



The 18th Annual Meeting of Japanese Histamine Research Society

第18回 日本ヒスタミン学会

プログラム・講演要旨集

会期 2014年 10月10日(金)・11日(土)

会場 都ホテルニューアルカイク

代表幹事 竹村 基彦 兵庫医科大学薬理学教室



第18回 日本ヒスタミン学会

プログラム・講演要旨集

日 時：2014年**10月10日**金・**11日**土

会 場：**都ホテルニューアルカイク**

(兵庫県尼崎市昭和通2丁目7番1号)

講演会会場：2階「すみれ」

懇親会場：2階「さつき」

代表幹事：**竹村 基彦**(兵庫医科大学 薬理学教室)

主 催：日本ヒスタミン学会

第18回日本ヒスタミン学会 事務局

兵庫医科大学薬理学教室

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1

TEL：0798-45-6333 FAX：0798-45-6332

E-mail：m-takemu@hyo-med.ac.jp

<http://www2.hyo-med.ac.jp/~jhirs18th/>

日 程 表

会場：都ホテルニューアルカイク 2F すみれ

第1日目 10月10日金

第2日目 10月11日土

8:30		8:30～	受付開始
9:00		9:00～9:40	一般演題3 神経(1) 0-07～0-08 座長：北中 純一
10:00		9:50～10:30	一般演題4 神経(2) 0-09～0-10 座長：谷内 一彦
11:00		10:40～11:40	一般演題5 免疫・受容体 0-11～0-13 座長：西堀 正洋
12:00	11:40～ 受付開始 11:50～12:45 幹事会	11:50～12:10	総会
13:00	11:50～ 開会のあいさつ 13:00～14:20 Young Investigator Session Y-01～Y-04		
14:00	発表された演者の先生は、次の演者の発表の座長をお願いします。		
15:00	14:30～15:30 一般演題1 感染・癌 0-01～0-03 座長：前山 一隆		
16:00	15:40～16:40 一般演題2 循環・マスト細胞 0-04～0-06 座長：樋口 宗史		
17:00	16:50～17:50 特別講演 マスト細胞の成熟と機能発現 座長：水口 博之 講師：田中 智之		
18:00	18:00～20:00 懇親会 (会場：2階 さつき)		
19:00			
20:00			

プログラム

10月10日(金)

11:40 受付開始

12:50 開会のあいさつ 代表幹事 竹村 基彦(兵庫医科大学薬理学教室)

Young Investigator Session

13:00~13:20 **Y-01** Isolation of a novel anti-allergic compound from *Tephrosia purpurea* and chemical synthesis of the compound

○Manik Shill¹⁾、水口 博之¹⁾、根本 尚夫²⁾、福井 裕行³⁾

- 1) 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、
- 2) 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 機能分子合成薬学分野、
- 3) 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 分子難治性疾患学分野

13:20~13:40 **Y-02** マウスにおける低親和性トランスポーターの輸送能解析

○三浦 大和、吉川 雄朗、長沼 史登、中村 正帆、飯田 智光、
モフセン アタイエブ、谷内 一彦

東北大学大学院 医学系研究科 機能薬理学分野

13:40~14:00 **Y-03** 血管内皮細胞の組織因子発現に対するヒスタミンの影響

○柳瀬 雄輝、森桶 聡、岩本 和真、平郡 隆明、内田 一恵、秀 道広

広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 皮膚科学

14:00~14:20 **Y-04** Histamine N-methyl transferase ノックアウトマウスの解析

○長沼 史登、吉川 雄朗、三浦 大和、中村 正帆、谷内 一彦

東北大学大学院 医学系研究科 機能薬理学分野

一般演題1 感染・癌

座長：前山 一隆(愛媛大・医・薬理)

14:30~14:50 **O-01** ヒスタミン H₃ 受容体アンタゴニストを基盤とした
乳がん細胞増殖抑制物質の合成研究

○米山 弘樹、上村 健司、田中 智、宇佐美 吉英、坂口 実、高岡 昌徳、
春沢 信哉

大阪薬科大学 薬学部

14:50~15:10 **O-02** Effectiveness of Pharmacologically Induced Histamine Release in
The Treatment of Feline Rhinotracheitis (Feline Herpes Virus)

○Sergio de la Torre¹⁾, Gabriel de Erausquin²⁾

1) Veterinaria de la Torre, 2) Morsani College of Medicine, University of South Florida

15:10～15:30 **O-03** Effectiveness of pharmacologically induced histamine release in the treatment of common diseases in dogs

