

Title	新規タキニン拮抗薬を用いた喘息反応発現に関する薬理学的研究
Author(s)	森本, 宏
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38434">https://hdl.handle.net/11094/38434</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	もり 森 本 宏
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 0 5 3 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 5 年 2 月 26 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	新規タキニン拮抗薬を用いた喘息反応発現に関する薬理学的研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 馬 場 明 道
	(副査) 教 授 眞 弓 忠 範 教 授 三 村 務 教 授 田 中 慶 一

### 論 文 内 容 の 要 旨

喘息症状発現の原因は、以前より外気からの異物に対するアレルギー反応が主であるとされてきた。しかしながら、臨床においては数多くの抗アレルギー薬が使用されているにもかかわらず、その効果が決定的なものではなく、さらに、亜硫酸ガス、一酸化窒素などの有害ガス、寒冷、有機溶媒といった気道粘膜に対する非特異的な刺激によっても喘息症状が引き起こされることが知られており、症状発現の引き金に必ずしもアレルギー反応がかかっているとは言いきれないと考えられるようになってきた。これらの刺激は、気道粘膜に存在する刺激受容体 (Irritant receptor) に作用し、症状を惹起するとされていたが、種々の研究により、サブスタンス P (SP) を伝達物質とする一次知覚神経 (C-fiber) がそこに関与することが明らかになってきている。

著者は、喘息の慢性化・重篤化に関わりの深い気道粘膜浮腫発現について、特に上記の一次知覚神経の興奮が重要な役割をもつことを見出し、この神経の活動を阻害することにより、気道過敏症や慢性喘息の治療につながると考え、伝達物質である SP の拮抗薬の探索に着手した。

著者らの研究に先立って発表されたペプチド性 SP 拮抗薬 D-Pro-Gln-Gln-D-Trp-Phe-D-Trp-D-Trp-Phe-NH<sub>2</sub> のフラグメント化合物の中から、N<sup>α</sup>-[N<sup>α</sup>-(N<sup>α</sup>-acetyl-L-threonyl)-N<sup>1</sup>-formyl-D-tryptophyl]-N-methyl-N-phenylmethyl-L-phenylalaninamide (FR 113680) 及び、菌類の *Streptomyces violaceoniger* からの醗酵産物である N-[N<sup>2</sup>-[N-[N-[N-[2,3-didehydro-N-methyl-N-[N-[3-(2-pentylphenyl)-propionyl]-L-threonyl]tyrosyl-L-leucynyl]-D-phenylalaninyl]-L-*allo*-threonyl]-L-asparaginy]l]-L-serine *ν*-lactone (FK 224) に強い SP 拮抗活性を見出し、両化合物につき以下その薬理学的 profile を調べた。

FR 113680 及び FK 224 は、モルモット肺細胞膜への [<sup>3</sup>H]-SP 結合を用量依存的に抑制し、その K<sub>i</sub> 値はそれぞれ、1 5.7 nM, 67.0 nM であった。Scatchard plot analysis により、両化合物のモルモット肺での SP 結合に対する作用は競合的であることが明らかとなった。

SP をはじめ、ニューロキニン A (NKA)、ニューロキニン B (NKB) といった C 末端側に -Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub> という構造をもつ一連の神経ペプチドをタキニン類と呼ぶが、その生体内受容体には NK-1, NK-2, NK-3 という

3種類が存在することが知られており、FR 113680、FK 224がいずれに対し作用するものであるかをリガンド結合試験及びバイオアッセイ法により調べた。その結果、FR 113680はNK-1受容体を介した反応のみを抑制し、FK-224はNK-1及びNK-2受容体を介した反応両方ともを抑制したことから、FR 113680はNK-1タイプのアンタゴニスト、FK 224はNK-1及びNK-2タイプのアンタゴニストであることが明らかとなった。また、FR 113680の各試験における結果から、NK-1受容体にサブタイプが存在する可能性も示唆された。

受容体タイプの異なった作用を有する両SP拮抗薬FR 113680及びFK 224が喘息症状のうちいかなるものを抑制するのかを知るため、SP誘発モルモット気道浮腫反応及びNKA誘発モルモット気道収縮反応に対する作用を調べた。その結果、SP誘発モルモット気道浮腫反応は両化合物とも用量依存的に抑制したのに対し、NKA誘発モルモット気道収縮反応は、FK 224のみが用量依存的阻害を示した。両化合物の性質から判断して、モルモット気道浮腫反応はNK-1受容体を介し、一方、モルモット気道収縮反応はNK-2受容体を介し惹起されることが明らかとなった。

さらに、著者が目標とする、非特異的な気道粘膜の刺激により生じる喘息に対して臨床的治療効果が期待できるかどうかを調べるため、気道に対する非特異的刺激性物質の一つであるタバコの煙の吸入により生じるラット気道浮腫反応に対する両化合物の作用を調べた。FK 224は、タバコ煙誘発ラット気道浮腫反応を用量依存的に抑制し、そのED<sub>50</sub>値は0.177mg/kgであった。FR 113680も32mg/kgで約40%の有意な抑制を示した。また、両化合物は、同等の用量でSP及びNKAで惹起したラット気道浮腫反応を有意に抑制したのに対し、ヒスタミンで惹起した反応には無作用であった。このことから、両化合物がタバコ煙誘発ラット気道浮腫反応を抑制したのは、遊離されてきた内因性タキキニンに拮抗した結果であることが示唆された。

以上の研究により、口腔から吸入された刺激性物質は、気道粘膜に存在する刺激受容体に働き、一次知覚神経の興奮を介してその末端よりSP、NKAといったタキキニンが遊離され、血管壁に存在するNK-1受容体に作用することで気道粘膜浮腫が生じる一方、気道平滑筋に存在するNK-2受容体に作用することで気道収縮が生じるという喘息症状発現のメカニズムが明らかとなった。これまで一次知覚神経は、関節などでの炎症反応の際の痛みやハレに関与するものであると考えられていたが、喘息への関与についても本研究で明らかとなったことで、一次知覚神経の働きをブロックすることのできるFR 113680及びFK 224は、気道過敏症、慢性喘息の画期的な治療薬として臨床での効果が期待できるものであることが結論できた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文はサブスタンスPなどのタキキニン受容体の選択的拮抗薬（非ペプチド）の開発からその臨床応用として新しいタイプの抗喘息薬となりうる可能性を薬理的に証明したものである。

現在、抗喘息薬としてはいくつかのタイプのものがあるが、本論文のタキキニン受容体拮抗薬は全く新しいもので喘息の薬物療法に新しい領域を拓いたものとして評価できる。又、タキキニン受容体サブタイプに各々選択的な拮抗薬を開発したことは、サブスタンスPの生理作用を解明する上でもきわめて重要な発見といえる。これらのことから本論文は博士（薬学）の評価を得るに充分のものと判断する。