

第16回 日本ヒスタミン学会

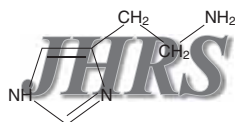
プログラム・講演要旨集

会 期 ◆ 2012年 10月19日金・20日土

会 場 ◆ 岡山プラザホテル

代表幹事 ◆ 見尾 光 庸 就実大学薬学部薬効解析学分野





第16回 日本ヒスタミン学会

プログラム・講演要旨集

日 時：2012年**10月19日**金・**20日**土

会 場：**岡山プラザホテル**

(岡山県岡山市中区浜2-3-12)

学会場：2階「吉備の間」

役員会場・本部：3階「花葉の間」

懇親会場：9階「後楽の間」

代表幹事：**見尾 光庸**(就実大学薬学部薬効解析学分野)

主 催：日本ヒスタミン学会

共 催：就実大学

協 賛：日本薬学会、日本薬理学会

後 援：岡山県薬剤師会、岡山県病院薬剤師会

第16回日本ヒスタミン学会 事務局

就実大学薬学部薬効解析学分野

〒703-8516 岡山県岡山市中区西川原1-6-1

TEL & FAX：086-271-8354

E-mail：jhrs16@shujitsu.ac.jp

ホームページ：http://www.jhrs.umin.jp/index_nextmeeting.html

第16回日本ヒスタミン学会組織委員会

五味田 裕 就実大学副学長 薬学部長

千堂 年昭 岡山大学病院教授 薬剤部長

田中 智之 岡山大学医歯薬学総合研究科教授

西堀 正洋 岡山大学医歯薬学総合研究科教授

西村多美子 就実大学薬学部教授

見尾 光庸 就実大学薬学部教授 委員長(代表幹事)

森 秀治 就実大学薬学部教授

(五十音順)

はじめに

第16回日本ヒスタミン学会

代表幹事 見尾 光庸

(就実大学薬学部 薬効解析学分野 教授)

2012年10月19～20日の2日間、岡山プラザホテルにおいて、第16回日本ヒスタミン学会を主催する運びとなりました。岡山での本学会開催は、岡山大学薬学部の亀井教授による第3回(平成10年)、岡山大学医学部の西堀教授による第10回(平成18年)以来です。

ご承知のように、日本ヒスタミン学会は、田坂賢二岡山大学名誉教授、佐伯清美岡山大学名誉教授、故和田博大阪大学名誉教授を中心に昭和54年より平成7年まで、年1回、岡山市の岡山プラザホテルにて開催されていたヒスタミン研究会を発展的に解消し、平成8年に設立された学会です。ヒスタミンという一つの化合物をキーワードに様々な分野の研究者が一堂に会する唯一の学会です。今回は、かつてのヒスタミン研究会当時と同じ会場で開催することにいたしました。これを受けて、学会のテーマは「原点に帰る」とさせていただきます。このテーマを選んだ理由は、単に会場の問題だけではありません。日本ヒスタミン学会は、若手研究者の育成に熱心であられた和田教授のご遺志を継いで、毎年優秀な発表を行った若手研究者を表彰する「和田記念賞」も設けています。私ごとになりますが、私自身、研究者としての出発点はかつてのヒスタミン研究会であり、ヒスタミン研究会・日本ヒスタミン学会を通じて、多くの先生方に育てられ、また同世代の研究者と互いに鍛えあってきたと思っております。今年度は、初日の一般講演は Young Investigator Session として、和田賞の対象となる若手の先生方にご発表していただくことにいたしました。座長も若手の先生方にお任せいたします。この学会を通じて、若手研究者の方々が交流しかつ切磋琢磨していただくこと、これも「原点に帰る」という言葉に込めた願いです。

この学会の楽しみは、自分の専門分野だけでなく、中枢神経系から免疫系や消化器系まで、また、基礎から臨床医学まで、幅広い分野の研究者と出会い、多様な演題を聴くことだと思っております。今年度も多くの先生方の充実したご発表と、それに続く活発なご討論を期待しております。

最後になりましたが、本学会の開催にあたり各方面から多くの支援を頂戴いたしました。ここに深く感謝申し上げます。

2012年10月吉日

お知らせとお願い

参加者の皆様へ

1. 受付

10月19日(金)11時40分より学会場(2階「吉備の間」)前にて受付を行います。参加登録をされていない方は、受付で当日参加費10,000円(学生は5,000円)をお支払いください。学生の方は必ず学生証をご提示ください。

※学会場への入場の際には、必ず参加章をご着用ください。

注：事前にお振込み頂いた方は、参加費をお支払い頂く必要はございません。

2. 参加章・講演要旨集

講演要旨集と参加章を当日受付で配布いたしますので、お受け取りください。

3. 懇親会

10月19日(金)18時40分より、岡山プラザホテル9階「後楽の間」にて行います。事前参加登録をされていない方は、受付にて参加費6,000円(学生は5,000円)をお支払いの上、ご参加ください。

4. 幹事会

幹事会は、10月19日(金)11時50分より、岡山プラザホテル3階「花葉の間」にて行います。

5. その他

1) クローク

1階ホテルフロント横のクロークをご利用ください。貴重品はお預かりできませんので、あらかじめご了承ください。また、万が一の盗難や破損事故等が発生した場合には、学会事務局は責任を負いかねます。ご了解ください。

2) 撮影

カメラ、ビデオ等による会場内におけるスライドの撮影はご遠慮ください。

3) マスコミ、プレスなどによる取材

取材を希望される場合には、事前に事務局にお知らせください。

発表者・座長の先生へのご案内

本学会における発表は、パソコンとプロジェクターを用いた発表に限ります。音声の使用はできません。発表に際しましては、原則として発表者ご自身のパソコンをお持ち込みいただけます。発表30分以上前までに受付をお済ませください。パソコンとプロジェクターの接続は、mini-Dsub15コネクター(右図)を使用いたします。この端子を備えていないパソコンの場合には、各自でアダプターをご用意ください。