○Sergio de la Torre¹⁾, Gabriel de Erausquin²⁾

1) Veterinaria de la Torre, 2) Morsani College of Medicine, University of South Florida

一般演題2 循環・マスト細胞

座長：樋口 宗史(新潟大院・医歯・薬理)

15:40～16:00 **O-04** 血管平滑筋弛緩反応に対するヒスタミン H₂ 受容体の定量的関与

○梅原 隼人、坂井 康祐、樋口 宗史

新潟大学大学院 医歯・分子細胞医学・薬理学

16:00～16:20 **O-05** オオケビラゴケから抽出した各種ビベンジル化合物のヒスタミン遊離抑制効果について

○福石 信之¹⁾、仲原 大介¹⁾、青野 左知子²⁾、長島 史裕²⁾、浅川 義範²⁾、赤木 正明¹⁾

1) 徳島文理大学 薬学部 薬理学教室、2) 徳島文理大学 薬学部 薬化学教室

16:20～16:40 **O-06** 巨大顆粒を有するマスト細胞の形態及び機能解析
—Chediak-higashi 症候群モデル動物(ベージュマウス)を用いて—

○清井 武志¹⁾²⁾、劉 爽¹⁾、前山 一隆¹⁾

1) 愛媛大学 医学系研究科 器官形態領域 薬理学講座、

2) 愛媛大学 総合科学研究支援センター 生物機能解析分野

特別講演

座長：水口 博之(徳島大院・ヘルスバイオサイエンス・分子情報薬理)

16:50～17:50 **SL**
マスト細胞の成熟と機能発現

田中 智之

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科

懇親会 18:00～20:00

8:30 受付開始

一般演題3 神経(1)

座長：北中 純一(兵庫医大・薬理)

9:00~9:20 **O-07** 飢餓における H1 受容体を介した視床下部ヒスタミン機能○魏 会興¹⁾²⁾、千葉 政一¹⁾、青佐 泰志¹⁾²⁾、森脇 千夏¹⁾²⁾³⁾、伊奈 啓輔¹⁾、
正木 孝幸²⁾、後藤 孔郎²⁾、加隈 哲也²⁾、柴田 洋孝²⁾、藤倉 義久¹⁾1)大分大学 医学部 分子解剖学、2)大分大学 医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科、
3)中村学園大学短期大学部 栄養学科9:20~9:40 **O-08** 低ヒスチジン食によりマウス脳内ヒスタミン含量が減少し、不安様行動が惹起される○吉川 雄朗¹⁾、中村 正帆¹⁾、柴草 哲朗²⁾、杉田 麻友²⁾、長沼 史登¹⁾、
飯田 智光¹⁾、三浦 大和¹⁾、モフセン アタイエブ¹⁾、原田 龍一¹⁾、
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)味の素株式会社

一般演題4 神経(2)

座長：谷内 一彦(東北大院・医・機能薬理)

9:50~10:10 **O-09** 覚せい剤誘発常同行動および報酬効果に対する HMT 阻害薬の作用○北中 順恵¹⁾、北中 純一¹⁾、田中 康一²⁾、西山 信好²⁾、立田 知大³⁾、
守田 嘉男⁴⁾、竹村 基彦¹⁾1)兵庫医科大学 薬理学講座、2)兵庫医療大学 薬学部 医療薬学科 薬理学分野、
3)古橋会揖保川病院、4)梅花女子大学 看護学部10:10~10:30 **O-10** メタンフェタミン誘発常同噛み行動に対するアグマチンの抑制効果と視床下部ヒスタミン含量変化○北中 純一¹⁾、北中 順恵¹⁾、田中 康一²⁾、Hall, F. Scott³⁾、Uhl, George R.³⁾、
西山 信好²⁾、竹村 基彦¹⁾1)兵庫医科大学 薬理学講座、2)兵庫医療大学 薬学部 医療薬学科 薬理学分野、
3)NIDA-IRP, NIH

一般演題5 免疫・受容体

座長：西堀 正洋(岡山大院・医歯薬・生体薬物制御)

