加を認め、その結果 PGE_1 の下垂体への直接作用を明らかにした。しかしその後 PGs の steroidogenesis の機序として下垂体への直接作用のみを考える説に対しては、 PGE_1 については Peng ら⁸⁾, Zor ら¹¹⁾, PGE_2 については Gallant ら¹²⁾, PGE_1 , $\text{F}_{1\alpha}$, $\text{F}_{2\alpha}$ については Hedge ら⁹⁾ が下垂体摘出ラットでは steroidogenesis は認められないと報告しており、否定的なのが現状である。

一方 PGs と副腎との関係については、数多くの報告がみられる。1969年 Flack ら¹³⁾ は、下垂体摘出後のラット副腎の灌流実験で、PGs を作用させると corticosterone の上昇を認めたと報告し、その作用程度は $\text{PG E}_2 > \text{PGF}_{2\alpha} > \text{PGA}_2 > \text{PGE}_1$ の順であったとしている。

また、彼ら¹⁴⁾ は1972年同様に下垂体摘出ラットの副腎灌流実験で、corticosterone 上昇を測定し、 PG E_2 と ACTH, cyclic AMP, dibutyryl cyclic AMP との比較を行ない、どちらも上昇過程には相違を認めなかったが、減少過程に関しては後者ではかなりゆっくり減少するのに対し、前者では急速な減少がみられ、明らかな相違を認めたと報告した。

その他 Saruta ら¹⁵⁾ は、in vitro で副腎へ PGE_1 を作用させ PGE_1 の ACTH 様作用を認め、Warner ら¹⁶⁾ は同様に in vitro の実験で、 PGE_2 が ACTH 同様に cyclic AMP を上昇させると報告した。

1974年 Dazord ら¹⁷⁾ はヒトとウシの副腎を homogenization し、 ^3H - PGE_1 , ^3H - PGE_2 を投与し、adenyl cyclase を測定し、ACTH との比較を行なった。その結果 3 者ともに adenylyl cyclase activity は上昇させるが、 PGE_1 , PGE_2 を同時に投与しても相乗効果はみられないのに対し、 PGE_1 あるいは PGE_2 と ACTH を同時に投与すると相乗効果が認められたことより、 PGE_1 , E_2 は ACTH 同様に cyclic AMP 上昇を介して steroidogenesis を発現するが、ACTH とは別のレセプターを持つと結論した。

われわれの実験において、PGs の末梢血好酸球減少効果は明らかに副腎を介して行なわれ、さらに第 I 報⁴⁾ で報告した如く本効果は β 受容体を介さず発現されるが、本実験の結果から副腎皮質を介するものであることは明らかで、前述の諸報告とあわせ考えると、少なくとも副腎皮質ホルモンの上昇を介して発現している

ことが考えられる。そしてそのsteroidogenesisの機序としては、 PGE_1 、 $\text{F}_{2\alpha}$ は視床下部ACTH 中枢へ作用し、下垂体への作用を介して行なわれるのに対し、 PGE_2 は視床下部の関与は否定できないが、視床下部の関与なしにも下垂体を介して発現される可能性が考えられる。

この点に関して興味ある報告として、前述のHedgeら⁹⁾のものがある。彼らは、静脈内、下垂体前葉、側視床下部、中央隆起への PGE_1 、 $\text{F}_{1\alpha}$ 、 $\text{F}_{2\alpha}$ のmicro injectionを行ない、血漿corticosteroneを測定した。その結果3者とも対照に比べ、中央隆起へmicro injectionした場合に有意の差でcorticosteroneの上昇を認めたと報告した。さらに、CRFを下垂体と中央隆起へinjectionすると下垂体にした際の方が、中央隆起へ行なった際より明らかにACTH放出は著明である¹⁸⁾¹⁹⁾ことより、PGsによる本効果は下垂体前葉への浸透により発現しているのではなく、中央隆起そのものを介して下垂体のACTH上昇を発現していると唱えている。

