

アトピー性疾患の征服をめざして

江田昭英^{a)}

岐薬紀要 (1992) 41 : 1-10

要約：喘息, アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎などのアトピー性疾患は Coombs and Gell の分類による I 型アレルギー反応によって引き起こされる。I 型アレルギー反応は以下の 3 stage に分類される。1st stage ではマクロファージ, T cell, B cell などの免疫担当細胞によって抗原に対する IgE 抗体が産生され, IgE 抗体は mast cell や basophil に結合する。2nd stage は抗原抗体反応による mast cell や basophil の脱顆粒や chemical mediator の遊離である。最終の 3rd stage は遊離 mediator によるアレルギー症状の発現である。アトピー性疾患に対する薬物は 1940 年頃から 3rd stage に作用するものが用いられるようになり, 現在では 2nd stage に作用する薬物が効果的に用いられている。1st stage に作用する薬物もやがて用いられるようになるものと思われる。

我々は各 stage に作用するすぐれた薬物を見出すための研究を行ってきた。ここでは, 2nd stage に作用する薬物 (baicalein と tranilast) および 1st stage に作用する薬物 (alkyl glycoside と IPD-1151T) について述べた。これらのうちのいくつかはアトピー性疾患の治療に寄与している。

索引用語：アトピー性疾患, I 型アレルギー反応, IgE 抗体, 抗ヒスタミン剤, メディエーター遊離抑制剤, バイカリン, バイカレイン, クロモグリク酸ナトリウム, トラニラスト, 特異的 IgE 抗体産生抑制剤, アルキルグリコシド, IPD-1151T (文 32)

Strategy for the Control of Atopic Diseases

AKIHIDE KODA^{a)}*Ann. Proc. Gifu Pharm. Univ.* (1992) 41 : 1-10

Abstract : Atopic diseases such as asthma, rhinitis and atopic dermatitis are caused by Type I allergic reaction classified by Coombs and Gell. Type I allergic reaction is divided into 3 stages. The 1st stage is IgE antibody formation by immunocompetent cells including macrophage, T cell and B cell against antigens, followed by fixation of the IgE antibody on mast cells or basophils. The 2nd stage is degranulation and chemical mediator release from mast cells or basophils induced by antigen-antibody reaction. Finally the 3rd stage is the expression of allergic symptoms caused by the mediators released. The drugs for atopic diseases has been applied on the 3rd stage since about 1940, and nowadays those acting on the 2nd stage are effectively used. The drugs on the 1st stage will soon be available.

a) 岐阜薬科大学薬理学教室

岐阜市三田洞東 5 丁目 6-1

a) Laboratory of Pharmacology,

Gifu Pharmaceutical University,

6-1, Mitahora-higashi 5 chome, Gifu 502

Received on February 28, 1992

The Annual Proceedings of Gifu

Pharmaceutical University,

ISSN 0434-0094, CODEN : GYDYA 9

The author has studied to seek excellent remedies for each stage. In the present paper, the drugs on the 2nd stage (baicalein and tranilast) and on the 1st stage (alkyl glycoside and IPD-1151T) are discussed, and some of which have contributed to the therapy of atopic diseases.

Keyphrases : atopic disease, type I allergic reaction, IgE antibody, antihistaminics, drugs inhibiting mediator release, baicalin, baicalein, disodium cromoglycate, tranilast, specific inhibitor of IgE antibody production, alkyl glycoside, IPD-1151T (Ref 32)

はじめに

1923年, Coca と Cooke¹⁾ は喘息, 枯草熱などの疾患に対して遺伝的素因をもった“不思議な病気”(アトピー)と命名した。その原因については長い間不明であったが, 1966年に至り, 石坂ら²⁾の画期的研究により“不思議な病気”というベールは剥がれた。すなわち, アトピー性疾患の惹起抗体はIgE抗体という新しい免疫グロブリンであることが明らかにされ, その発症機序についても次第に明らかにされつつあるが, その治療薬の開発研究ははまだ充分とはいえない。本稿では, 薬物によるアトピー性疾患の治療をめぐる筆者らの知見を中心に述べることにする。

アトピー型 (I型) アレルギー反応と第1段階作用薬としての抗ヒスタミン剤

今日では, アトピー型アレルギー反応は Coombs and Gell³⁾の分類によるI型アレルギー反応に属する。I型アレルギー反応の過程は Fig. 1に示すように, 3段階に大別される。第1段階: IgE抗体産生とそれによる肥満細胞または

