

氏名	栗木久 くり き ひさし
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第229号
学位授与の日付	昭和55年3月24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	6-Ethyl-3(1H-tetrazol-5-yl) chromone (AA-344) の抗アレルギー作用に関する薬理学的研究

(主査)
論文調査委員 教授 高木博司 教授 富田謙吉 教授 瀬崎 仁

論文内容の要旨

1966年石坂らの研究によって、ヒトのレアギン抗体は新しい型の免疫グロブリンである事が確定され、immunoglobulin E (IgE) と名付けられた。その後 IgE に関する知見は急速に進展した。アトピー性疾患、特に気管支喘息、枯草熱、アレルギー性鼻炎、じんましん、およびある種の薬物アレルギーに関与するヒト IgE の生物学的特徴は、組織内肥満細胞および末梢血中の好塩基球などの IgE レセプターに Fc 部分を介して結合すること、加熱あるいは還元アルキル化により生物活性を消失すること、また、Coombs と Gell の分類によるいわゆる I 型アレルギー反応を惹起するなどである。同様の特徴を持つ抗体は、諸種実験動物体内にも天然に見い出され、また特殊な免疫操作によりその生成を促進できることが判明した。さらに、IgE が結合する細胞（肥満細胞、好塩基球）のアレルギー反応の場での役割、特に、抗原抗体結合後に起こるケミカルメディエーターの遊離、メディエーターによりひきおこされる炎症反応、炎症反応を終了させるフィードバック機構などが、生化学的および薬理学的手法によって明らかにされつつある。

今回、著者は、経口投与で有効な抗アレルギー作用を発現する 6-ethyl-3-(1H-tetrazol-5-yl) chromone (AA-344) の作用機序の解析を試み、さらに、I 型アレルギー反応と II～IV 型アレルギー反応との関連について追究し、以下の結果を得た。

(1) ラット IgE によって惹起される受動性皮膚アナフィラキシー (passive cutaneous anaphylaxis, PCA) 反応を用い、chromone 誘導体、約50検体の PCA 抑制作用活性相関を検討した結果、経口投与で有効な化合物、AA-344 を見出した。この化合物の PCA 抑制作用は、静脈内投与で市販の disodium cromoglycate (Intal®, DSCG) より約5倍強力であった。

(2) ラット PCA を指標として AA-344 の作用機序を検討した結果、AA-344 の作用は、抗原抗体結合後に起こる肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離過程の抑制にあることが推定された。また、AA-344 存在下で抗原注射を行なうと、肥満細胞はメディエーター遊離を起こさず、脱感作の状態になることを見出した。さらに、AA-344 は、副腎あるいは交感神経を介して作用するものでないこと、ケミカルメディエーターに拮抗しないこと、反復投与により効果が修飾されること、比較的高用量ではあるが、

IgGa 関与の PCA も抑制すること等, AA-344 の作用の特徴を明らかにした。

(3) 分離ラット腹腔肥満細胞を用いた実験結果から, AA-344 は, IgE 関与の肥満細胞からの histamine 遊離反応に対して極めて低濃度 ($0.1 \mu\text{M}$) で抑制効果を示すことを確認した。

(4) ヒト IgE および抗ヒト IgE 抗血清を用いたサル肺からの histamine 遊離反応を, AA-344 は抑制した。この成績は, ヒト喘息患者肺での IgE 関与の histamine 遊離反応を AA-344 が抑制することを示唆し, 臨床での有用性が推測された。

(5) AA-344 は, IgE 関与の反応のみならず, 細胞親和性のある IgG 抗体が関与する I 型アレルギー反応に対しても有効であった。

(6) AA-344 は, 肥満細胞の phosphodiesterase 活性を阻害すること, および, β -アドレナリン作働薬や prostaglandins と同時添加により相乗的に細胞内 cyclic AMP を増加することを見出した。これらの成績から, AA-344 の histamine 遊離抑制作用は, 細胞内 cyclic AMP 増加作用に基づく可能性が示唆された。

(7) AA-344 は, in vitro の II 型アレルギー反応を高濃度で抑制したが, これは, AA-344 の細胞膜安定化作用と考えられる。

(8) AA-344 は, III 型アレルギー反応を軽度抑制した。I 型アレルギー反応に高い選択性をもつ AA-344 のこの効果は, III 型アレルギー発症に I 型アレルギー反応が 1 役を演じている可能性を示唆する。

(9) 感作リンパ球関与の IV 型アレルギー反応に対し, AA-344 は無効であった。このことは, IV 型アレルギー反応に I 型アレルギー反応関与の可能性を否定するものと考えられる。

以上, 経口抗アレルギー剤, AA-344 の薬効に関して, アレルギー反応全般から検討を加え, その薬理学的性質を明らかにすると共に, 生化学的な作用機序の一端を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本論文は著者が見出した新抗アレルギー薬 AA-344 について薬理作用を追究したものである。

著者は, まず, IgE 関与のラットの受動性皮膚アナフィラキシー (PCA) 抑制作用を指標にして, 約 200 種の flavone および chromone 誘導体の経口投与時の効力を比較し, その中から 6-Ethyl-3-(1H-tetrazole-5-yl) chromone (AA-344) が最も強力であることを見出した。本化合物は市販の抗アレルギー剤 disodium chromoglycate (DSCG) に比べ, 経口的に有効であり, また効力的にも優れていることを明らかにした。

さらに著者は各種の実験系を用いて AA-344 の作用機序ならびに薬理学的特徴を追究し, 次のような諸知見を得た。

- 1) AA-344 は IgE 関与の肥満細胞および肺からのヒスタミン遊離を極めて低い濃度で抑制すること。
- 2) AA-344 によるヒスタミン遊離抑制は主として細胞内 cyclic AMP 増加作用にもとづくこと。
- 3) IgG 抗体の関与する I 型アレルギーも抑制すること。
- 4) AA-344 は II 型および III 型アレルギー反応を軽度に抑制するが, IV 型アレルギー反応には無効であること。

以上の成果は、経口抗アレルギー剤の薬理作用について有意義な新知見を加えたものである。
よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。