

## プロスタノイドDP1 受容体拮抗薬ONO-4053のモルモットでの鎮咳作用

中江 愛美<sup>1)</sup>, 鳶村 佳織<sup>1)</sup>, 中村 純平<sup>1)</sup>, 副田二三夫<sup>1)</sup>, 三隅 省吾<sup>1)</sup>, 高濱 和夫<sup>1,2)</sup>  
熊本大学薬学部 環境分子保健学<sup>1)</sup>, 熊本保健科学大学<sup>2)</sup>

【背景・目的】健常人と比較して突発性慢性咳, 咳喘息, 非喘息性慢性咳のいずれの患者の喀痰中でもPGD<sub>2</sub>が高値であること, またPGD<sub>2</sub>噴霧によりヒトまたはモルモットで咳が惹起されること, さらにPGD<sub>2</sub>はヒトまたはモルモットの迷走神経をDP1受容体を介して脱分極させることが示唆されている。そこで本研究では, モルモットを用いて, まず, PGD<sub>2</sub>が咳を惹起するかを確認し, 次いで, PGD<sub>2</sub>誘発咳嗽に対するDP1受容体拮抗薬の作用を調べた。さらに, この拮抗薬のクエン酸誘発咳嗽およびACE阻害薬で増強した咳嗽に対する作用を検討した。

【方法・結果】Hartley系雄性モルモット(体重250~450g)を用いた。動物を無麻酔下にプレチスモグラフに入れ, 定法に従い咳反射を記録した。その結果, PGD<sub>2</sub>(100 $\mu$ g/ml)の10分間の噴霧により, 平均8.9回の咳が惹起されることが確認された。さらに, PGD<sub>2</sub>(100 $\mu$ g/ml)とクエン酸(0.001M)との併用で作用増強効果があることも確認された。また, PGD<sub>2</sub>(100 $\mu$ g/ml)誘発の咳はDP1受容体拮抗薬であるONO4053(3 mg/kg)の2時間前の投与により有意に抑制された。さらにONO4053(1, 3 mg/kg)およびもう一つのDP1受容体拮抗薬であるMK0524(3 mg/kg)は, いずれもクエン酸(0.04M)誘発の咳を有意に抑制し, またcodeineの奏功しないACE阻害薬処置モデルにおいても, ONO4053(3 mg/kg)はクエン酸(0.04M)誘発の咳を有意に抑制した。

【結論】複数のDP1 受容体拮抗薬が, これまで鎮咳効果の評価に広く用いられてきたモルモットでの化学的刺激による咳嗽を抑制したことから, DP1受容体拮抗薬は, 新規の鎮咳薬候補物質になり得ることが示唆された。