

Title	IgG誘発chemical mediator遊離抑制作用を併有する新規抗アレルギー薬の研究
Author(s)	福田, 俊一
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/34859
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名・（本籍）	ふく 福	だ 田	とし 俊	かず 一
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	6629	号	
学位授与の日付	昭和59年10月18日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	IgG 誘発 chemical mediator 遊離抑制作用を併有する新規抗アレルギー薬の研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	青沼	繁	
	(副査)			
	教授	近藤	雅臣	教授 鎌田 皎 教授 岩田平太郎

論文内容の要旨

緒 論

じん麻疹，枯草熱，気管支喘息は I 型アレルギーの代表的な疾患とされている。I 型アレルギーは組織肥満細胞や血中好塩基球の細胞表面に固着した IgE 抗体が対応抗原と反応し，細胞内から主に histamine や SRS-A 等の chemical mediator が遊離することにより発現することが明らかにされている。さらに近年，IgE 抗体以外に IgG4 抗体がヒトの喘息における遅延型反応をひきおこす役割を果たしていることが示唆されている。現在，臨床で使用されている I 型アレルギーの主な治療薬は，disodium cromoglycate (DSCG) のように肥満細胞からの IgE 抗体誘発 chemical mediator 遊離に対してのみ抑制作用を示す化合物あるいは ketotifen (KT) のような遊離抑制作用と抗 histamine 作用を併有する化合物である。しかし，IgG 抗体による肥満細胞からの chemical mediator 遊離に対しても抑制作用を示す抗アレルギー薬は，ほとんどない。一方，古典的な抗 histamine 薬は，繊毛運動および痰の分泌を抑制して喀痰を困難にし，さらに呼吸中枢抑制作用をも有することから喘息治療には適さないと考えられている。

本研究では benzimidazole 誘導体の中から抗 histamine 作用および肥満細胞からの chemical mediator 遊離抑制作用を示す 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl) benzimidazole difumarate (以下，KB-2413 と略す) を見出し，その薬理作用および気道系に対する副作用を検討した。対照薬として強い抗 histamine 作用を有する KT および chlorpheniramine (CP) を主に用いた。

本 論

chemical mediator に対する作用をモルモット摘出回腸を用いて検討した結果，KB-2413 は histamine に競合的な拮抗作用 ($PA_2 = 8.90 \pm 0.07$) を示し，また，その抗 choline 作用，抗 bradykinin 作用，抗

serotonin作用は弱く、histamineに対して選択的な作用を示した。KB-2413のモルモット histamine 致死に対する抑制作用の ED₅₀ 値は 0.0044 mg/kg p. o. であり、KT および CP より明らかに強いものであった。

そこで、KB-2413の抗アレルギー作用を種々の実験モデルを用いて検討した。KB-2413は経口投与で、主にIgG抗体により誘発されるモルモットアナフィラキシー致死および homologous passive cutaneous anaphylaxis (homologous PCA) や heterologous PCA に対し、対照薬よりも強い抑制作用を示した。また、IgE抗体により誘発されるラット homologous PCA に対しても KT と同様、抑制作用を示した。また、KB-2413はIgG抗体により誘発されるモルモット呼吸抵抗増大に対しても強い抑制作用を示した。一方、DSCGは静脈内投与でラット homologous PCA を抑制したが、モルモット呼吸抵抗増大を抑制しなかった。このように、KB-2413は ketotifen と同様、経口投与でIgE および IgG 抗体によるアレルギー反応を抑制した。

次に、KB-2413の肥満細胞に対する作用を検討した。KB-2413はラット肥満細胞からのIgE抗体および compound 48/80 により誘発される histamine 遊離に対し、抑制作用を示し、さらに KT や CP と異なり高濃度においても肥満細胞から histamine 遊離を引き起こさなかった。また、KT や DSCG とは異なりモルモット肺切片からの IgG 抗体による histamine 遊離に対しても抑制作用を示した。このことから、KB-2413はIgE抗体ばかりでなく IgG 抗体により誘発される喘息にも有効である可能性が示唆された。

さて、抗 histamine 薬は呼吸中枢抑制作用や纖毛運動の抑制作用等の副作用を有すると言われている。しかし、KB-2413は3 mg/kgまでの静脈内投与ではモルモットの呼吸障害作用を示さず、10 mg/kg という高用量で呼吸障害作用を示した。一方、KTは1 mg/kgで呼吸障害作用を誘発した。また、KB-2413は3 mg/kgの静脈内投与でもハトの気管纖毛運動に何ら影響を与えなかったが、KT、CP および局所麻酔薬 (lidocaine, tetracaine) は著明に纖毛運動を抑制した。また、KT および CP は局所麻酔作用を有し、KB-2413は局所麻酔作用を有さなかったことから、抗ヒスタミン薬は in vivo においても、局所麻酔作用により纖毛運動を抑制することが強く示唆された。

結 論

以上のように、KB-2413は抗喘息薬である ketotifen よりも強い抗アレルギー、抗喘息作用を有し、しかも従来の抗アレルギー薬とは異なり、IgE抗体のみならず IgG 抗体により誘発される喘息にも有効である可能性が示唆された。また、従来の抗 histamine 薬は呼吸中枢抑制作用や纖毛運動抑制作用を有すると言われているが、強い抗 histamine 作用を有する KB-2413がこれらの作用をほとんど有さなかったことより、抗 histamine 作用と気道系に対する副作用を分離し得ることを明らかにした。

論文の審査結果の要旨

benzimidazde 誘導体のうちから著明な抗 histamine 作用のあるものを見出し KB-2413 と名付け、そ

の抗アレルギー作用、抗喘息作用を認め、さらに、従来の抗喘息薬とは異なり、IgE抗体のみならずIgG抗体により誘発される喘息にも有効である可能性を示唆した。またこれを使い抗 histamine 作用と気道系に対する作用が別々の作用であることも明らかにした。よって本論文が薬学博士としての価値あるものと認める。