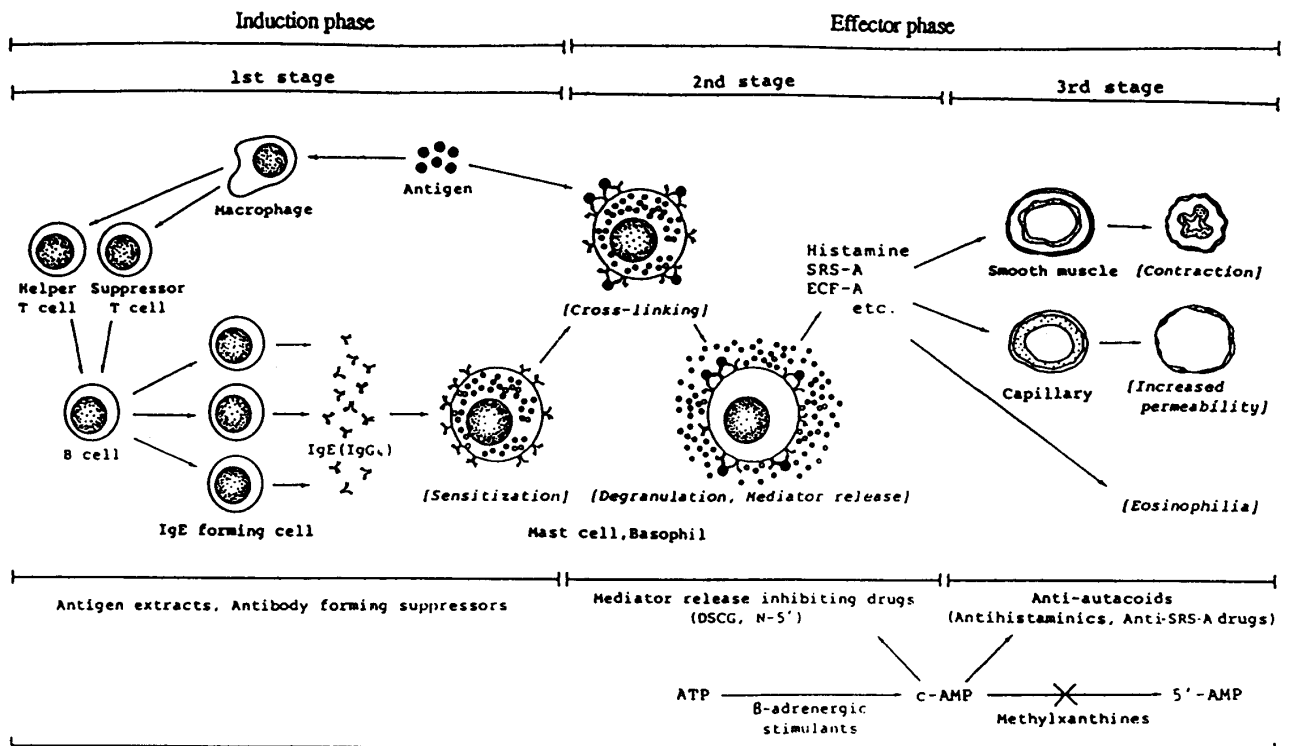


Fig. 1 Process of type I allergic reaction and acting site of anti-allergic drugs.

好塩基球の感作, 第2段階：抗原とIgE抗体による標的細胞の脱顆粒およびhistamineやSRS-Aなどのchemical mediatorの遊離, 第3段階：遊離 mediatorによる血管透過性亢進や平滑筋収縮などのアレルギー症状の発現。

アトピー性疾患の治療は逆行性に第3段階からはじまり, 第2段階について, いまや第1段階に入ろうとしている。1910年, DaleとLaidrow⁴⁾はアレルギー反応はhistamineの中毒症状に類似することを示し, histamine説を提唱した。1940年代になり, やっと最初の抗ヒスタミン剤としてanerganが開発され, これを機にしてhistamineの化学構造との関係から, 次々に新しい抗ヒスタミン剤が開発され, アトピー性疾患の治療に用いられてきた。しかし, 抗ヒスタミン剤は代表的なアトピー性疾患の喘息に対しては無効であるか, あるいは却って悪化させる場合があるので, 喘息におけるhistamineの役割を否定するむきもあった。一般に, 抗ヒスタミン剤は種々の薬理作用をもち, そのうちで, 特に局所麻酔作用による気道線毛運動抑制や抗コリン作用による気道分泌抑制は喘息の治療にとっては不都合な作用である。最近, 開発されてきたterfenadineやcetirizineなどの抗ヒスタミン剤は抗ヒスタミン(H₁)作用が強く, 治療量では前述の副作用が発現しにくいものが喘息の治療にも用いられるようになり, 喘息におけるhistamineの意義が見直されてきた。筆者はterfenadineなどの抗ヒスタミン剤を抗喘息性抗ヒスタミン剤として, 従来の抗ヒスタミン剤を非抗喘息性抗ヒスタミン剤として区別した。抗喘息性抗ヒスタミン剤は非抗喘息性抗ヒスタミン剤に比して抗H₁作用が強く, 非競合的であり, かつ中枢神経系抑制作用が軽度であることが特徴である⁵⁾。

第2段階作用薬, chemical mediator遊離抑制薬

a) Baicalinおよびbaicalein

古来, 黄芩は黄疸や炎症性疾患などに用いられてきた生薬である。その主要成分はflavonoidのbaicalin, またはそのaglyconeのbaicaleinである。筆者ら⁶⁾がこの研究に着手した頃では, flavonoidはvitamin P様の作用, すなわちcapillary stabilizerとしての作用が注目されていた。そこで, マウス耳殻にキシレンを塗布して引き起こす毛細血管透過性亢進に及ぼすbaicalinの影響を検討したところ, 予期以上の強い抑制作用が認められた。当時, vitamin Pの主要な作用機序はhyaluronidase阻害作用によると考えられていた。baicalinは明らかにhyaluronidase活性を阻害したが, これのみを以って, 強い毛細血管透過性亢進抑制作用を説明することは困難であった^{6,7)}。