われわれの実験では、破壊部位の位置の関係より、中央隆起の1部は破壊されている可能性はあるが、全破壊は考えられない。するとHedgeらの報告によれば、 PGE_1 、 $\text{F}_{2\alpha}$ 投与の際corticosteroneが上昇し、その結果末梢血好酸球が減少することが考えられる。しかし、彼らの実験では中央隆起へmicro injectionしたとされているが、視床下部への浸透の可能性は残されており、視床下部への影響は否定できないであろう。さらに現在のところCRF tractの存在部位は不明であるが、もしわれわれが破壊した部位にCRF tractが存在するならば、当然corticosteroneの上昇は認められないことになり、末梢血好酸球は減少しないと考えられるが、これらの点に関しては今後の検討が必要と思われる。

一方 PGE_2 の作用部位として、われわれの実験結果からは視床下部、中央隆起、下垂体各々の可能性が考えられるが、前述のGallantら¹²⁾によれば、intactラットでは PGE_2 投与によりcorticosteroneの上昇を認めるにもかかわらず、下垂体摘出ラットでは認められないと報告しており、この点をあわせ考えると、 PGE_2 のsteroidogenesisに関しては下垂体の関与が必要と思われ、少なくとも下垂体を含んだ上位中枢の関与が考えられる。

次に末梢血好酸球減少効果発現に際して考慮すべきは、PGsの量的な点であろう。従来PGsはその作用発現に関して量的関与が考えられており、高濃度と低濃度では逆の反応がみられるとの報告²⁰⁾もある。

PGsとsteroidogenesisに関してのこの点については、1969年de-Wiedら²¹⁾は PGE_1 、 $\text{F}_{1\alpha}$ 、 $\text{F}_{2\alpha}$ による血漿corticosterone値の上昇を測定し、 PGE_1 $10\mu\text{g}$ でみられたcorticosterone上昇は $\text{PGF}_{1\alpha}$ 、 $\text{F}_{2\alpha}$ では認められなかったと報告し、Pengら⁸⁾も同様の報告をしたのに対し、Hedgeら⁹⁾はこれらの報告に反して $\text{PGF}_{2\alpha}$ 投与によるcorticosterone上昇を認め、効果発現に際しての $\text{PGF}_{2\alpha}$ の量的な関与を示唆した点が注目される。さらに彼らは、 $1\mu\text{g}$ の PGE_1 の下垂体前葉へのmicro injectionではcorticosteroneは上昇しなかったのに対し、 $0.5\mu\text{g}$ では上昇が認められたと報告した。従って濃度別に詳細な検討をする必要が残されているが、今回は第I報⁴⁾に準じて $10\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量の実験に止めた。

さらに本効果発現の機序として考えねばならぬ点として、PGsの副腎以外のホルモン放出による影響があげられるだろう。すなわち、1971年Valaら¹⁰⁾はラット下垂体のin vitroの実験で、 PGE_1 を作用させた際TSHの上昇を認め、その後Coundertら²²⁾は、ヒトに $\text{PGF}_{2\alpha}$ を点滴静注した際にFSH、LHレベルは不変であったのに対し、GHレベルは上昇したことを報告した。その他Lovisら²³⁾は、ウシに $\text{PGF}_{2\alpha}$ を静注した際GH、prolactinの上昇を認めたという。よってこれらホルモンとの関係も今後検討すべき点と思われるが、これらホルモンと末梢血好酸球の動態に関しての報告はみられていないようである。

