

Tranilast のアナフィラキシー性 Chemical Mediator 遊離抑制作用

京都薬科大学薬理学教室

山村秀樹 河野茂勝 大幡勝也

岐阜薬科大学薬理学教室

江田昭英

京都大学結核胸部疾患研究所

川合 満

大垣市民病院呼吸器科

堀場通明

アトピー患者白血球および受動的感作ヒト肺切片からのアナフィラキシー性 histamine および leukotriene (LT) 遊離に及ぼす tranilast の影響について検討した。

1. 10^{-5} g/ml の tranilast の反応惹起30min 前処理は、末梢血白血球からの histamine 遊離を抑制しなかったが、peptide LTs の遊離を抑制した。

2. 10^{-5} および 10^{-4} g/ml の tranilast の反応惹起30min 前処理は、感作ヒト肺切片からの histamine 遊離のみならず、LTB₄および peptide LTs の遊離をも抑制した。

以上の成績から、tranilast の抗喘息効果の一端は、histamine および LT 遊離を抑制する機構によることが示唆された。

Key words: histamine — leukotriene — radioimmunoassay — tranilast

tranilast はラットおよびモルモットの即時型アレルギー反応を抑制し、その抑制作用は肥満細胞からの chemical mediator 遊離を抑制することによることが報告されている¹⁾。今回、我々はダニ抗原に過敏な患者の末梢血白血球および受動的感作ヒト肺からの histamine および leukotriene (LT) 遊離に及ぼす tranilast の影響について検討し、以下のような興味ある成績を得た。

実験材料および方法

1. 試薬

tranilast (Rizaben[®], キッセイ薬品), ketotifen

(Zaditen[®], サンド薬品), disodium cromoglycate (DSCG, Intal[®], 藤沢薬品), dextran (M.W. 60000-90000), charcoal (Norit SX-3), acetonitrile (CH₃CN, 液体クロマトグラフィー用特製試薬) および methanol (クロマトグラフィー用特製試薬, いずれも和光純薬), [14, 15-³H(N)]-LTB₄, -LTC₄, -LTD₄ および -LTE₄ (いずれも New England Nuclear), LTB₄, LTC₄, LTD₄ および LTE₄ (いずれも第一化学薬品), ³H-LTB₄ radioimmunoassay (RIA) kit (Amersham), ³H-LTC₄ RIA kit (New England Nuclear), SEP-PAK column (Waters Assoc.), gelatin (Merck), ethanol は蒸留したものを、また精製水はイオン交換樹脂を通過させた後、2回蒸留し、さらに Milli Q system (Millipore) により精製した比抵抗1700万 Ω 以上のものを用いた。その他の試薬は特級もしくはそれに準ずるものを用いた。

2. 末梢血白血球試料の調整と反応惹起

ダニ抗原過敏症患者の血液を heparin (10U/ml blood) 加に採取した後、4% dextran を 2ml/10ml blood の割合に添加し、数回転倒混和後室温に2時間静置した。白血球層を採取し、4℃, 200×g, 20min 遠心して得た pellet に10U/ml の heparin を含む Ca⁺⁺-

Received: February 10, 1987

Accepted: July 2, 1987

Abbreviations: AB acetate buffered solution; DSCG disodium cromoglycate; HEPES N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid; HPLC high performance liquid chromatography; LT leukotriene; MCM mast cell medium; RIA radioimmunoassay

free mast cell medium (MCM, 組成: 150mM NaCl, 3.7mM KCl, 3.0mM Na_2HPO_4 , 3.5mM KH_2PO_4 , 5.6mM glucose, 0.9mM CaCl_2) の15ml/20ml bloodを加えて浮遊液とした後, 再び4℃, 200×g, 20min 遠心した. この操作を2回繰り返して得た pellet に MCM を加えて 2×10^6 cells/ml とし, この一定量を各試験管に採取し, 末梢血白血球浮遊液とした. 37℃, 5min preincubation 後, 末梢血白血球浮遊液の1/1000量の薬物溶液を加えて30min incubation し, さらに 10^{-3} g/ml のダニ抗原 (*D. farinae*) の1/1000量を加えて30min incubation した. incubation 終了後, 反応液を氷水中で冷却後, 4℃, 1700×g, 20min 遠心して得られた上清を試料上清とし, histamine および LTs の測定まで-80℃に保存した.