Windows版のパワーポイント(2000/XP/2003/2007/2010)で作成された発表データを持ち込まれる場合に限り、発表データのみをUSBメモリにてお持ち込みいただき、事務局で用意したノートパソコン(OSはWindows 7です)を使用してお講演いただくことが可能です。データのみお持ちいただく場合には、事前に事務局までご連絡ください。

患者の個人情報に抵触する可能性のある内容は、患者あるいはその代理人からインフォームド・コンセントを得た上で、患者の個人情報が特定されないよう十分留意して発表して下さい。

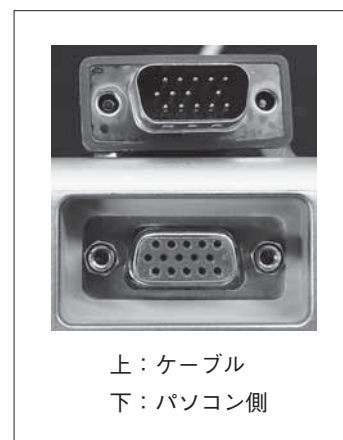
発表時間は質疑応答を含め、以下の通りです。

- 一般演題 講演時間10分、質疑応答5分
- ミニレビュー 講演時間25分、質疑応答5分
- ワークショップ 講演時間20分(質疑応答含む)

座長・各演者の方は、プログラムに示した講演時間を厳守して下さいますようお願いいたします。

演者の方は、

講演用のパワーポイント原稿のチェック等のため、学会本部(3階「花葉の間」)を控室としてご利用ください。

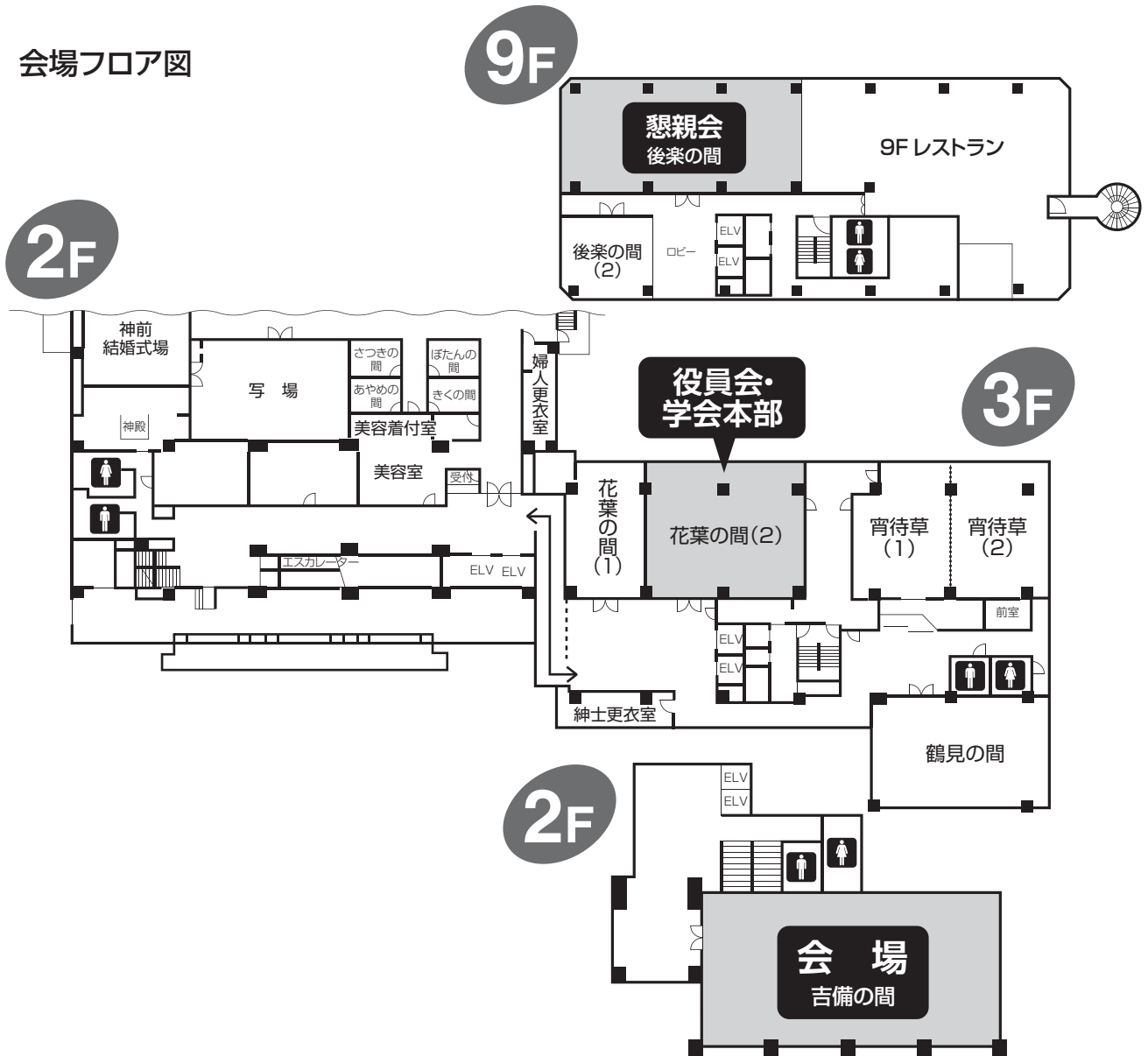


会場案内図

会場へのアクセス



会場フロア図



日 程 表

会場：岡山プラザホテル 2F 吉備の間

第1日目 10月19日金

第2日目 10月20日土

8:30		8:30～	受付開始
9:00		9:00～10:30	Work Shop アレルギー性鼻炎治療における 抗ヒスタミン薬の役割 －抗ヒスタミン薬の開発の歴史から観た変遷－ WS1～WS4 座長：川内 秀之 萩野 敏
10:00			
11:00		10:35～12:20	Oral Session 演題番号 01～03 座長：平澤 典保 演題番号 04～05 座長：田中 智之 演題番号 06～07 座長：西堀 正洋
	11:40～	11:40～	受付開始
12:00	11:50～12:45	11:50～12:45	役員会 (会場：3F 花葉の間)
	12:50～	12:20～12:35	閉会の辞・次期会長挨拶
13:00	12:50～		
	13:00～16:45		
14:00			
	Young Investigator Session Y01～Y15		
15:00			
16:00			
17:00	16:50～17:20	16:50～17:20	Mini Review 座長：前山 一隆
	17:30～18:30		ヒスタミンシグナルを標的とする天然 物由来抗アレルギー化合物を用いた 細胞内創薬ターゲットの探索 演者：水口 博之
18:00			
	特別講演 ヒスタミンの血管作用 座長：服部 裕一 講師：川崎 博己		
19:00	18:40～20:30		
20:00			
	懇親会 和田賞表彰式 (会場：9F 後楽の間)		