最後に、PGsの末梢血好酸球減少効果は、諸種の報告をあわせ考えると副腎皮質ホルモンの上昇を介して発現されていることが想像されるが、その直接の機序は現在全く不明のようである。副腎皮質ホルモンの末梢血好酸球減少効果は、1955年Essellierら²⁴⁾が報告して以来広く認められているところだが、その機序に関しては数多くの説があり、未だ定説を得ていない。その後epinephrineなどの β 刺激剤、²⁵⁾²⁶⁾ aminophylli-

ne,²⁷⁾ disodium cromoglycate²⁸⁾ など種々の薬剤が同様の作用を有することが報告されているが、その機序についてはやはり同様に不明で、今後これらの方面に関しての検討が期待される。

結 語

脾摘ラットを両側副腎摘出群、両側前視床下部破壊群、両側前視床下部擬破壊群の3群に分け、腹腔内に PGE₁, E₂, F₂α 10μg/kg 投与を行ない、末梢血好酸球の減少作用を検討した。その結果、両側副腎摘出群では PGE₁, E₂, F₂α ともに末梢血好酸球減少効果を認めなかった。両側前視床下部破壊群では、PGE₁, F₂α 投与群には減少効果を認めなかったが、PGE₂ 投与群では2, 3時間後に生理的食塩水投与群に比べ、有意の差で減少した。さらに両側前視床下部擬破壊群の実験成績から、この減少効果は PGE₂ 投与そのものによることが判明した。以上の結果、PGs の末梢血好酸球減少効果は、PGE₁, F₂α は視床下部 ACTH 中枢に作用し、下垂体さらに副腎を介して発現されるのに対し、PGE₂ は視床下部の関与は否定できないが、視床下部の関与なしにも、下垂体ないしそれより上位の中枢を介して発現される可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導、御校閲いただいた小林節雄教授、数々の御教示を下された柊原昭夫講師、根本俊和博士、ならびに教室の諸先生方に深謝します。

本論文の要旨は第25回日本アレルギー学会総会でのべた。

文 献

- 1) Horton, E.W.: Hypotheses on physiological roles of prostaglandins. *Physiol. Rev.* 49, 122–161, 1969.
- 2) Sweatman, W.J.F. and Collier, H.O.J.: Effects of prostaglandin on human bronchial muscle. *Nature* 217, 69–69, 1968.
- 3) Bourne, H.R., Lichtenstein, L.M. and Melmon, K.L.: Pharmacologic control of allergic histamine release in vitro. Evidence for an inhibitory role of 3,5-adenosine monophosphate in human leukocytes. *J. Immunol.* 108, 695–705, 1972.
- 4) 黒沢元博, 根本俊和, 池 愛子, 青木秀夫, 小林節雄: Prostaglandins の末梢血好酸球減少効果, *アレルギー* 24, 548–553, 1975.
- 5) Thevathasan, O.L. and Goldon, A.S.: Adrenocortical medullary interactions on the blood eosinophiles. *Acta Haematol.* 19, 162–172, 1958.
- 6) De-Groot, J.: The rat forebrain in stereotaxic coordinates. N.V. Noord-Hollandsche Uitgevers Maatschappij, Amsterdam, 1–40, 1959.
- 7) Zor, U.: Stimulation of anterior pituitary adenyl cyclase activity and adenosine 3':5'-cyclic phosphate by hypothalamic extract and PGE₁. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 63, 918–925, 1969.
- 8) Peng, T.C., Six, K.M. and Munson, P.L.: Effects of PGE₁ on the Hypothalamo-Hypophyseal-Adrenocortical Axis in Rats. *Endocrinology* 86, 202–206, 1970.
- 9) Hedge, G.A. and Hanson, S.D.: The Effects of PGs on ACTH secretion. *Endocrinology* 91, 925–933, 1972.
- 10) Vale, W., Rivier, C. and Guillemin, R.: A "PG Receptor" in mechanisms involved in the secretion of anterior pituitary hormones. *Fed. Proc.* 30, 363–363, 1971.
- 11) Zor, U., Kaneko, T., Lowe, I.P., Bloom, G. and Field, J.B.: Effect of Thyroid-stimulating Hormone and Prostaglandins on Thyroid Adenyl Cyclase Activation and Cyclic Adenosine 3',5'-Monophosphate. *J. Biol. Chem.* 244, 5189–5195, 1969.
- 12) Gallant, S. and Brownie, A.C.: The in vivo effect of indomethacin and PGE₂ on ACTH and dbcAMP induced steroido-