- 10:40～11:00 **O-11** ヒスタミンのマウス慢性アレルギー性接触皮膚炎における
TGF- β を介した regulatory T 細胞の抑制について
○清家 正博¹⁾、萩原 民雄¹⁾、佐藤 睦²⁾、大津 浩²⁾
1) 相模女子大学 短期大学部 食物栄養学科、
2) 東北大学大学院工学研究科 量子エネルギー工学専攻 応用量子医工学研究分野
- 11:00～11:20 **O-12** ヒト・ヒスタミン H₁ 受容体に対する抗ヒスタミン薬の熱力学的駆動力と
その制御機構
○植沢 芳広¹⁾、菅原 健太²⁾、福井 裕行³⁾、菱沼 滋²⁾、庄司 優²⁾
1) 明治薬科大学 臨床薬理学教室、2) 明治薬科大学 薬効学、3) 徳島大学大学院 HBS 研究部
- 11:20～11:40 **O-13** マウス腹膜擦過性肥厚のヒスタミン H₁ 作用による抑制
○足立 尚登¹⁾、劉 克約²⁾、西堀 正洋²⁾
1) 馬淵診療所、2) 岡山大学医学部 薬理学

総 会 11:50～12:10

Young Investigator Session

Y-01 Isolation of a novel anti-allergic compound from *Tephrosia purpurea* and chemical synthesis of the compound

○Manik Shill¹⁾, 水口 博之¹⁾、根本 尚夫²⁾、福井 裕行³⁾

1) 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

2) 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 機能分子合成薬学分野

3) 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 分子難治性疾患学分野

Background: In the Ayurvedic system of medicine, *Tephrosia purpurea* (TP) has been used to cure allergy and inflammatory conditions. Histamine is a key biological molecule responsible for allergy and acts through histamine H₁ receptor (H1R). Our recent studies have demonstrated that the level of H1R gene expression is firmly associated with the severity of allergic symptoms and compounds that suppress H1R gene up-regulation alleviate allergic symptoms.

Methods: As a part of our ongoing search for potent anti-allergic compound from Ayurvedic system of medicine, the methanolic extract of TP (METP) was investigated in an activity guided isolation techniques to suppress PMA induced H1R gene expression on HeLa cell. Again, chemical synthesis was attempted on the basis of synthetic ideology.

Results: METP showed very potent dose dependent activity. After partitioned with different solvent system Ethyl acetate, 90% Methanol and Chloroform fractions showed dose dependent activity. Further elution of the chloroform fraction over silica gel afforded 24 pooled fractions. Among the fractions, Fraction-9 showed highest activity, so further purification by HPLC provided **novel compound-1** which showed dose dependent activity. Synthesis of the desired and its analog was accomplished by cyclization with Amberlyst 15 and subsequent methylation followed by aminolysis. In case of desired compound, without methylation it did not show any activity. But in case of isomer, methylated and non-methylated both compounds suppress H1R mRNA.

Conclusion: Synthesized compounds seemed be a good alternative in the treatment of allergic diseases in future.

Y-04 Histamine *N*-methyl transferase ノックアウトマウスの解析

○長沼 史登、吉川 雄朗、三浦 大和、中村 正帆、谷内 一彦
東北大学大学院 医学系研究科 機能薬理学分野

【背景】 ヒスタミンは、中枢神経系で神経伝達物質として働き、様々な生理作用および病態に関与している。セロトニンなど他のモノアミン系の神経伝達物質は、不活化酵素やトランスポーターを介したクリアランス機構が明らかにされ、それを標的とした創薬研究が進んでいる。しかしながら、ヒスタミンに関しては、そのクリアランス機構に関して未だ不明な点が多い。これまで我々は、ヒスタミンクリアランス機構について研究を行い、Histamine *N*-methyl transferase (HNMT) が脳内ヒスタミンクリアランスに中心的役割を果たしている可能性を *in vitro* の系で明らかにした (Glia. 2013)。しかしながら、*in vivo* による検討は十分にされておらず、生体における HNMT の機能は未だ多くが不明なままであった。そのため本研究では、HNMT のノックアウトマウス (KO) の解析を行い、生体における HNMT の重要性をより詳細に明らかにしたいと考えた。

【方法】 本研究で使用する KO について、RT-PCR 法、Western blot 法にて、HNMT の発現を検討し、脳ホモジネートサンプルを用いて、HNMT の酵素活性についても検討した。次に、*in vivo* マイクロダイアリシス法や、HPLC を用いて、脳組織中のヒスタミンおよび、その代謝物である 1-methyl histamine の量を測定し、KO と野生型マウス (WT) での比較検討を行った。さらに、自発運動量、不安様行動、記憶等について行動実験を行い、表現型の解析をおこなった。