プログラム

10月19日(金)

11:40 受付開始

12:50 開会のあいさつ 代表幹事 見尾 光庸(就実大学薬学部)

Young Investigator Session

- 13:00～13:15 **Y01** スギ花粉症患者の薬物療法における抗ヒスタミン薬の位置づけ
—臨床効果から見たその有用性と臨床薬理学的考察—
○清水 香奈子、青井 典明、清水 保彦、Qu Yin Fei、田村 優希江、
川内 秀之
島根大学医学部耳鼻咽喉科
- 13:15～13:30 **Y02** リポプロテイン刺激による上皮細胞からの IL-8 産生における
抗ヒスタミン薬の抑制効果と臨床的意義
○清水 保彦、青井 典明、清水 香奈子、淵脇 貴史、森倉 一朗、川内 秀之
島根大学医学部耳鼻咽喉科
- 13:30～13:45 **Y03** UVB によるマウス耳介浮腫に対する抗酸化物質の効果
○富岡 まなみ、宇野 賢太郎、廣田 あゆ子、見尾 光庸
就実大学薬学部薬効解析学分野
- 13:45～14:00 **Y04** 抗酸化物質の抗炎症作用に関する研究：compound48/80 誘発性
炎症モデルにおける比較
○宇野 賢太郎、富岡 まなみ、廣田 あゆ子、見尾 光庸
就実大学薬学部薬効解析学分野
- 14:00～14:15 **Y05** ナノ粒子と生体成分との相互作用：アレルギー治療への応用の可能性
○廣田 あゆ子、富岡 まなみ、宇野 賢太郎、見尾 光庸
就実大学薬学部薬効解析学分野
- 14:15～14:30 **Y06** マウス金属アレルギーへのヒスタミンの関与
○金原 正敬^{1,2)}、黒石 智誠¹⁾、白石 大祐¹⁾、谷内 一彦³⁾、大津 浩⁴⁾、
山本 照子²⁾、遠藤 康男¹⁾、菅原 俊二¹⁾
1) 東北大学大学院歯学研究科・口腔分子制御学、2) 同研究科・顎口腔矯正学、
3) 同医学系研究科・機能薬理、4) 同工学研究科・応用量子医工学
- 14:30～14:45 **Y07** 花粉症におけるアレルギー疾患感受性遺伝子群
○大岸 弘敬¹⁾、水口 博之¹⁾、北村 嘉章²⁾、近藤 勇人¹⁾、黒田 若菜³⁾、
吉田 陽香¹⁾、宮本 裕子¹⁾、服部 将史¹⁾、武田 憲昭²⁾、福井 裕行¹⁾
1) 徳島大院・ヘルスバイオサイエンス研究部分子情報薬理、2) 同耳鼻咽喉科学、
3) 屋島総合病院

- 14:45～15:00 **Y08** HMGB1誘導性のヒト単球の活性化に対するヒスタミンの効果
 ○大島 佳奈¹⁾、劉 克約²⁾、和氣 秀徳²⁾、森 秀治³⁾、西堀 正洋²⁾、高橋 英夫¹⁾
 1) 近畿大学・医学部・薬理学、2) 岡山大院・医歯薬総合・薬理学、
 3) 就実大学・薬学部
- 15:00～15:15 **Y09** ヒスタミンによる腫瘍細胞のNKG2D リガンド発現抑制
 ○田中 志典^{1,2)}、黒石 智誠¹⁾、遠藤 康男¹⁾、菅原 俊二¹⁾
 1) 東北大学大学院歯学研究科口腔分子制御学分野、
 2) 東北大学大学院歯学研究科歯学イノベーションリエゾンセンター
- 15:15～15:30 **Y10** マウス咬筋長時間活動におけるヒスタミンの役割：ブラキシズムと顎関節症の抗ヒスタミン薬による予防・治療を視野にした基礎研究
 ○米田 博行^{1,2)}、土谷 昌広³⁾、八百板(新島) 富紀枝⁴⁾、佐々木 啓一²⁾、菅原 俊二¹⁾、遠藤 康男¹⁾
 1) 東北大学大学院歯学研究科・口腔分子制御、2) 同・口腔システム補綴、
 3) 同・加齢歯科、4) 東北薬科大学・薬理
- 15:30～15:45 **Y11** ニッケル線誘発炎症におけるヒスタミンの役割とヒスチジン脱炭酸酵素の誘導
 ○岸本 祐、高野 貴幸、浅川 三喜、沖田 喜幸、平澤 典保
 東北大学大学院薬学研究科生活習慣病治療薬学分野
- 15:45～16:00 **Y12** ヒト由来ヒスチジンデカルボキシラーゼの基質認識機構
 ○新田 陽子¹⁾、小森 博文²⁾、樋口 芳樹²⁾、植野 洋志³⁾
 1) 兵庫県大学環境人間、2) 兵庫県大院生命理学、3) 奈良女子大生活環境
- 16:00～16:15 **Y13** H₄受容体選択的マウス搔痒行動の特徴
 ○富士原 翔太、溝口 広一、渡辺 千寿子、米澤 章彦、櫻田 忍
 東北薬科大学・機能形態学教室
- 16:15～16:30 **Y14** ヒトアストロサイトによるヒスタミン除去機構について
 ○吉川 雄朗¹⁾、長沼 史登¹⁾、飯田 智光¹⁾、中村 正帆¹⁾、笠島 敦子²⁾、笹野 公伸²⁾、谷内 一彦¹⁾
 1) 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野、
 2) 東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野
- 16:30～16:45 **Y15** 胃におけるうま味シグナリングによるヒスタミン神経系の活性の変化
 ○石塚 智子¹⁾、裕 哲崇²⁾、大和谷 厚³⁾、大浦 清¹⁾
 1) 大阪歯科大学歯学部薬理学講座、
 2) 朝日大学歯学部口腔機能修復学講座口腔生理学分野、
 3) 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