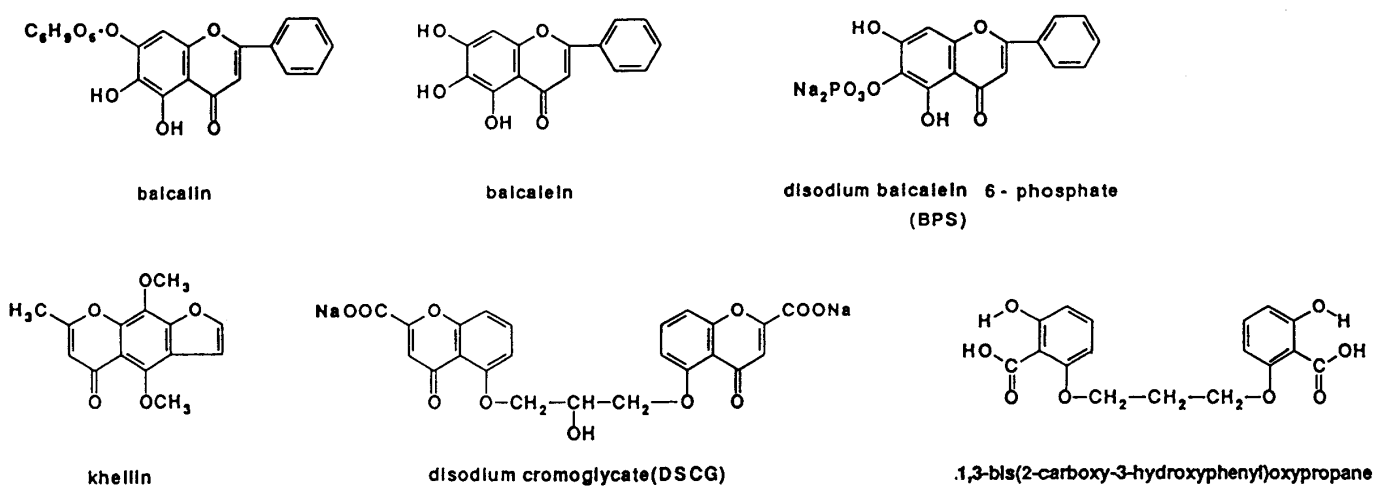


Fig. 2 Chemical structures of compounds to be tested.

Table 1 Anti-allergic effects of baicalein (BPS) and disodium cromoglycate

Reactions	Baicalein (BPS)	Disodium cromoglycate
Non IgE-mediated		
Mediator release from guinea pig lung sensitized with OA	+	—
Heterologous PCA in guinea pig (Rabbit anti-OA)	+	—
Mediator release from human lung by anti-human IgE (IgG)	+	—
IgE-mediated		
Degranulation of mesenterium mast cell of rat (Rat anti-DNP-As)	+	+
Homologous PCA in rat (Rat anti-DNP-As)	+	+
Mediator release from monkey lung (Atopic serum, Mite extract)	+	+

一方、アレルギー反応、特にI型アレルギー反応では毛細血管透過性亢進が主症状の一つであるので、baicalinのI型アレルギー反応に及ぼす影響を検討したところ、強い抑制作用を示し、その主要な作用機序は、histamineやSRS-Aなどのchemical mediator遊離抑制にあることを明らかにした⁸⁾。当時、この種の抗アレルギー作用をもつ薬物は見出されていなかったが、その翌年の1967年、Cox⁹⁾によってdisodium cromoglycate (DSCG)が紹介された。本薬物は偶然にもbaicalinやbaicaleinと同様にchromone誘導体であった。ただし、前者はbis-typeのdichromone誘導体であり、後者はmonochromone誘導体である。baicalinの活性構造はbaicalein部分にあることを確認したが、水に難溶性であるので、新たに合成されたbaicaleinの水溶性誘導体、disodium baicalein 6-phosphate (BPS) (Fig. 2)とDSCGの抗アレルギー作用を比較検討した。その概略はTable 1に示すように、BPSは非IgE (IgG)抗体による反応とIgE抗体による反応のいずれも明らかに抑制した。一方、DSCGはIgE抗体による反応のみを抑制した。

両者の構造活性相関から、Fig. 3に示すような仮説を導いた。すなわち、IgE抗体のfunctional siteはDSCGの2個のchromone骨核と結合する距離をもち、これに対して非IgE抗体のそれはこれより短いか、あるいは長いので、DSCGとは完全に結合せず、結合したとしても部分的な結合を示すにすぎない。しかし、baicalein (BPS)は1個のchromone骨核であるので、functional siteの距離のいかんにかかわらず、1分子宛が結合して両抗体による反応を抑制することが考えられる^{10,11)}。

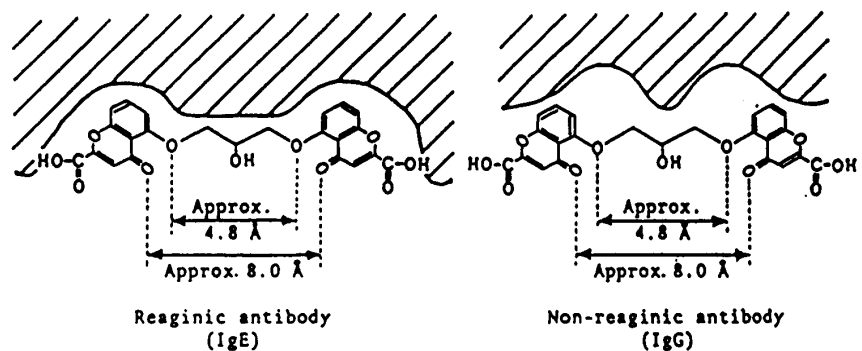


Fig. 3 A postulation of the functional sites of reagenic (IgE) and non-reagenic (IgG) antibodies.