- genesis in hypophysectomized rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 55, 831–836, 1973.
- 13) Flack, J.D., Jessup, R. and Ramwell, P.W.: Prostaglandin Stimulation of Rat Corticosteroidogenesis. *Science* 163, 691–693, 1969. 14) Flack, J.D. and Ramwell, P.W.: A Comparison of the Effects of ACTH, cyclic AMP, Dibutyryl Cyclic AMP, and PGE₂ on Corticosteroidogenesis in Vitro. *Endocrinology* 90, 371–377, 1972.
- 15) Saruta, T. and Koplan, M.: Adrenocortical Steroidogenesis: the Effects of Prostaglandins. *J. Clin. Invest.* 51, 2246–2251, 1972. 16) Warner, W. and Rubin, R.P.: Evidence for a possible prostaglandin link in ACTH-induced steroidogenesis. *Prostaglandins* 9, 83–95, 1975.
- 17) Dazord, A., Morera, A.M., Bertrand, J. and Saez, J.M.: Prostaglandin Receptors in Human and Ovine Adrenal Glands: Binding and Stimulation of Adenyl Cyclase in Subcellular Preparations. *Endocrinology* 95, 352–359, 1974.
- 18) Hedge, G.A., Yates, M.B., Marcus, R. and Yates, F.E.: Site of Action of Vasopressin in Causing Corticotropin Release. *Endocrinology* 79, 328–340, 1966. 19) Dhariwal, A. P.S., Russell, S.M., Mc-Cann, S.M. and Yates, F.E.: Assay of Corticotropin-Releasing Factors by Injection into the Pituitary of Intact Rats. *Endocrinology* 84, 544–556, 1969.
- 20) Tauber, A.I., Kaliner, M., Stechshulte, D.T. and Austen, K.F.: Immunologic release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis from human lung. V. Effects of prostaglandins on release of histamine. *J. Immunol.* III, 27–32, 1973. 21) De-Wied, D.A., Witter, A., Versteeg, D.H.G. and Mulder, A.H.: Release of ACTH by Substances of Central Nervous System Origin. *Endocrinology* 85, 561–569, 1969.
- 22) Coudert, S.P. and Faïman, C.: Effect of PGF_{2α} on Anterior Pituitary Function in Man. *Prostaglandins* 3, 89–95, 1973. 23) Louis, T.M., Stellflug, J.N., Tucker, H.A. and Hafs, H.D.: Plasma Prolactin, GH, LH and Glucocorticoids after PGF_{2α} in Heifers. *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.* 147, 128–133, 1974.
- 24) Essellier, A.F., Jeanneret, R.L. and Morandi, L.: The mechanism of glucocorticoid eosinopenia. Contribution to physiology of eosinophile granulocytes. *Blood* 9, 531–549, 1954. 25) Recant, L.: Studies on the effect of epinephrine on the pituitary-adrenocortical system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 10, 187–229, 1950.
- 26) Reed, C.E., Cohen, M. and Enta, T.: Reduced effect of epinephrine on circulating eosinophils in asthma and beta-adrenergic blockade or bordetella pertussis vaccine. *J. Allergy* 56, 90–102, 1970. 27) Ohman, T.L., Lawrence, M. and Lowell, F.C.: Effect of propranolol on the isoproterenol responses of cortisol, isoproterenol and aminophylline. *J. Allergy Clin. Immunol.* 50, 151–156, 1972.
- 28) Easton, J.C.: Effect of cromolyn sodium(disodium)cromoglycate on the peripheral eosinophilia of asthmatic children. *Ann. Allergy* 31, 134–136, 1973.