Mini Review

座長：前山 一隆（愛媛大学医学部）

16:50～17:20 **MR**

ヒスタミンシグナルを標的とする天然物由来抗アレルギー化合物を用いた細胞内創薬ターゲットの探索

○水口 博之、福井 裕行

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子情報薬理学分野

特別講演

座長：服部 裕一（富山大学大学院医学薬学研究部）

17:30～18:30 **SL**

ヒスタミンの血管作用

川崎 博己

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

18:30 **1日目終了・移動**

18:40～20:30 **懇親会**

10月20日(土)

8:30 受付開始

Work Shop

座長：川内 秀之(島根大学医学部)
萩野 敏(大阪大学大学院医学系研究科)

【アレルギー性鼻炎治療における抗ヒスタミン薬の役割 —抗ヒスタミン薬の開発の歴史から観た変遷—】

- 9:00~9:20 **WS1** 抗ヒスタミン薬の開発の歴史
 ○川内 秀之、青井 典明
 島根大学医学部耳鼻咽喉科学教室
- 9:20~9:40 **WS2** 抗ヒスタミン薬の基礎と薬理
 岡野 光博
 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学
- 9:40~10:00 **WS3** アレルギー性鼻炎治療における抗ヒスタミン薬使用の変遷
 萩野 敏
 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻
- 10:00~10:20 **WS4** 他のアレルギー治療薬との比較検討と併用療法の在り方
 原田 保
 川崎医科大学耳鼻咽喉科学
- 10:20~10:30 **総合討論**

Oral Session

座長：平澤 典保(東北大学大学院薬学研究科)

- 10:35~10:50 **O1** アレルギー性気道炎症における好塩基球の関与に関する検討
 ○奈邊 健、松矢 好生、赤水 希衣、藤田 真理維、中川 知美、塩江 真代
 京都薬大・薬理
- 10:50~11:05 **O2** Traf3ip2/Act1 欠損マウスの新規な掻痒モデル動物としての評価
 ○井上 俊夫¹⁾、松島 芳文²⁾、村松 信¹⁾、佐藤 卓美¹⁾
 1) 日本薬科大学生命医療薬学分野、2) 埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所

- 11:05～11:20 **03** ハロゲン化ジニトロベンゼンによる脱顆粒応答の解析
真鍋 洋平¹⁾、柿木 彩¹⁾、穂刈 敏史¹⁾、吉村 麻里江¹⁾、宮地 弘幸²⁾、
○田中 智之¹⁾
1) 岡山大学院・医歯薬・生体応答制御、2) 有機医薬品開発
-
- 座長：田中 智之(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)
- 11:20～11:35 **04** マスト細胞活性化における GlcNAc 糖鎖の役割について
加藤 佑基、○西村(鈴木)多美子
就実大学薬学部薬理学教室
- 11:35～11:50 **05** 肥満細胞顆粒中の β ヘキソサミニダーゼは細菌のペプチドグリカンを分解する
○福石 信之、村上 真也、松井 敦聡、赤木 正明
徳島文理大学薬学部薬理学教室
-
- 座長：西堀 正洋(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)
- 11:50～12:05 **06** 高コレステロール食慢性投与による脳コレステロール合成と
ヒスタミン神経細胞への影響(i)
○森脇 千夏^{1,3)}、千葉 政一¹⁾、北村 和裕²⁾、魏 会興¹⁾、青佐 泰志¹⁾、
伊奈 啓輔²⁾、後藤 孔郎¹⁾、正木 孝幸¹⁾、加隈 哲也¹⁾、浜口 和之¹⁾、
藤倉 義久²⁾、原 政英¹⁾
1) 大分大学医学部総合内科学第1講座、2) 大分大学医学部分子解剖学講座、
3) 中村学園大学短期大学部
- 12:05～12:20 **07** 中枢性1型ヒスタミン受容体を介した精神的ストレス誘発性気管支喘息悪化
○奥山 香織、怡土 達也、河野 資、大河原 雄一、高柳 元明、大野 勲
東北薬科大学病態生理学教室
- 12:20 閉会の辞・次期会長挨拶
- 12:35 終 了

Young Investigator Session

スギ花粉症患者の薬物療法における抗ヒスタミン薬の位置づけ
—臨床効果から見たその有用性と臨床薬理的考察—

○清水 香奈子、青井 典明、清水 保彦、Qu Yin Fei、田村 優希江
川内 秀之
島根大学医学部耳鼻咽喉科

スギ花粉症患者はここ10年で10%増加し、2008年の全国調査では全国民の26.5%と報告されている。1986年ケトチフェンの季節前投与の有効性が報告されて以降、スギ花粉症患者に対する第2世代抗ヒスタミン薬を含んだ初期療法が治療法として普及している。初期療法の効果としては、過敏性の亢進の抑制、症状発現時期を遅らせる、症状終了を早める、症状を軽減させると報告されている。

一般に初期療法の有用性の機序として考えられているものは、抗ヒスタミン薬のインバースアゴニストとしての作用である。H₁受容体はG蛋白共役受容体(GPCR)の受容体の一種であり、GPCRは活性型と不活性型との平衡で共存し、ヒスタミンは活性型と強い親和性を持つため活性型へシフトさせ、抗ヒスタミン薬は不活性型に強い親和性を持つため不活性型にシフトするという考え方で、つまりスギ花粉の飛散が開始した時点から徐々にI型アレルギー反応の準備状態ができてくるところを未然に防ぐという考えである。