また, chromone骨核の活性構造は# γ -pyrone環が開裂した型のsalicylic acid部分にあるように思われるので, Table2に示すような新たに合成された5種のalkandiol bisphenyl ether誘導体のラットの48-hr homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA)に及ぼす影響を検討した。その結果, 1,3-bis(2-carboxy-3-hydroxyphenyl)oxypropaneのみに有意な抑制作用がみられ, その-NH₂置換体の1,3-bis(2-carbamoyl-3-hydroxyphenyl)oxypropaneでは抑制作用がほとんどみられないので, 抗アレルギー作用の発現には-COOHは必須であることを示唆する¹²⁾。これらの構造活性相関の追究は, さらにすぐれたIgE抗体によるmediator遊離の特異的抑制薬の開発に寄与しうるものと思われる。

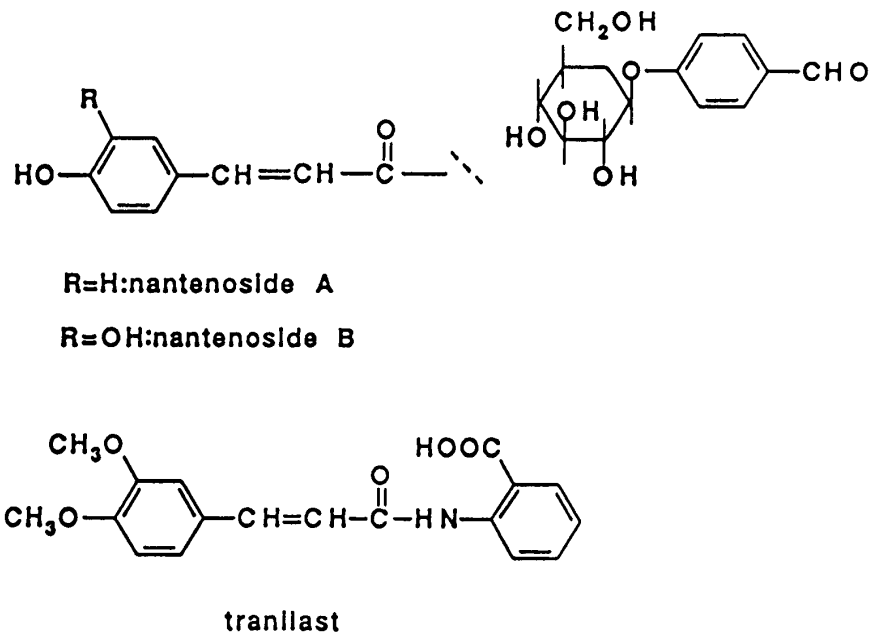


Fig. 4 Tranilast derived from nantenosides, components of *Nandina domestica* H.

Table 2 Effect of disodium cromoglycate-related compounds on 48-hr homologous PCA in rats

Compound	R	n	Amount of dye (ug/site)		% Inhibition
			Control (without compound)	Compound	
<p>Glycerol bischromenonyl ether derivatives</p> <p>Alkandiol bisphenyl ether derivatives</p>	-OH	2	5.2 ± 0.54	3.7 ± 0.83	52.8
	-OH	3	12.5 ± 1.96	5.9 ± 2.14 *	
	-NH ₂	3	12.5 ± 1.96	9.2 ± 2.24	
	-OH	4	5.1 ± 0.48	3.4 ± 0.74	
	-OH	5	5.1 ± 0.48	4.3 ± 0.91	

Administrations were 200 mg/kg p.o. 2 hr prior to challenge. Each value represents the mean ± SE of 5 animals.
 * : Statistical significance from the control at p<0.05.

b) Tranilast {N-(3,4-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid, N-5'}

ナンテン (*Nandina domestica* H.) の果実は南天実とよび鎮咳薬として用いられている。一方, その葉は民間薬として種々の目的に用いられているが, 興味あることは魚肉の食中毒に用いられていることである。食中毒とアレルギーは無縁のものではないので, その葉の成分の抗アレルギー作用の検討を試みた。森田ら¹³⁾はナンテン葉から Nantenoside A および B を分離しているので, これらのアレルギー性 chemical mediator 遊離に及ぼす影響を検討したところ, 軽度の遊離抑制作用が認められた。そこで, さらに強い誘導体を検索した結果, tranilast に満足する作用を見出した (Fig. 4)¹⁴⁾。tranilast の作用様式は DSCG に類似したところがあり, IgE 抗体による反応に対して比較的高い選択性を示し

た。しかも DSCG とは異なり、経口投与によっても有効である。現在、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎に適応されている。その免疫薬理的諸性質は Table 3 に示すように、マウス、ラット、モルモット、サルおよびヒトにおける *in vivo* や *in vitro* で IgE 抗体による反応を抑制する。また、ionophore A23187, phospholipase A₂ や dextrane による肥満細胞からの histamine 遊離を抑制するが、compound 48/80 や ionophore X537A による反応は抑制しない。さらに、ionophore A23187 によるラット肥満細胞からの SRS-A の遊離や抗原によるヒト肺切片、または白血球からの leukotriene (LT)B₄ および peptide-LT (SRS-A ; LTC₄, LTD₄, LTE₄) の遊離を抑制する。その histamine 遊離抑制作用機序としては、これまでのところでは、エネルギー代謝系酵素の阻害と Ca²⁺ の細胞内流入抑制が考えられている。すなわち、tranilast は ATPase を阻害し、また、肥満細胞中の protein kinase A 活性は抗原誘発により低下するが、