3. 受動的感作ヒト肺試料の作製と反応惹起

肺癌の摘出手術により得られた肉眼的正常部位を眼科用剪刀および McIlwain tissue chopper を用いて約 $0.7 \times 1 \times 2$ -3mm 大の切片とした. ロートに付したガーゼ上で Ca^{++} -free Tyrode 液を用いて切片を洗浄した (約50ml/g tissue). この切片をダニ抗原に対する radioallergosorbent test score が4を示すアトピー血清 (Ca^{++} -free Tyrode 液で5倍希釈したものを使用) に約1g/10ml の割合で浮遊させ, 37℃, 3時間 incubation することにより受動的感作を行った. 感作終了後, 再びロートに付したガーゼ上で Ca^{++} -free Tyrode 液の約100ml/g tissue で切片を洗浄した後, 可及的水分を除去した. 切片の700mg 宛を試験管に採取し, Tyrode 液の7ml/tube を加えて肺切片浮遊液とした.

反応惹起は以下のごとくに行った. 肺切片浮遊液を37℃, 5min preincubation 後, 70もしくは7μl/tube の薬物溶液を加えて30min incubation した. つづいて 2×10^{-3} g/ml のダニ抗原の20μl/tube を加えて, さらに15min incubation した. 反応終了後, ガーゼ上で切片を汫去し, 汫液を4℃, 1700×g, 20min 遠心して上清を得た. これを試料上清として2分し, histamine および LTs の測定までそれぞれ-80℃に保存した.

4. LTs の精製および定量

a. LTs の部分精製

末梢血白血球および肺切片の実験から得られた試料上清 (2-5ml/tube) に2.1% gelatin 液の50μl/ml および prostaglandin B_1 (和光純薬) の10ng/tube を添加し, さらに4倍量の冷 ethanol を加えて氷冷下30min 放置後, 4℃, 11000×g, 20min 遠心した. 得られた上清を約1ml/tube まで減圧濃縮後, 精製水を添加して

全量を4-6ml/tube とし, 0.1M 酢酸で約 pH 5.6に調整した. ethanol および2.5mM 酢酸緩衝液 (AB, pH 5.6) の各5ml であらかじめ洗浄・緩衝化した SEP-PAK column に上記試料の全量を充填し, つづいて AB (pH 5.6), AB/ethanol=8/2 (pH 5.6) および AB/ethanol=7/3 (pH 5.6) のそれぞれ5ml/column で順次洗浄後, AB/ethanol=4/6 (pH 5.6) の5ml/column で LTs を溶出させた. この LT 分画を45℃, N_2 気流下, 約0.1-0.2ml/tube まで濃縮後, さらに1ml/tube の ethanol を加えて約20μl/tube まで減圧下に濃縮後, 後述の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の mobile phase として用いた溶媒の90μl/tube を添加したものを部分精製 LT 分画とした.

b. HPLC

部分精製 LT 分画を mobile phase: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{methanol}/\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}=32/3/64/1$ (末梢血白血球由来試料: pH 6.0, 流速0.5ml/min, 室温, 肺切片由来試料: pH 5.6, 流速1ml/min, 35℃) および C-18 逆相クロマトグラフィー用 column (NOVA-PAK, $0.39 \times 15\text{cm}$, Waters Assoc.) を用いて精製を行った. 各 LT の retention time は末梢血白血球由来試料 (肺切片由来試料) について LTB_4 : 38分 (20分), LTC_4 : 11分 (5分), LTD_4 : 18分 (10分), LTE_4 : 23分 (12分) であった.

HPLC からの溶出液の280nm における吸収の程度を, column に連結した紫外吸収測定装置 (Gilson, model 1001) により測定した.