またスギ花粉症患者においては、スギ花粉症時期における鼻粘膜のH₁受容体mRNAの発現の亢進が報告されており、福井らは抗ヒスタミン薬による初期療法を行った患者では鼻粘膜におけるH₁受容体mRNAの発現の亢進が抑制されると報告している。

一方で、抗ヒスタミン薬にはH₁受容体拮抗作用の他に、種々の免疫学的修飾作用が報告されている。我々はマウス骨髄由来肥満細胞(BMMC)を用い、非鎮静性第2世代抗ヒスタミン薬の作用を検討している。非鎮静性第2世代抗ヒスタミン薬は、高親和性IgE受容体の架橋刺激によるBMMCの脱顆粒およびサイトカイン産生を、H₁受容体非依存性に抑制した。つまり第2世代抗ヒスタミン薬は肥満細胞のStabilizerとしての作用を併せて持っており、飛散前に内服することで、反応相で一番最初に応答する細胞としての肥満細胞の脱顆粒およびサイトカイン産生を抑制することも、第2世代抗ヒスタミン薬による初期療法の作用機序の1つと考えられる。

文献的考察を含めて、第2世代抗ヒスタミン薬が初期療法として用いられる基礎となる部分を報告する。

Y02

リポタンパク質刺激による上皮細胞からの IL-8 産生における 抗ヒスタミン薬の抑制効果と臨床的意義

○清水 保彦、青井 典明、清水 香奈子、淵脇 貴史、森倉 一郎、川内 秀之
島根大学医学部耳鼻咽喉科

自然免疫において上皮細胞は病原体に対するバリアーであるだけでなく、近年 Toll-like receptor (TLR) を介したサイトカイン産生の誘導によって、生体防御に関わると考えられている。菌体成分の上皮への付着により、上皮細胞から IL-8 などのケモカインが産生され、好中球や単球の遊走が誘導される。

感染初期における菌体成分の認識機構として、TLR4 は LipidA などの菌体成分、TLR2 は Lipoprotein などの菌体成分を認識する。

これまでに第2世代の抗ヒスタミン薬である cetirizine が気道上皮細胞からの IL-8 産生を抑制することが報告され、その抗炎症作用が注目されている。また第2世代の抗ヒスタミン薬の1つと分類される oxatomide についてもヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬としての作用を示すだけでなく、肥満細胞からのサイトカイン産生を抑制するという報告がある。そこで我々は、Lipoprotein 刺激による *in vitro* での上皮細胞の IL-8 産生能に及ぼす oxatomide の影響について検討したので報告する。

Mini Review

ヒスタミンシグナルを標的とする天然物由来抗アレルギー化合物を用いた細胞内創薬ターゲットの探索

○水口 博之、福井 裕行

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子情報薬理学分野

アレルギー疾患は遺伝子の異常発現を伴う多因子疾患であり、遺伝子発現レベルが症状の重篤性に寄与するアレルギー疾患感受性遺伝子の発現亢進を抑制する化合物は良い治療薬になりうる。我々は、鼻過敏症モデルラット及び花粉症患者による研究から、鼻過敏症症状とヒスタミン H₁ 受容体 (H1R) 遺伝子発現レベルが正の相関性を示し、H1R 遺伝子が疾患感受性遺伝子であることを明らかにした。また、HeLa 細胞において、ヒスタミン刺激により H1R 遺伝子発現が亢進し、これが、PKC δ /ERK/PARP-1 シグナルを介することを明らかにした。さらに、天然物医薬より H1R 遺伝子発現抑制成分を見出し、緑茶、和漢薬苦参及びつくしから H1R 遺伝子発現抑制成分としてエピガロカテキンガレート、マーキアイン及びアピゲニンを同定した。マーキアイン及びアピゲニンは、ヒスタミン刺激に伴う PKC δ -Tyr³¹¹ のリン酸化を抑制し、ゴルジ体への移行を抑制した。マーキアイン及びアピゲニンについて、その H1R 遺伝子発現抑制機構を詳細に解析した結果、これらの化合物の標的タンパクとして熱ショックタンパク 90 (HSP90) を同定した。マーキアイン及びアピゲニンは、HSP90 と結合し、PKC δ のゴルジ体への移行を抑制することで、H1R 遺伝子発現を抑制することが明らかとなった。そこで、HSP90 阻害薬のヒスタミンシグナルに及ぼす影響を検討した。その結果、HSP90 阻害薬 17AAG は PMA 刺激に伴う H1R 遺伝子発現亢進を抑制し、PKC δ -Tyr³¹¹ のリン酸化及び、ゴルジ体への移行も抑制した。以上の結果から、PKC δ 、HSP90 及び PARP-1 がアレルギー疾患において新規創薬ターゲットとなりうることが明らかとなった。