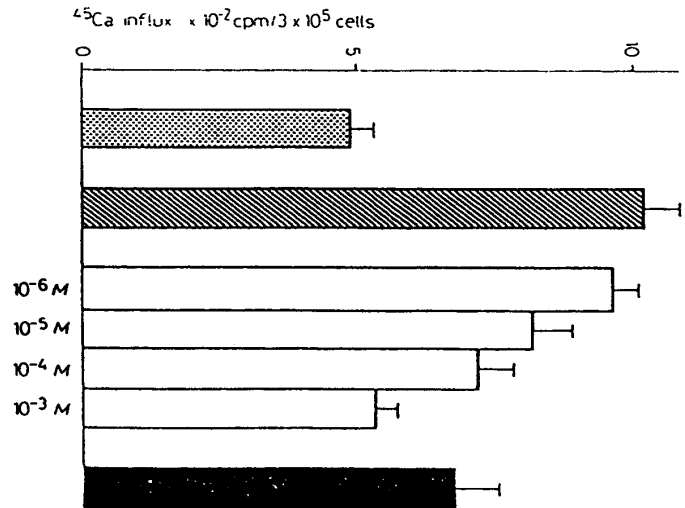


Fig. 5 Effect of N-5' (□) on antigen-induced ⁴⁵Ca influx into sensitized mast cells of rats. The purified mast cells from rats sensitized passively with antiserum were incubated with ⁴⁵CaCl₂ for 5 min after challenge with antigen (DNP-ascaris, 300 μ g/ml). ⁴⁵Ca influx was determined by the method of Foreman et al. [4]. Each bar represents the mean \pm SE of 8-10 observations. Test drugs were administered 1 min prior to challenge with antigen. ▨=Spontaneous Ca⁺⁺ influx ; ▩=control ; □=N-5' (concentration-dependent) ; ■=antimycin 10⁻⁵ M.

Table 3 Immunopharmacological properties of tranilast (N-5')

N-5' inhibits the following reactions :

1. 48-hr homologous PCA in rats or mice, p.o.
2. 7-day homologous PCA in guinea pigs, p.o.
3. Experimental asthma in rats or guinea pigs, p.o.
4. Antigen-induced degranulation and histamine release from rat mast cells
5. Antigen-induced histamine release from guinea pig lung or monkey lung sensitized with atopic serum
6. Antigen-induced histamine release from human lung tissue or leucocytes
7. Prausnitz-Küstner reaction in humans
8. Histamine release from mast cells induced by ionophore A23187, phospholipase A₂ or dextrane, but not by compound 48/80 or ionophore X537A
9. Ionophore A23187-induced SRS-A release from rat mast cells
10. Antigen-induced SRS-A (peptide-LT) and LTB₄ release from human leucocytes or lung tissue

tranilast は histamine 遊離抑制と相関して, protein kinase A 活性の低下を抑制する¹⁵⁾。また, Ca²⁺ の細胞内流入抑制はエネルギー代謝を阻害する antimycin によっても明らかにみられるので (Fig. 5), おそらくは Ca²⁺ の細胞内流入はエネルギー依存性であることを示唆し, tranilast によるエネルギー産生系の阻害は二次的に Ca²⁺ 流入を抑制することが考えられる¹⁶⁾。一方, SRS-A 遊離抑制作用機序としては Ca²⁺ 依存性 phospholipase A₂ 阻害の外に, その構造中にみられる caffeic acid による 5-lipoxygenase 阻害などが考えられる¹⁷⁾。

第1段階作用薬, 特異的 IgE 抗体産生抑制薬

a) Ethyl α-D-fructofuranoside およびその関連物質

筆者らはアレルギー疾患に用いられている漢方方剤を構成する20種の生薬を選び, それらの水性およびエタノールエキスのラットまたはマウス IgE 抗体産生に及ぼす影響を検討した。その結果, 大棗 Zizyphi Fructus のエタノールエキスは IgE 抗体産生を特異的に抑制することを見出した。

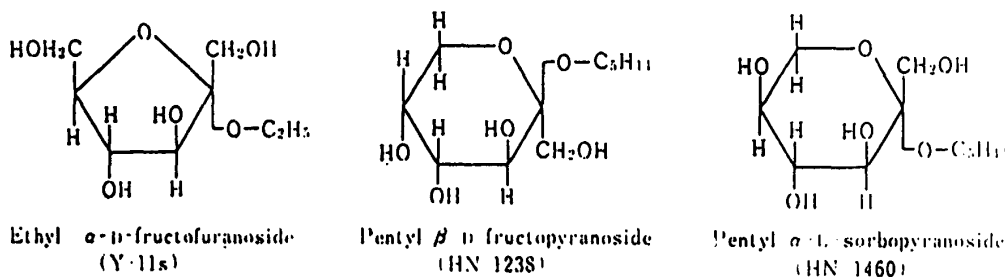


Fig. 6 Chemical structures of alkyl glycosides to be tested.

