

ヒスタミン受容体拮抗剤の研究

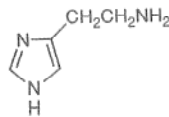


研究ノート

植田 育 男*

1. はじめに

ヒスタミン(1)は2-(4-イミダゾリル)エチルアミン(1H-イミダゾール-4-エタナミン)と命名されている。この分子はイミダゾール環とアミノ基がエチレン残基で連結された親水性の高い分子である。1は動、植物体



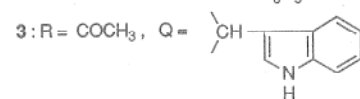
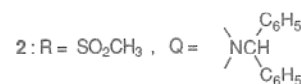
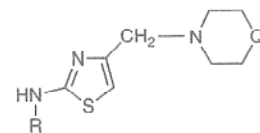
1

内に存在し、特に哺乳動物においてはほぼ全ての組織に含まれている。その量は組織によって異なるが、組織グラム当たり1から100 μgである。1は最初バッカク(麦角)から単離され、1907年に化学的に合成された。その後、哺乳動物の組織から単離された。1はL-ヒスタジンから、補酵素としてピリドキサルリン酸存在下、ヒスタジン脱炭酸酵素の働きによって生成される。血中に存在する1は脳へ移送されない。脳で作用する1は脳で合成されている。合成された1は組織では主に肥満細胞に、血中では好塩基球に貯留されている。細胞中に貯留される1は硫酸化されたポリサッカライド、ヘパリンや酸性プロテインと結合している。細胞内ヒスタミンは物理化学的刺激や抗原抗体反応に基づく生体の異常反応によって細胞外に放出される。1は平滑筋の収縮、腺分泌促進作用や毛細血管の拡張等の薬理作用を示す。これらの作用は組織・細胞の表層に局在するヒスタミン受容体を介して惹起されている。これまでの研究に

において、ヒスタミン受容体には三つのタイプ(H₁, H₂およびH₃受容体)の存在が確認されている。^{1,2,3)}毛細血管の透過性亢進と平滑筋の収縮はH₁受容体、胃酸分泌促進はH₂受容体を介することはよく知られている。脳のヒスタミン作動性ニューロンのシナプス前膜にあるヒスタミン遊離および合成を抑制する自己受容体がH₃受容体と命名されている。本稿では、著者がこれまでに行ったヒスタミンH₁及びH₂受容体拮抗剤の研究について紹介する。

2. ヒスタミンH₁受容体拮抗剤

喘息の発作はヒスタミン(1)によってH₁受容体が刺激されて惹起されるので、気管支喘息の治療にはH₁受容体拮抗剤が有用である。一般に、この薬剤は副作用として鎮静作用を示すため、鎮静作用のないH₁受容体拮抗剤は医療ニーズの一つであった。この研究の一環として、アミノチアゾール環をファーマコフォア(pharmacophore)とする種々の誘導体をデザインし、合成し、ラット・アナフィラキシー喘息モデルを用いて評価を行った。これら誘導体の中で、2および3がこの喘息を強く抑制した。⁴⁾この抑制作用はH₁受容体拮抗作用に基づ



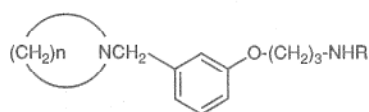
* 植田育男 (Ikuo UEDA), 大阪大学産業科学研究所有機合成薬品部門, 教授, 理学博士, 有機化学・医薬化学

くものであったが、興味あることにロイコトリエン拮抗作用も具備する事が示された。また、

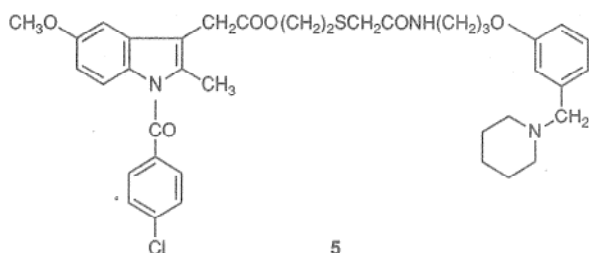
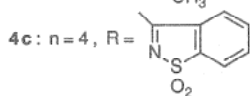
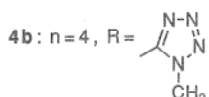
これら二化合物の鎮静作用は軽減されており、気管支喘息治療剤として有望な化合物であることも示された。