特別講演

川崎 博己

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

生体内活性物質 histamine は強力な血管作動性アミンであり、炎症やアレルギーのメディエーターであるために、これらの症状の発現時には、発赤、腫脹、血圧下降などの血管作用が症状として現れる。血管における histamine 由来の反応は、複雑で、血管の収縮および拡張反応ばかりでなく、種差、投与経路、濃度に依存した反応が現れることが知られている。しかし、これらの発現機序についての詳細な解析はなされていない。我々は、細小動脈の抵抗血管に富むラット腸間膜動脈血管床の灌流標本を用いて histamine の血管作用を解析した。内皮細胞が正常である標本において、灌流圧を指標に histamine を低濃度から灌流すると、濃度依存的で histamine H_1 受容体を介した1相からなる灌流圧減少、すなわち弛緩反応が出現する。内皮細胞を除去した標本では、1相の弛緩反応は消失し、3相から成る血管反応、すなわち初期の小さな弛緩(第1相)後に続く血管収縮反応(第2相)、その後の持続的な弛緩反応(第3相)に変化する。この3相性反応は、薬理的解析の結果、第1相は血管平滑筋上の histamine H_2 受容体を介する反応、第2相の収縮反応と第3相の弛緩反応は、血管周囲神経を介した反応で histamine H_1 受容体が関与していることが明らかとなった。さらに、histamine は histamine H_3 受容体を介して内皮依存性弛緩反応を生じることも明らかにしている。また、histamine H_3 受容体の刺激は、血管周囲神経の交感神経と血管拡張性神経である CGRP 神経の神経伝達を抑制する。以上のように、ラット腸間膜動脈では、histamine は、血管部位に分布する各種 histamine 受容体を刺激するために血管反応が異なる。そのために、選択的な histamine 受容体拮抗薬を用いた場合、histamine の血管作用を抑制できない。例えば、選択的な histamine H_1 受容体拮抗薬を用いた場合でも、histamine は histamine H_2 と H_3 受容体を介する血管弛緩反応が残存するので、血管弛緩反応が起る。一方、histamine は血管周囲神経に対しても histamine H_1 受容体を介して作用し、持続性の血管弛緩反応を起こす。この反応には、CGRP 神経ばかりでなく、TRPV1 受容体および prostanoids が関与している可能性が考えられている。最近、我々は histamine が交感神経に取込まれ、取込まれた histamine が神経活動によって遊離され、血管作用を起こすことを見出した。CGRP 神経をカプサイシンで枯渇させた CGRP 神経除去腸間膜動脈灌流標本では、血管周囲神経刺激によって交感神経性血管収縮反応のみが観察されるが、histamine を一時的に灌流し、histamine がない状態で血管周囲神経を刺激すると収縮反応に続く弛緩反応が出現するようになる。この弛緩反応は交感神経を遮断すると消失するので、交感神経を介した反応である。また、内皮細胞の除去標本および histamine H_1 受容体拮抗薬存在下でも出現しない。さらに、交感神経取込み阻害薬(desipramine)存在下に histamine を灌流しても、弛緩反応は出現しない。これらの結果は、histamine がカテコールアミントランスポーターを介して交感神経終末に取り込まれて貯蔵され、同神経の刺激により遊離され、内皮細胞依存性の血管弛緩反応を起こしていることを示唆している。従って、アレルギー反応部位では、肥満細胞から遊離された histamine は直接的に血管作用を発現するばかりでなく、周囲の交感神経に取込まれ、同神経活動によって遊離され弛緩反応を起こすことになる。この反応は、アレルギー反応における遅延性や持続性の弛緩反応を説明できる機序であり、新たな histamine の血管作用である可能性を示唆する。以上、histamine は histamine H_1 , H_2 , H_3 受容体を介して特徴ある血管作用を起こす。そのために、histamine が遊離される部位によって出現する血管反応が異なる。Histamine の血管作用を解明することは、アレルギー反応の症状が画一的でないことを理解することになり、治療にも有効と考えられる。

Work Shop

アレルギー性鼻炎治療における抗ヒスタミン薬の役割
— 抗ヒスタミン薬の開発の歴史から観た変遷 —

WS1 抗ヒスタミン薬の開発の歴史

○川内 秀之、青井 典明

島根大学医学部耳鼻咽喉科学教室

アレルギー性鼻炎(スギ花粉症)の治療における抗ヒスタミン薬の使用の歴史は古い。今回は、本ワークショップで耳鼻咽喉科医の立場で、抗ヒスタミン薬の通年性アレルギー性鼻炎や季節性花粉症患者の治療における抗ヒスタミン薬の経緯について、簡潔にまとめてみたい。

上気道のアレルギー性炎症(アレルギー性鼻炎、喘息)の治療において、最初に使用されたのは、1942年に Halpern が開発したフェンベンザミンであったが、その後多くの研究開発が進み、第1世代の抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミン、プロメタジン、クロフェニラミンが開発された。しかし、これらの薬剤は、副作用として、中枢神経系の副作用とされる鎮静作用、眠気、倦怠感などを来し、さらにはヒスタミンと類似の受容体構造をもつアセチルコリン受容体にも結合するため、抗コリン作用としての、口渇、粘膜乾燥感、閉尿、便秘などを来すことが指摘された。そのため、これらの副作用を軽減すべく、 H_1 受容体に選択性の高い安全な H_1 拮抗薬の開発が進み、副作用(中枢神経作用)の少ない H_1 拮抗薬である第2世代の抗ヒスタミン薬が続々と開発され登場してきたのは周知のとおりである。第1世代と第2世代の名称は、もともと、中枢へ移行する際に通過する血液脳関門への影響、多くは脂溶性(lipophilic)の低下を目指した、両性の化学的性質がその性質の区別をしているものと考えられる。副作用における問題点として、神経や筋肉に分布するイオンチャンネルに対する阻害作用も考慮に入れねばならない。第1世代の抗ヒスタミン薬はこの阻害作用もあるが、第2世代の抗ヒスタミン薬は、第1世代に比べて、この阻害作用が少ないとされている。さらに第2世代の抗ヒスタミン薬は H_1 受容体に対する選択性が高く、常用量が比較的少量となっているため、抗コリン作用による副作用の発現が低い。さらに中枢神経抑制作用や抗コリン作用のない抗ヒスタミン薬の開発が進められ、脳内より末梢の H_1 受容体に選択性が高く、脂溶性が低く脳血液関門を透過しにくい、肥満細胞からのメディエーター遊離抑制作用も合わせ持つ、いわゆる H_1 受容体拮抗薬も登場している。その第2世代抗ヒスタミン薬でも中枢への移行は薬剤により異なり、分子量の大きさ、脂溶性などの性質に加え、最近の研究では血液脳関門における輸送系の1つであるP糖蛋白の関与なども指摘されている。理想的な抗ヒスタミン薬の条件をまとめると、①即効性があり、効果が持続する、②副作用(眠気、作業効率の低下など)が少ない、③長期投与ができる(安全性)、投与回数が1日1~2回でコンプライアンスがよい、といったポイントが挙げられる。

発表では、日本でアレルギー性鼻炎の治療において開発されたきた抗ヒスタミン薬について、演者が30年以上にわたって関わってきた本薬剤の開発治験や臨床現場での使用の状況を中心に紹介したい。

