ゲルマニウム誘導体 (Y-9577) の炎症反応に対する作用

今吉朋憲・岩久義範・川添 康・久留正生・寺澤道夫・後藤一洋*

Effect of Germanium derivative (Y-9577) on inflammatory reaction

Tomonori Imayoshi・Yoshinori Iwahisa・Yasushi Kawazoe・Masao Hisadome・Michio Terasawa・Kazuhiro Goto*

有機ゲルマニウム誘導体 Y-9577 は、C₅₇BL/6 マウスを用いた遅延型アレルギー反応、脾ロゼット形成細胞および脾プラーク形成細胞 (HPFC) 産生を有意に亢進させることから、免疫系に作用を及ぼすことが示唆されている¹⁾。今回、著者らは Y-9577 の adjuvant 関節炎に対する作用およびその作用機作を解明する目的で種々の実験を行い、以下の成績を得た。

実験方法と結果

(1) 慢性炎症に対する作用

Newbould の方法²⁾により adjuvant 関節炎法を用いて検討した。adjuvant として流動パラフィンに懸濁した結核死菌 0.5 mg/0.1 ml を Lewis ラットの尾基部皮内に接種した。被検液は adjuvant 接種日から 1 日 1 回 20 日間連続経口投与した。

対照群の足の腫脹は 10 日目から漸次増加し、28 日目まで持続した。Y-9577 は用量に依存して関節炎の発症を抑制し、25 mg/kg po では 15 日目から薬物投与中止後 1 週間目の 28 日目まで有意に抑制した (図 1)。ほかのステロイドおよび非ステロイド抗炎症薬にみられる薬物投与中断後の足浮腫の rebound 現象は、まったくみられなかった。

また、Y-9577、25 mg/kg は 28 日目の X 線所見で後肢足踝および指関節部位の骨増生および骨破壊も有意に抑制した。

(2) 急性炎症に対する作用

Winter らの方法³⁾により、Donryu ラットを用いた carrageenin 足浮腫法で検討した。被検液を経口投与し、1 時間後に 1% carrageenin 0.05 ml を右後肢足蹠皮下に注射した。その 3 時間後に足容積を測定し、起炎物質投与前の足容積に対する増加値を求め、対照群に対する

抑制率を求めた。

酸性非ステロイド抗炎症薬 indomethacin および acetylsalicylic acid は、いずれも用量に依存して足浮腫を強く抑制するのにに対し、Y-9577 はまったく抑制せず、100 および 250 mg/kg では足浮腫を増強した。

(3) 血管透過性亢進および白血球遊走に対する作用

Sancilio⁴⁾の変法により、evans blue-carrageenin 胸膜炎法を用い検討した。Donryu ラットに被検液を経口投与し、1 時間後にエーテル麻酔下に 0.09% evans blue および 0.03% carrageenin 混合液 3 ml を胸腔内に注射した。6 時間後に放血屠殺し、胸腔内の滲出液量および遊走白血球数を測定した。

Y-9577 は 25 および 100 mg/kg では滲出液量、遊走白血球数にはほとんど影響しないが、250 mg/kg では滲出液量および遊走白血球数の増加傾向が認められ、遊走白血球の内訳でみると特に単球の増加が顕著であった。

(4) 多核白血球および macrophage の yeast 貪食能に対する作用

Miller の方法⁵⁾によった。in vitro において Y-9577 は、1~100 μ M の濃度で多核白血球および macrophage の yeast 貪食能を、いずれも濃度に依存して亢進させた。また、ex vivo および in vivo においても、10 mg/kg 以上の用量で in vitro と同様に、yeast 貪食能を有意に亢進させた。

(5) 免疫応答に対する作用

NZB/W F₁ マウスをヒツジ赤血球 (5×10^8 cells) で免疫し、4 日目に脾臓を摘出し、橋本らの方法⁶⁾により、HPFC 数を測定した。なお、被検液は免疫の直前および翌日の 2 回経口投与した。Y-9577 は 3~30 mg/kg で 4 週齢雌および 10 週齢雄マウスを用いたいずれの実験系でも、HPFC 産生を用量に依存して抑制した (図 2)。

考 察

Y-9577 は、慢性炎症の実験モデルである adjuvant 関節炎を 25 mg/kg で有意に抑制するにもかかわらず、急性炎症および亜慢性炎症 (肉芽腫形成作用) は抑制せず、むしろ高用量では増強的に作用する。一方、酸性非ステロイド抗炎症薬 indomethacin および acetylsalicylic acid はこれら急性炎症、亜慢性炎症および慢性炎症をいずれも強く抑制するが、adjuvant 関節炎では投

* Research Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd. 吉富製薬 (株) 中央研究所

図1 effect of Y-9577 on adjuvant arthritis in rats

与中断後 rebound 現象が認められる点で Y-9577 と異なっている。

最近、これらの薬物の作用機作の一つにプロスタグランジン (PG) 産生阻害が考えられているが、Y-9577 はラット腹腔から得られた白血球の菌貪食に伴う PGE_2 産生を阻害しない (未発表)。しかし、Y-9577 は炎症巣での多核白血球から単球への移行を促進し、また、多核白血球および macrophage の yeast 貪食能を亢進させる。

これらのことから、Y-9577 はいわゆる非ステロイド抗炎症薬とは異なる作用機作により、抗 adjuvant 関節炎作用を示すと考えられている。

adjuvant 関節炎は、免疫学的な機序により発現するとされている。Y-9577 は免疫増強作用を有することがすでに知られているが¹⁾、 $\text{C}_{57}\text{BL}/6$ マウスに比較し、ヒツジ赤血球に対する抗体産生能が非常に高い NZB/W F_1 マウスでは、低用量から HPFC 産生を抑制するので、levamisole および D-penicillamine と同様、免疫調節作用を有することが考えられる。

以上の知見から、Y-9577 の adjuvant 関節炎に対する抑制作用機序の一つに、炎症担当細胞の機能賦活化による治癒過程の促進、および免疫担当細胞を介する抑制作用などが考えられる。なお、Y-9577 の NZB/W F_1

図2 effect of Y-9577 on PFC production to SRBC in NZB/W F_1 mice

マウスに対する作用については詳細に検討中である。

文 献

- 1) 丸山 裕, 後藤一洋, 寺澤道夫, 中西美智夫: ゲルマニウム誘導体の免疫反応系に対する作用. アレルギー 29: 695, 1980.
- 2) Newbould, B.B.: Chemotherapy of arthritis induced in rats by mycobacterial adjuvant. Brit. J. Pharmacol. 21: 127-136, 1963.
- 3) Winter, C.A., Risley, E.A., Nuss, G.W.: Carrageenin-induced edema in hind-paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111: 544-550, 1962.
- 4) Sancilio, L.F.: Evans blue-carrageenan pleural effusion as a model for the assay of nonsteroidal antirheumatic drugs. J. Pharmacol. Exp. Ther. 168: 199-204, 1969.
- 5) Miller, M.E.: Phagocytosis in the newborn infant: humoral and cellular factors. J. Pediat. 74: 255-259, 1969.
- 6) 橋本嘉幸, 大島紘子: パラフィルム利用スライド小室を用いたブラーク法. 免疫実験操作法 A, p 491-494, 1975.