大棗の成分としては D-glucose, D-fructose, D-sucrose などの単糖類または多糖類, さらに triterpenoid acid, saponin などが報告されているが, これらの成分には, IgE 抗体産生抑制作用は認められず, また, 大棗の水性エキスでも認められない。そこで, エタノールエキス中の有効成分の分離を試みた。その結果, Fig. 6 に示すような artifact の物質として ethyl α-D-fructofuranoside (Y-115) を得た¹⁸⁾。

これを基に, さらに強力な物質を見出すために ethyl 基を他の alkyl 基に, また, fructose を他の糖に変換した種々の alkyl glycoside を合成して, ラットあるいはマウスの IgE 抗体産生に及ぼす影響を検討し, pentyl β-D-fructopyranoside (HN-1238)¹⁹⁾ および pentyl α-L-sorbopyranoside (HN-1460)²⁰⁾ を見出した。

HN-1238 および HN-1460 は免疫後 5 日間の投与により IgE 抗体産生を抑制するが, IgM 抗体や IgG 抗体産生にはほとんど影響を及ぼさない。胃酸によって徐々に分解するので, 経口投与では作用が減弱するが, NaHCO₃ 溶液に溶解すると, 経口投与によっても IgE 抗体産生を抑制する (Fig. 7)。IgE 抗体産生抑制作用は HN-1460 が HN-1238 に比して強力であるが, HN-1238 は IgG

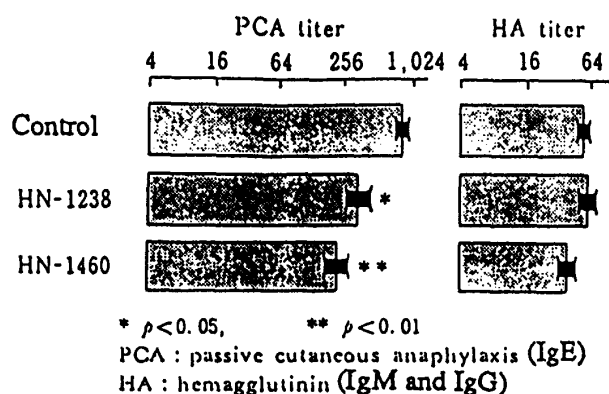


Fig. 7 Effect of pentyl β-D-fructopyranoside (HN-1238) and pentyl α-L-sorbopyranoside (HN-1460) on production of IgE and IgG and/or IgM antibodies in BALB/c mice which were immunized with DNP · As and alum. **p* < 0.05, ***p* < 0.01.

や IgM 抗体産生を促進する傾向を示す。blocking antibody は IgG クラスに属するので、IgG 抗体産生の促進作用は、治療上からは好ましいように思われる。

アトピー疾患患者では、IgE 抗体が持続的に産生され、抗原の繰り返し刺激により IgE 抗体産生の免疫応答がひき起こされる。これらの化合物は免疫後10日目からの投与によって IgE 抗体の産生を抑制するので、いわゆる ongoing の IgE 抗体産生をも抑制する可能性があり、また、2次免疫前の投与によって2次応答に対しても抑制作用を示す。

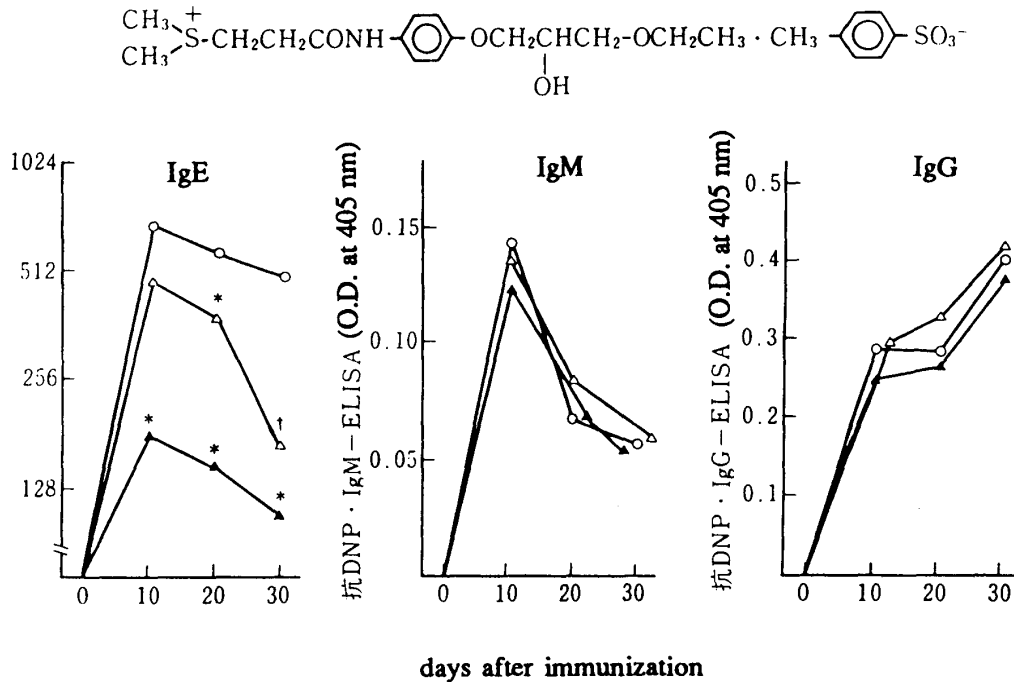


Fig. 8 Chemical structure of IPD-1151T and effect on productions of IgE, IgM, and IgG antibodies in BALB/c mice which were immunized with DNP-As and alum. ○ ; Control, Δ ; IPD-1151T 10 mg/kg/day, ▲ ; IPD-1151T 100 mg/kg/day.
* : $p < 0.05$, † : $p < 0.01$

