



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	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34859
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	福	田	俊	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、纖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)を見い出し、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つたが、 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つたことから、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つたことより、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。