なお, 部分精製から HPLC までの LTs の回収率および HPLC からの LTs の溶出位置を正確に知るために以下のごとくに行った. すなわち, 2. の項の白血球および 3. の項の肺切片の実験と同一条件の下に得られた試料上清に $^3\text{H-LTB}_4$, $^3\text{H-LTC}_4$, $^3\text{H-LTD}_4$ および $^3\text{H-LTE}_4$ のいずれも約10000dpm を正確に添加して上記と同様の条件下で精製した. HPLC からの溶出液の0.25あるいは0.5ml/tube 宛を採取し, その放射活性を液体シンチレーションカウンタ (Nihon Musen Co., Aloka LSC 900) により測定し, LTs の HPLC からの溶出位置を確認するとともに, HPLC までの回収率を算出した. 回収率は, 末梢血白血球の試料上清では LTB_4 : 75%, LTC_4 : 61%, LTD_4 : 56% および LTE_4 : 52% であり, 肺切片の試料上清では LTB_4 : 81%, LTC_4 : 52%, LTD_4 : 58% および LTE_4 : 55% であった.

c. RIA 前処理

HPLC より得られた各 LT 分画の950 μ l/tube または HPLC の mobile phase として用いた溶媒に溶解したそれぞれの standard LT (LTB₄: 0.0031-0.2ng/tube, LTC₄および LTD₄: 0.0125-0.8ng/tube, LTE₄: 0.063-4ng/tube) の950 μ l/tube をそれぞれの試験管に採取し, 2% gelatin 液の40 μ l/tube を添加した。減圧下に濃縮乾固後, 0.3M HEPES 緩衝液 (pH 7.5) の100 μ l/tube を加えて RIA 試料および standard LT 溶液とした。

d. RIA

RIA 試料および standard LT 溶液に, 氷冷下, ³H-LT tracer(³H-LTB₄ 約5000dpm: LTB₄の測定用, ³H-LTC₄約 10000dpm: LTC₄, LTD₄およびLTE₄の測定用) の100 μ l/tube および抗血清〔抗 LTB₄抗体 {0.3 M HEPES 緩衝液(pH 7.5) により 3 倍希釈したもの: LTB₄測定用}, 抗 LTC₄抗体 {0.3M HEPES 緩衝液(pH 7.5) により 2.5倍希釈したもの: LTC₄, LTD₄ および LTE₄の測定用, 抗 LTC₄抗体の LTD₄および LTE₄に対する交叉反応性はそれぞれ約50%および 15%}〕の100 μ l/tube を添加後, 4℃, 18-24時間 incubation した。incubation 終了後, 0.5% dextran coated charcoal の500 μ l/tube を添加して, 4℃, 15 min 放置し, つづいて 4℃, 1700×g, 15min 遠心した。得られた上清の500 μ l を採取し, 放射活性を液体シンチレーションカウンタにより測定し, 結合型³H-LTs を定量した。なお, RIA での検出限界は LTB₄, LTC₄, LTD₄および LTE₄についてそれぞれ, 3, 12, 12および60pg であった。

5. histamine の定量

白血球の実験においては, 4-a. 部分精製の項における素通り分画, すなわち, 試料充填時および AB 洗浄時に回収された溶出液を凍結乾燥後, 1ml/tube の精製水に溶解したものを histamine 定量用試料とした。肺切片の実験においては試料上清1ml/tube を用いた。また, ヒスタミン総量には, 末梢血白血球の場合 6×10⁶ cells の pellet に, 肺切片の場合200mg に 1%過塩素酸液をそれぞれ1ml および4ml を添加し, 沸騰水浴中で20min 処置した後, 1700×g, 20min 遠心して得られた上清を用いた。これら試料中の histamine を Mayra²⁾の方法に準じて抽出し, 蛍光法により測定した。

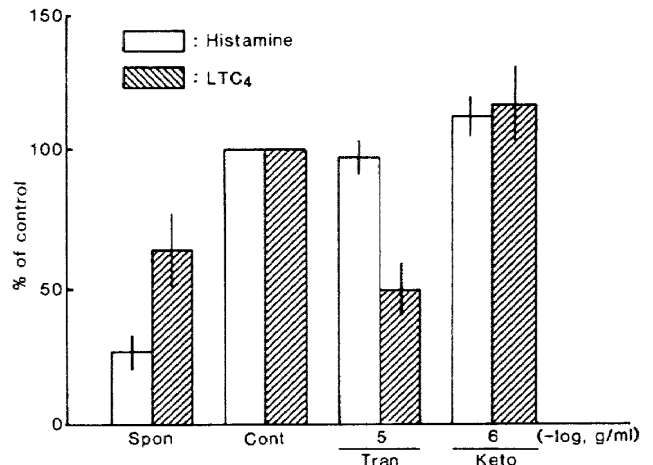


Fig. 1. Effect of tranilast (Tran) and ketotifen (Keto) on anaphylactic histamine and LTC₄ release from atopic human leukocytes.