3. ヒスタミンH₂受容体拮抗剤

H₂受容体拮抗剤はヒスタミン誘発胃酸分泌をほぼ完全に抑制し、胃十二指腸潰瘍の治療に革新をもたらし、今世紀最大の合成医薬品の一つに数えられている。しかしながら、これまでに発見されたH₂受容体拮抗剤にも未だ臨床上改善されるべき問題が包含されている。より有用性の高いH₂受容体拮抗剤の探索研究の中で、薬理プロフィールとして胃酸分泌抑制作用のほかに細胞保護作用を具備し、かつ安全性の高い化合物の探索を目的として、一般式4で示される誘導体の合成研究を行った。合成された誘導体の中で4a,⁵⁾ 4bおよび4cが目的とする作用プロフィールを持つことが示された。特に、4aについては有用性の点から今後の研究が期待されている。



4a: n=5, R= COCH₂SCH₂CH₂OH

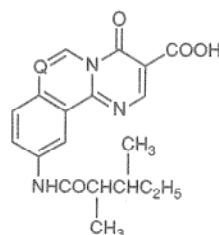


4aと非ステロイド性酸性抗炎症剤インドメタシンから合成されたエステル・プロドラッグ(5)は4aと同等のH₂受容体拮抗作用を示し、インドメタシンの1/3の抗炎症作用を示した。また、5の胃腸管刺激はインドメタシンのその1/100以下に減弱されるという興味ある結果

が得られた。⁶⁾

4. ヒスタミン遊離抑制剤

ヒスタミン(1)の生理活性を調節する方法として細胞からの1の遊離抑制がある。化合物6, 7および8はこの目的で合成された。⁷⁾これらの化合物はヒスタミン受容体拮抗作用を示さず、特に肥満細胞からのヒスタミン遊離を強く抑制した。



6: Q = =N-

7: Q = =CH-

8: Q = =C-
CH₃

5. おわりに

これまでの研究は末梢組織におけるヒスタミン(1)の生理活性に注目して行われてきた。最近、中枢における神経伝達物質としての役割も明らかにされつつある。H₃受容体は脳のヒスタミン神経以外にもいろいろな神経や末梢組織に存在することが明らかになりつつあり、⁸⁾ H₁およびH₂受容体に関する知見と総合することによって、今後新規なヒスタミン受容体拮抗剤の開発が可能になるのではないかと期待している。

参考文献

- 1) A. S. F. Ash and H. O. Schild, Br. J. Pharmacol. Chemother., 27, 427 (1966).
- 2) J. W. Black et al., Nature, 236, 385 (1972).
- 3) J. M. Arrang et al., Nature, 302, 832 (1983).
- 4) I. Ueda et al., Eur. Pat. Appl., 32, 058 ; Chem. Abstr., 95, p169217 (1981). Eur. Pat. Appl., EP 224, 919 ; Chem. Abstr., 107, 236692f (1987).

- 5) I. Ueda et al., Chem. Pharm. Bull., 38, 3035 (1990).
- 6) I. Ueda et al., Chem. Pharm. Bull., 39, 679 (1991).
- 7) I. Ueda et al., Eur. Pat. Appl., EP 129, 891 ; Chem. Abstr., 102, p203981t (1985). Eur. Pat. Appl., EP 143, 001 ; Chem. Abstr., 103, p160532 (1985).
- 8) J.F. Van der Werf and H. Timmerman, Trends Pharmacol. Sci., 10, 159 (1989).