WS2 抗ヒスタミン薬の基礎と薬理

岡野 光博

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学

アレルギー性鼻炎治療に用いる抗ヒスタミン薬は H_1 受容体拮抗薬である。鼻粘膜では、 H_1 受容体は主に血管内皮細胞、上皮細胞および神経終末に発現している。一方、粘膜下腺での発現は否定的である。

抗ヒスタミン薬はアレルギー性鼻炎の三主徴であるくしゃみ、鼻漏、鼻閉に効果がある。鼻粘膜における H_1 受容体の局在から、くしゃみや鼻漏に対する抗ヒスタミン薬の効果は主に知覚神経の H_1 受容体を介した間接作用である。鼻腔内へ分布する分泌神経である後鼻神経を切断すると、抗原誘発による鼻漏が抑制されることはこれを支持する。また鼻閉に対する効果は血管内皮細胞への直接作用が主体であり、血管透過性や血管拡張を抑制する。

さらに抗ヒスタミン薬は、 H_1 受容体を介さずに抗炎症作用を発揮する。例えば、T 細胞からの IL-5 などの Th2 サイトカイン産生はエピナスチンなどの抗ヒスタミン薬の添加によりを抑制されるが、IL-5 産生は 2-PEA などの選択的 H_1 受容体アゴニストの添加では有意な変動を示さない。

アレルギー性鼻炎の中でもスギ花粉症では、初期療法の重要性が指摘されている。これは本格的な症状や鼻粘膜炎症の発現を来していない花粉飛散初期より治療を進めるものである。特に抗ヒスタミン薬については初期療法に関するエビデンスが集積している。その背景として、抗ヒスタミン薬のインバースアゴニスト作用が初期療法の治療ストラテジーに合致しているものと思われる。

以上、本ワークショップでは耳鼻咽喉科医の立場から、アレルギー性鼻炎における抗ヒスタミン薬の作用について概説したい。

WS3 アレルギー性鼻炎治療における抗ヒスタミン薬使用の変遷

荻野 敏

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

鼻アレルギー診療ガイドラインにあるようにアレルギー性鼻炎の治療において、抗ヒスタミン薬(抗ヒ薬)はきわめて重要な位置を占めている。しかし効果は確実であるが、同時に眠気などの副作用を生ずる場合も少なくない。そのようなことからガイドラインにおいても第2世代抗ヒ薬の使用が薦められているが、第1世代抗ヒ薬が使われる場合も依然少なくない。今回まず、治療のために抗ヒスタミン薬を服薬している1,000人以上を対象にしたアンケート結果を報告する。それによると第1世代抗ヒ薬は第2世代に比べ有意に眠気の頻度・程度とも高率であった。また第2世代抗ヒ薬においても効果、眠気の頻度は微妙に異なっていた。

次にスギ花粉症に罹患した患者は少なからず日常生活の障害も受け労働効率も低下するとされている。その検討において、スギ花粉症の初期治療薬として抗ヒスタミン薬を用いた場合、第1世代抗ヒ薬は第2世代に比べ、スギ花粉症患者の労働生産性を更に低下させる傾向が認められた。実際の臨床におけるこのような現状について報告する。

WS4 他のアレルギー治療薬との比較検討と併用療法の在り方

原田 保

川崎医科大学耳鼻咽喉科学

アレルギー性鼻炎治療で最も重要な薬剤は、2009年度版の「鼻アレルギー診療ガイドライン」に示すごとく第2世代抗ヒスタミン薬である。ガイドラインに示されているが、病型により他の薬剤が必要な場合もしばしばある。特にロイコトリエン受容体拮抗薬(抗LT薬)が最もよく併用される薬剤である。今回我々は、抗LT薬を2009年、2010年、2011年のスギ花粉症患者に使用し、抗ヒスタミン薬(抗ヒ薬)と比較し、治療効果あるいは副作用などに関して検討したので報告する。症状の評価のためJRQLQ質問票を用いた。2009年と2011年のスギ花粉飛散量は比較的大量であったが、2010年は少量であった。

【結果】抗LT薬は鼻・眼症状に有効であり、抗ヒ薬と比較して有意差はなかった。咳、たんなどの下気道症状においても有効であり、抗ヒ薬より優れた結果を示した。これらの結果をもとに併用薬剤の在り方に関して詳細に報告させていただく。

A series of horizontal dashed lines spanning the width of the page, providing a template for writing or drawing.

Oral Session

01 アレルギー性気道炎症における好塩基球の関与に関する検討

○奈邊 健、松矢 好生、赤水 希衣、藤田 真理維、中川 知美、塩江 真代
京都薬大・薬理

【目的】 気管支喘息の病態における肥満細胞の役割は広く研究されてきたが、好塩基球の役割に関しては明らかではない。本研究では、抗原の反復投与によるアレルギー性気道炎症モデルにおいて、肺に浸潤する好塩基球を定量する方法を確立するとともに、即時性喘息 (early asthmatic response, EAR) および遅発性喘息 (late asthmatic response, LAR)、肺への好酸球および好中球の浸潤、ならびにインターロイキン (IL)-4 の産生における好塩基球の関与の有無について、好塩基球を枯渇する抗体である抗 Fc ϵ RI 抗体、MAR-1 を用いて検討した。

【方法】 Balb/c マウスに、抗原 (卵白アルブミン) + 水酸化アルミニウムゲルを、day 0、14 および 28 に腹腔内投与することによって感作した。Day 35、36、37 および 40 に、抗原溶液を 1 日 1 回、計 4 回、気管内投与することにより反応を惹起した。肺組織中の好塩基球は、1 および 4 回目の反応惹起の前あるいは後に摘出した肺を酵素処理し、フローサイトメーターによって IgE⁺ c-kit⁻ CD49b⁺ cells を検出することにより定量した。EAR および LAR の発症は、4 回目の反応惹起の前後に、ダブルフロープレティスモグラフ法を用いて specific airway resistance (気道抵抗) を経時的に測定することによって観察した。肺組織中への好酸球および好中球の浸潤は、4 回目の反応惹起後に気管支肺胞洗浄 (BAL) し、洗浄液 (BALF) 中の白血球を分別定量することにより測定した。BALF 中の IL-4 は、ELISA によって定量した。抗 Fc ϵ RI 抗体、MAR-1 は、day 34~37 あるいは day 37~39 の期間中に、1 日 2 回、10 μ g/animal の用量で腹腔内投与した。