Total histamine content: 20.0-78.7ng/2×10⁶cells.

Anaphylactic histamine release: 10.6-30.4ng/2×10⁶cells.

LTC₄ release: 48-542 pg/2×10⁶cells.

Each column represents mean±S.E. of 6 experiments.

実験成績

1. 末梢血白血球についての成績 (Fig. 1)

6名のアトピー患者の末梢血白血球から抗原刺激により遊離する histamine および LTC₄, ならびにこれらの遊離に及ぼす薬物の影響について, control (薬物無処置) を100%とした場合の成績を示した。なお, histamine および LTC₄のいずれの遊離量も個体により大きく異なり, control といずれの薬物処理群の間にも有意な差は認められなかった。

1) 抗原惹起による histamine 遊離量: 総 histamine 含量の29-83%と個体差がかなりみられたが, 平均値では spontaneous (薬物および抗原無処置) histamine 遊離量の約 4 倍と明らかな遊離の増強が認められた。

このアナフィラキシー性 histamine 遊離に対して, 10⁻⁵g/ml の tranilast および10⁻⁶g/ml の ketotifen の反応惹起30min 前よりの処理は抑制を示さず, ketotifen では若干遊離の増強を示した。

2) 抗原惹起による LTC₄の遊離量: 48-542pg/2×10⁶ cells と個体差がみられ, さらに spontaneous LTC₄遊離も control の約60%と比較的大きい値を示した。この遊離に対して10⁻⁵g/ml の tranilast の前処置は control の50%と強い遊離抑制を示した。一方,

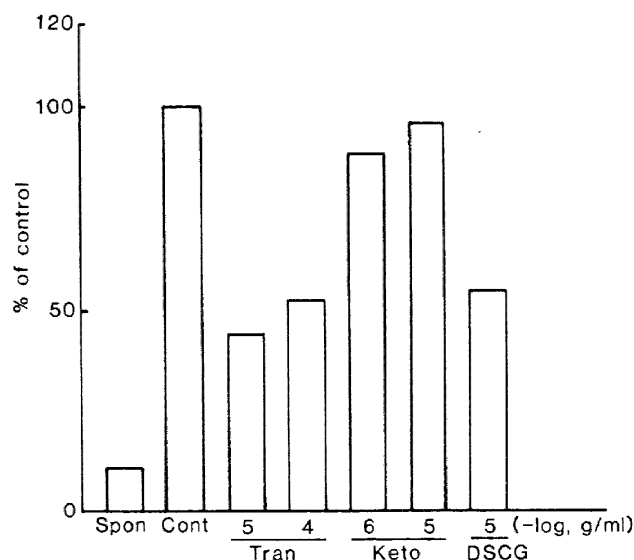


Fig. 2. Effect of tranilast (Tran), ketotifen (Keto) and disodium cromoglycate (DSCG) on histamine release from passively sensitized human lung fragments.

Total histamine content: $24.2 \mu\text{g/g}$ tissue.

Anaphylactic histamine release: $2.43 \mu\text{g/g}$ tissue.

10^{-6}g/ml の ketotifen では抑制はみられず、逆に若干の促進傾向を示した。

3) 抗原惹起による LTB_4 , LTD_4 および LTE_4 の遊離: Fig. には示していないが, LTB_4 および LTD_4 についても LTC_4 と同様に精製し, RIA を行った. LTB_4 遊離に関しては遊離量が少なく, また, 抗原による遊離の増強はみられず, 10^{-5}g/ml の tranilast による抑制もみられなかった [LTB_4 遊離量 ($\text{pg}/2 \times 10^6 \text{cells}$): spontaneous 9.3 ± 1.4 (平均 $\pm$ S.E., $N=4$), control 8.6 ± 1.7 ($N=5$), tranilast 処理 8.3 ± 0.8 ($N=5$)].