IgE 抗体産生に關与する細胞群は、他のクラスの抗体産生に關与する細胞群とは區別され、IgE 抗体産生は potentiating factor と suppressing factor によって調節される。これらの因子は共通の前駆物質から合成され、糖鎖の相違によって相反する作用を發現する²¹⁾。このことは細胞間の相互作用に糖が重要な役割を演ずることを示唆し、また、alkyl glycoside の作用を考察する上でも興味深い成績である。

b) Dimethyl-2-[4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy) phenylcarbamoyl] ethylsulfonium p-toluenesulfonate (IPD-1151T)

筆者らは、種々の生体機能の發現に重要な役割を演ずる transmethylation が免疫系にも關与すること、また、多くの含硫化合物に免疫増強作用があることなどから²²⁻²⁶⁾、ビタミン U (L-methionine methylsulfonium chloride) に着目し、多くの dimethylsulfonium 誘導体の抗体産生に及ぼす影響を検討した。その結果、IPD-1151T に興味ある性質を見出した²⁷⁾。すなわち、Fig. 8 に示すように、IPD-1151T はマウスの抗体産生に対して、免疫後 5 日間の経口投与により IgE 抗体産生を明らかに抑制する。しかし、IgM および IgG 抗体産生にはほとんど影響を及ぼさない。また、IPD-1151T は一次免疫前、二次免疫前あるいは二次免疫後に投与した場合にも IgE 抗体産生を抑制するので、繰り返し抗原刺激をうけるアトピー性疾患患者の IgE 抗体産生を抑制する可能性を強く示唆する。

また、IPD-1151T は IgE 抗体産生を抑制するのみならず、ラットの homologous PCA に対しても tranilast とほぼ同程度の抑制作用を示し、さらに、モルモットの homologous PCA や実験的喘息など、他の I 型アレルギー反応のモデルに対しても抑制作用を示す。しかし、histamine に対しては拮抗作用を示さないで、IPD-1151T の I 型アレルギー反応抑制作用には、mediator 遊離抑制作用も加わることを示唆する。

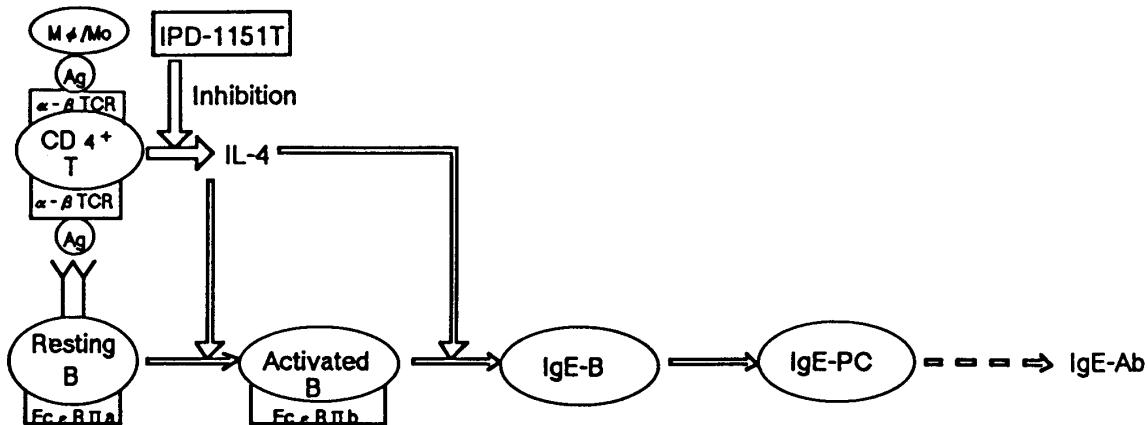


Fig. 9 The mechanism regarding the inhibition of IgE antibody production by IPD-1151T Mφ ; macrophage, Mo ; monocyte, Ag ; antigen, T ; T cell, TCR ; T cell receptor, B ; B cell, PC ; producing cell, Ab ; antibody, IL-4 ; interleukin 4.

IgE 抗体産生の制御については、これまでに種々の試みが行われてきた。すなわち、修飾抗原による抗原特異的 B cell tolerance の誘導²⁸⁾、変性抗原による抗原特異的 suppressor T cell の誘導²⁹⁾、抗原特異的 IgG 抗体³⁰⁾ や抗 idio-type 抗体³¹⁾ の投与、細胞工学的手段によって得られた suppressor T cell factor³²⁾ の投与などがあげられる。しかし、これらの方法は臨床的に適用されるまでには至っていない。

IPD-1151T は抗原非特異的に、IgE 抗体産生を特異的に抑制し、また、これまでの抗アレルギー薬と同様に mediator 遊離抑制作用を併せもつ抗アレルギー薬としての発展の可能性が期待されている。事実、喘息、アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎に対する臨床試験 (phase III study) においても良好な成績が得られている。IPD-1151T の IgE 抗体産生抑制機序としては、抗原による CD4⁺ T cell からの IL-4 産生抑制の結果、B cell の FcεRII の発現や分化を抑制し、IgE 抗体産生を抑制することを明らかにしている (Fig. 9)。