【成績】 好塩基球 (IgE⁺ c-kit⁻ CD49b⁺ cells) は、3 回の反応惹起により (4 回目の反応惹起の前までに) 肺組織中に有意に増加した。MAR-1 の投与は、上記のいずれの投与スケジュールによっても、好塩基球の増加を完全に抑制した。4 回目の反応惹起 10 分後における気道抵抗の上昇 (EAR) は、MAR-1 の投与によって抑制されたが、惹起 2~4 時間後における気道抵抗の上昇 (LAR) は、MAR-1 によって抑制されなかった。また、肺組織への好酸球および好中球の浸潤は、いずれも MAR-1 によって抑制されなかった。一方、4 回目惹起 4 時間後の BALF 中には、好塩基球に由来すると考えられる IL-4 の明らかな増加が観察され、これは MAR-1 による好塩基球の枯渇によって約 50% 抑制された。

【考察】 感作マウスの気道に抗原を反復惹起することによって、肺に好塩基球が浸潤することが明らかになった。MAR-1 はこの好塩基球浸潤を完全に抑制できることが明らかとなった。一方、好塩基球は、EAR の発症に関与するが、LAR ならびに肺への好酸球および好中球の浸潤には関与しないことが示唆された。

02 Traf3ip2/Act1欠損マウスの新規な搔痒モデル動物としての評価

○井上 俊夫¹⁾、松島 芳文²⁾、村松 信¹⁾、佐藤 卓美¹⁾

1) 日本薬科大学生命医療薬学分野、

2) 埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所

【目的】 搔痒(かゆみ)は、皮膚や粘膜を搔破したくなるような不快な感覚と定義される。搔痒を伴う代表的な疾患として、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎および乾癬などの皮膚疾患、帯状疱疹や多発性硬化症に伴う神経障害、透析やモルヒネ投与に伴う全身性の搔痒などが挙げられる。これらは、いずれも搔痒によって死に至るものではないが、痛みと同様に患者のQOLを著しく低下させることが指摘されている。また、アトピー性皮膚炎ではitch-scratchサイクルを形成して搔痒の難治化を形成することも知られており、搔痒の発現メカニズムの研究がこれらの疾患のQOLを改善するためにも重要と考えられる。そこで、本研究では日本産野生マウス KOR1 から松島ら (Matsushima et al. J. Immunol. 2010) によって見出された Traf3ip2/Act1 欠損マウスが自発的に搔破行動を起こすことに着目し、新規な搔痒モデル動物としての有用性を評価した。

【実験方法】 実験には BALB/c コンジェニック系 Traf3ip2/Act1 欠損マウスおよびその野生型を用いた。搔痒行動は動物を観察ケージ内で10分間馴化させた後、ビデオカメラでマウスの行動を1時間録画し、再生時に搔破回数を目視で計測した。搔破部位および性差による搔痒行動の変化、薬物の効果は、搔痒行動が安定する8週齢以降の動物を使用した。各薬物は行動観察の1時間前に経口投与した。H₁受容体の mRNA 発現量は、マウスの皮膚組織を採取し、Taqman プローブ法によるリアルタイム PCR により比較検討した。

【結果・考察】 Traf3ip2/Act1 欠損マウスの搔痒行動を、顔面、背部および腹部に分けて評価した結果、生後4週齢頃から全身の搔痒行動を示し、顔面の脱毛および皮膚の肥厚が顕著であることなどが示された。さらに、各種抗ヒスタミン薬による搔痒行動に対する影響を検討した結果、第一世代抗ヒスタミン薬が搔痒行動を抑制したのに対し、第二世代抗ヒスタミン薬は抑制作用を示さないことが判明した。一方、 μ オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンおよび κ 受容体作動薬であるナルフラフィンは、搔痒行動を用量依存的かつ有意に抑制した。また、Traf3ip2/Act1 欠損マウスの皮膚組織中の mRNA 発現量は、BALB/c マウスと比較して2倍に増加していることも明らかになった。以上の成績から、Traf3ip2/Act1 欠損マウスの搔痒行動は、末梢の H₁ 受容体が関与せずに惹起されている可能性が示唆された。

謝 辞

本学会の開催・運営にあたり、下記の団体ならびに企業より多大なご援助をいただきました。
ここに心より感謝の意を表します。

第16回日本ヒスタミン学会

代表幹事 見尾 光庸

2012年10月

《協 賛》

株式会社大熊

岡山薬品工業株式会社

キッセイ薬品工業株式会社

興和創薬株式会社

第一三共株式会社

株式会社泰山堂書店

高園産業株式会社

ファルメデイコ株式会社

藤原薬局

株式会社メディカント

《学術集会助成》

公益財団法人 岡山医学振興会

《広 告》

株式会社オーパス サエラ薬局

サノフィ・アベンティス株式会社

高園産業株式会社

有限会社富永調剤薬局

株式会社廣川書店

藤原薬局

(50音順、敬称略、2012年9月18日現在)

第16回日本ヒスタミン学会 講演要旨集

代表幹事：見尾 光庸（就実大学薬学部薬効解析学分野）

事務局：就実大学薬学部薬効解析学分野

〒703-8516 岡山県岡山市中区西川原1-6-1

TEL & FAX：086-271-8354

E-mail：jhrrs16@shujitsu.ac.jp

ホームページ：

http://www.jhrrs.umin.jp/index_nextmeeting.html

出版： 株式会社セカンド
http://www.secand.jp/

〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F

TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025



第16回 日本ヒスタミン学会 事務局

就実大学薬学部薬効解析学分野

〒703-8516 岡山県岡山市中区西川原 1-6-1

TEL: 086-271-8354

FAX: 086-271-8354