LTD_4 遊離量も LTC_4 に比して少なかったが, LTC_4 の場合と同様に抗原による遊離の増強がみられ, 10^{-5}g/ml の tranilast も遊離の抑制を示した [LTD_4 遊離量 ($\text{pg}/2 \times 10^6 \text{cells}$): spontaneous 41.3 ± 11.4 ($N=5$), control 52.7 ± 12.5 ($N=5$), tranilast 処理 36.7 ± 4.7 ($N=5$)]. LTE_4 についても RIA を行ったが, 試料中の LTE_4 量は測定限界以下の例が多く, 成績として表示することができなかった。

2. 受動的感作ヒト肺切片についての成績 (Fig. 2-4)

1 例の受動的感作ヒト肺切片から抗原刺激により遊離する histamine あるいは LTs, およびこれらの遊離に及ぼす薬物の 30min 前処置の影響についての成績を示した。

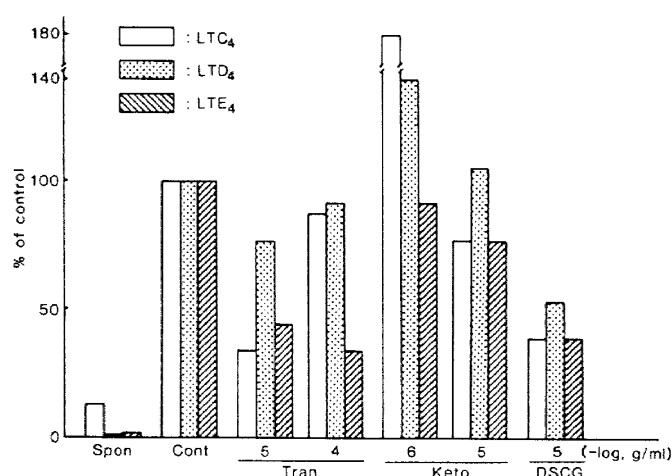


Fig. 3. Effect of tranilast (Tran), ketotifen (Keto) and disodium cromoglycate (DSCG) on LTC_4 , LTD_4 and LTE_4 release from passively sensitized human lung fragments.

LT release (pmol/g tissue): LTC_4 2.24, LTD_4 31.01, LTE_4 138.3.

1) histamine 遊離量 (Fig. 2): control の histamine 遊離量は総 histamine 含有の 10% であり, spontaneous 遊離量の 11 倍と比較的多い遊離がみられた。

10^{-5} および 10^{-4}g/ml の tranilast は濃度依存性はみられなかったが, 約 55 および 45% とそれぞれ強い遊離抑制を示した. 10^{-5}g/ml の DSCG でも約 45% 遊離抑制が認められた. 一方, 10^{-6} および 10^{-5}g/ml の ketotifen でも抑制傾向はみられたが, その抑制率はそれぞれ 15 および 5% と比較的弱かった。

2) LTC_4 , LTD_4 および LTE_4 の遊離量 (Fig. 3): LTE_4 遊離量が最も多く, LTD_4 の約 4.5 倍, LTC_4 の約 60 倍であった. 10^{-5}g/ml の tranilast は LTC_4 , LTD_4 および LTE_4 の遊離をかなり強く抑制し, その抑制率はそれぞれ約 65, 25 および 55% であった. 10^{-4}g/ml では LTC_4 および LTD_4 を約 10% 抑制するにすぎなかったが, LTE_4 については約 65% の強い抑制がみられた. 一方, 10^{-5}g/ml の DSCG ではいずれの peptide LTs に対してもかなり強い抑制がみられ, その抑制率は約 50-60% であった. 10^{-6}g/ml の ketotifen では LTE_4 の若干の遊離抑制傾向がみられたが, LTC_4 および LTD_4 では逆に明らかな増強が認められた. 10^{-5}g/ml の ketotifen では LTC_4 および LTE_4 の遊離を約 20% 抑制したが, LTD_4 に対してはほとんど影響がみられなかった。