むすび

アレルギー反応は免疫反応と一卵性双生児間にも譬えられる程緊密な関係にある。その免疫反応の急速な解明に伴い、アレルギー反応の機序もかなり解明されてきたが、アレルギー疾患に対する治療薬、すなわち抗アレルギー薬の開発研究はまだまだ充分ではない。筆者らは二十数年間に亘りアレルギー反応の機序の解明や抗アレルギー薬の開発研究に挑んできた。

本稿では、これまでに筆者らが行ってきた抗アレルギー薬の研究のうち、アトピー型 (I 型) アレルギー反応に関する薬物のいくつかについて述べた。これらの研究の成果のいくつかは、すでにアトピー性疾患の治療に寄与していることは喜ばしいことである。

引用文献

- 1) Coca A.F. and Cooke R.A., *J. Immunol.*, **8**, 163-182 (1923).
- 2) Ishizaka K., Ishizaka T. and Hornbrook M.M., *J. Immunol.*, **97**, 75-85 (1966).
- 3) Coombs R.R.A. and Gell P.G.H., "Clinical aspects of immunology. (3rd ed.)", Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1975, pp. 761-781.
- 4) Dale H.H. and Laidlaw P.P., *J. Physiol.*, **41**, 318 (1910).
- 5) Miura T., Inagaki N. and Koda A., Preparing for *Japan. J. Pharmacol.*
- 6) 江田昭英, 坂井公子, 日薬理誌, **92**, 39S (1966).
- 7) Sakamoto K., Nagai H. and Koda A., *Immunopharmacology*, **2**, 139-146 (1980).
- 8) 江田昭英, 永井博式, 和田 浩, 日薬理誌, **66**, 194-213 (1970).
- 9) Cox J.S.G., *Nature*, **216**, 1328-1329 (1967).
- 10) Nagai H., Osuga K. and Koda A., *Japan. J. Pharmacol.*, **25**, 763-772 (1975).
- 11) Koda A., Watanabe S., Yanagihara Y., Nagai H. and Sakamoto K., *Japan. J. Pharmacol.*, **27**, 31-38 (1977).
- 12) Koda A., Sakamoto K. and Yanagihara Y., *Japan. J. Pharmacol.*, **30**, 437-447 (1980).
- 13) Morita N., Shimazu M., Arisawa M. and Shirataki Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2750-2752 (1974).
- 14) Koda A., Nagai H., Watanabe S., Yanagihara Y. and Sakamoto K., *Clin. Immunol.*, **57**, 396-407 (1976).
- 15) Kurosawa M., Mori H., Nagai H. and Koda A., *Japan. J. Pharmacol.*, **43**, 454-457 (1987).
- 16) Koda A., Kurashina Y. and Nakazawa M., *Int. Archs. Allergy Appl. Immunol.*, **77**, 244-245 (1985).
- 17) Komatsu H., Kojima M., Tsutsumi N., Hamano S., Kusano H., Ujiie A., Ikeda S. and Nakazawa M., *Japan. J. Pharmacol.*, **46**, 53-60 (1988).
- 18) 八木 晟, 江田昭英, 稲垣直樹, 原口 康, 野田寛治, 岡村信幸, 西岡五夫, 薬学雑誌, **101**, 700-707 (1981).
- 19) Haraguchi Y., Yagi A., Koda A., Inagaki N., Noda K. and Nishioka I., *J. Med. Chem.*, **25**, 1495-1499 (1982).
- 20) Inagaki N., Koda A., Yagi A., Haraguchi Y., Nagai H., Noda K. and Nishioka I., *Japan. J. Pharmacol.*, **40**, 47-56 (1986).
- 21) Huff T.F., Ueda T., Iwata M. and Ishizaka K., *J. Immunol.*, **131**, 1090-1095 (1983).
- 22) Dobozy A., Hanyadi J. and Simon N., *Acta. Microbiol. Acad. Sci. hung.*, **17**, 303-309 (1970).
- 23) Fujioka M., *J. Biochem. (Tokyo)*, **56**, 1372-1379 (1984).
- 24) Hirata F., Toyoshima S., Axelrod and Maxam M.J., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **77**, 862-865 (1980).
- 25) Iwata M. and Hirata F., *PNE*, **26**, 858-867 (1981).
- 26) Riddick D.H. and Gallo R.C., *Blood*, **37**, 282-292 (1971).
- 27) Koda A., Yanagihara Y. and Matsuura N., *Agents and actions Suppl.*, **34**, 369-378 (1991).
- 28) Watanabe N., Kojima S. and Ovary Z., *J. Immunol.*, **118**, 251-255 (1977).
- 29) Ishizaka K., Kishimoto T., Delespesse G. and King T.P., *J. Immunol.*, **113**, 70-77 (1974).
- 30) Tada T. and Okumura K., *J. Immunol.*, **106**, 1002-1011 (1971).
- 31) Geczy A.F., de Weck A.L. Geczy C.L. and Toffler O., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **62**, 261-270 (1978).
- 32) Watanabe T., Kimoto M., Maruyama S., Kishimoto T. and Yamamura Y., *J. Immunol.*, **121**, 2113-2117 (1978).