3) LTC_4 , LTD_4 および LTE_4 の遊離の総量および

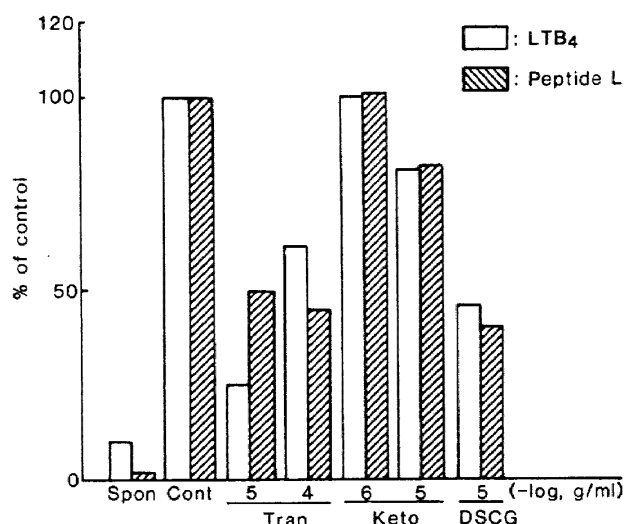


Fig. 4. Effect of tranilast (Tran), ketotifen (Keto) and disodium cromoglycate (DSCG) on LTB₄ and peptide LT release from passively sensitized human lung fragments.

LTB₄ release: 8.62pmol/g tissue.

Peptide LT release: 171.6pmol/g tissue.

LTB₄の遊離量(Fig. 4): LTC₄, LTD₄ および LTE₄の遊離の総量を peptide LT 量として表示するとともに LTB₄の遊離量を併せて示した。10⁻⁵および10⁻⁶g/mlの tranilast は LTB₄の遊離とともに peptide LTsの遊離を強く抑制した。10⁻⁵g/mlの DSCGも tranilastと同様に LTB₄および peptide LT 遊離のいずれをもかなり強く抑制した。一方、10⁻⁶g/mlの ketotifen はいずれの LT 遊離にも影響を及ぼさなかったが、10⁻⁵g/mlではいずれの LT 遊離に対しても約20%と弱い抑制を示した。

考 察

多形核白血球からの LTs は好塩基球³⁾のみならず好酸球⁴⁾および好中球⁴⁾からも比較的少量遊離されることはよく知られている。今回のヒト末梢血白血球における実験では、抗原惹起後の incubation も含めて、incubation 時間が1時間と比較的長く、抗原惹起を行った control の LTC₄遊離量と spontaneous 遊離量の間にはそれ程著明な差はみられなかった。spontaneous LTs の遊離は好塩基球よりも、むしろ好酸球および好中球に由来すると推察された。tranilast はアナフィラキシー性 LTC₄遊離を明らかに抑制した。また、LTD₄遊離に対しても抑制作用を示した。LTE₄につい

ては検出限界以下の場合が多かったが、この理由は、末梢血白血球浮遊液の medium として用いた MCM 中には多量のリン酸イオン (7mM) が存在し、本イオンが LTD₄から LTE₄への代謝酵素, aminopeptidase を抑制した結果による⁵⁾と考えられた。

tranilast は、末梢血白血球からの抗原による histamine 遊離の成績とは異なり、受動的感作ヒト肺切片からの histamine 遊離を明らかに抑制した。このことは、肺切片からのアナフィラキシー性 histamine 遊離の機構には末梢血白血球の場合とは異なった過程もしくは調節因子が存在することを強く示唆している。さらに、tranilast は肺切片からのアナフィラキシー性 peptide LT のみならず、アナフィラキシー性 LTB₄遊離をも抑制した。ヒト肺由来の分離肥満細胞は抗原抗体反応により、peptide LT としては大部分が LTC₄として遊離されることが知られている⁶⁾。

今回の肺切片の実験では大量の LTE₄が認められ、LTC₄はかなり少なかった。LTs 遊離量の割合は実験条件によって異なると考えられるが、肥満細胞から遊離した LTC₄は肺を構成する他の細胞に存在する γ -glutamyltranspeptidase および aminopeptidase により、LTC₄→LTD₄→LTE₄へと速かに代謝されたことによると考えられる。 γ -glutamyltranspeptidase により LTE₄は LTF₄へと代謝されることが in vitro で確認されている⁷⁾が、今回の肺切片における実験では LTF₄は遊離されていたとしても比較的少量であることが示唆された。すなわち、我々の用いた HPLC の条件下では LTF₄は LTC₄に極めて近接して溶出し、また今回用いた³H-LTC₄ RIA kit の抗体は LTF₄と 80-100% 交叉反応性を示すにもかかわらず、HPLC からの LTC₄分画の RIA では LTC₄量は LTE₄量の約1/60であったことからうかがわれる。tranilast の肺切片からの LTs の遊離の阻害がいかなる機序によるのかは明らかではない。

しかし、histamine, LTB₄および peptide LT 遊離に対する本薬物の阻害の程度がお互いに比較的類似していることから、本薬物は、抗原抗体反応からこれら両 mediator が遊離するまでの過程の共通過程の一部位を阻害している可能性が強く示唆される。末梢血白血球の成績においては、先述のごとく、抗原抗体反応により LTB₄の遊離の増強はみられず、spontaneous LTB₄遊離に対してほとんど影響を及ぼさなかったこと、さらに spontaneous LTC₄遊離量は tranilast の無処置および処置下では大きな影響がみられなかったこ

と (tranilast の処理により 2 例は若干増強, 1 例は若干抑制) から, 末梢血白血球においても tranilast の LT 遊離抑制作用は抗原抗体反応後の LT 生成以前の過程を抑制し, 結果的に LT 生成を抑制している可能性が示唆された。

以上の成績から, tranilast はヒト肺切片からのアナフィラキシー性 histamine 遊離のみならず, LTs の遊離をも抑制し, またヒト末梢血白血球からのアレルギー性 LT 遊離をも抑制することは明らかであり, この遊離抑制作用は, tranilast の喘息治療効果の一端を担っていることが強く示唆された。

文 献

- 1) Koda, A., Nagai, H., Watanabe, S., Yanagihara, Y. and Sakamoto, K.: Inhibition of hypersensitivity reactions by a new drug, N-(3',4'-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid (N-5'). *J. Allergy Clin. Immunol.* 57, 398-407, 1976.
- 2) May, C.D., Lyman, M., Alberto, R. and Cheng, J.: Procedures for immunochemical study of histamine release from leukocytes with small volume of blood. *J. Allergy* 46, 12-20, 1970.

- 3) Conroy, M.C., Orange, R.P. and Lichtenstein, L. M.: Release of slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) from human leukocytes by the calcium ionophore A23187. *J. Immunol.* 116, 1677-1681, 1976.
- 4) Jorg, A., Henderson, W.R., Murphy, R.C. and Kelebanoff, S.J.: Leukotriene generation by eosinophils. *J. Exp. Med.* 155, 390-402, 1982.
- 5) Sok, D.-E., Pal, J.-K., Atrache, V. and Sih, C.J.: Characterization of slow reacting substances (SRSs) of rat basophilic leukemia (RBL-1) cells: Effect of cysteine on SRS profile. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 6481-6485, 1980.
- 6) Peters, S.P., MacGlashan, D.W. Jr., Schulman, E.S., Schleimer, R.P., Hayes, E.C., Rokach, J., Adkinson, N.F. Jr. and Lichtenstein, L.M.: Arachidonic acid metabolism in purified human lung mast cells. *J. Immunol.* 132, 1972-1979, 1984.
- 7) Anderson, M.E., Allison, R.D. and Meister, A.: Interconversion of leukotrienes catalyzed by purified γ -glutamyl transpeptidase: Concomitant formation of leukotriene D₄ and γ -glutamyl amino acids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79, 1088-1091, 1982.

INHIBITION OF ANAPHYLACTIC CHEMICAL MEDIATOR RELEASE BY TRANILAST

Hideki Yamamura, Shigekatsu W. Kohno and Katsuya Ohata
Department of Pharmacology, Kyoto Pharmaceutical University

Akihide Koda
Department of Pharmacology, Gifu Pharmaceutical University

Mitsuru Kawai
1st Department of Internal Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University

Michiaki Horiba
Department of Pneumology, Ogaki Municipal Hospital

The effect of tranilast on anaphylactic histamine and leukotriene (LT) release from leukocytes from atopic patients and passively sensitized human lung fragments were examined.

1. Treatment with tranilast (10^{-5} g/ml) for 30 min prior to antigen challenge moderately inhibited peptide LT release from human atopic leukocytes but did not prevent histamine release.

2. Treatment with tranilast (10^{-5} and 10^{-4} g/ml) for 30 min prior to antigen challenge inhibited the release of not only LTB₄, LTC₄, LTD₄ and LTE₄ but also histamine from passively sensitized human lung fragments.

From these results, it was suggested that the suppression of LT as well as histamine release contributed to the antiasthmatic effect of tranilast.