【結果】 まず、RT-PCR、Western blot 法により、KO では HNMT が完全に欠損していることを確認した。さらに、KO では酵素活性が WT に比べ、著しく低下していることも確認した。生殖能、体重、摂食量について KO と WT との間で大きな差は認められなかった。次に、WT、KO の脳組織中のヒスタミン量および、1-methyl histamine 量を HPLC にて測定した。その結果、脳組織中のヒスタミン量は、WT に比べ、KO で 6 倍以上に増加し、1-methyl histamine 量は、KO で検出感度以下であった。また、*in vivo* マイクロダイアリシス法にてマウス視床下部における細胞外ヒスタミン量を測定した結果、WT よりも KO で増加していた。以上のことから、HNMT は、脳内におけるヒスタミン濃度調節に極めて重要な役割を果たしていることが明らかになった。

次に、行動解析を行ったところ、新奇環境下 (Open field test) および、ホームケージにおける自発運動量が KO において優位に低下することが明らかとなった。しかしながら、明暗試験箱、高架式十字迷路、高架式 0 字迷路で見られる不安様行動や、受動的回避試験、Y 字迷路を用いた記憶については、両群間で優位な差は認められなかった。これらの結果から、HNMT はヒスタミンクリアランスに重要な役割を果たすだけでなく、マウスの自発運動量に影響を与えることが明らかとなった。

一般演題

O-01 ヒスタミン H₃ 受容体アンタゴニストを基盤とした 乳がん細胞増殖抑制物質の合成研究

○米山 弘樹、上村 健司、田中 智、宇佐美 吉英、坂口 実、高岡 昌徳、
春沢 信哉

大阪薬科大学 薬学部

【目的】我々は、昨年の本会で *S*-アルキル-*N*-アルキルイソチオウレア構造を持つ OUP 化合物がヒト-ヒスタミン H₃ 受容体 (hH₃R) に対して強力なアンタゴニスト活性を示すことを報告した。中でも、OUP-186 は、相同性の高いヒスタミン H₄ 受容体 (H₄R) に作用を示さない受容体サブタイプ選択性と、ラット H₃R に対して不活性となる種選択性を示した¹⁾。

一方で、近年、腫瘍悪性部分においてヒスタミン含量が高いことに加え、ヒスタミン受容体が多く発現していること、さらに、ヒスタミン受容体サブタイプのうち H₃R が、乳がん細胞の増殖に関与していることなどが報告されている。しかし、H₃R リガンドから抗がん剤開発への創薬研究は今まで行われていなかった。そこで、OUP-186 およびその誘導体を用いて、培養ヒト乳がん細胞株 MDA-MB-231 に対する影響を調べることで、OUP 化合物のヒト乳がん細胞増殖抑制作用について調べた。

【方法】最初に、以前の OUP 化合物の合成法²⁾は、いくつか問題点があったため合成法の改善を行い、効率的な OUP 化合物の合成を行った。

次に、RT-PCR 法及び Western Blot 法により、乳がん細胞株に H₃R/H₄R が発現していることを調べた後、H₃R アゴニストである RAMH、H₃R アンタゴニスト /H₄R アゴニストであるクロベンプロピットなどの既存の H₃R/H₄R リガンドを対照薬として用い、OUP-186 およびその誘導体の乳がん細胞増殖に対する影響を調べた。評価法は WST-1 法を用いた。

【結果】乳がん細胞株 MDA-MB-231 の増殖に対して、RAMH は影響を及ぼさなかったが、クロベンプロピットは、増殖抑制作用を示し、培養 48 時間後における 50% 増殖抑制濃度 (IC₅₀) は 50 μM 程度であった。一方、OUP-186 の増殖抑制作用はクロベンプロピットよりも強く (IC₅₀ = ~10 μM)、さらに、疎水性の高い CF₃ 基を持つ誘導体の OUP-188 は、最も強い増殖抑制作用 (IC₅₀ = ~5 μM) がみられた。

【結論】OUP-186、188 などのいくつかの OUP 化合物は、培養ヒト乳がん細胞に対して明瞭な増殖抑制作用を示した。

【参考文献】

- 1) S. Harusawa, *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **23**, 6415 (2013).
- 2) H. Yoneyama, *et al.*, *J. Org. Chem.*, **74**, 2350 (2009).

O-04 血管平滑筋弛緩反応に対するヒスタミン H₂ 受容体の定量的関与

○梅原 隼人、坂井 康祐、樋口 宗史

新潟大学大学院 医歯・分子細胞医学・薬理学

【目的】末梢の histamine は主にアレルギー、免疫反応や胃酸分泌の調節に関与するが、血管系への作用も重要である。我々は、ラット静脈系においては主にヒスタミン H₂ 受容体 (H₂R) を介する弛緩反応が起こることを報告した。histamine による最大弛緩反応は静脈の各部位において異なった。このラット静脈系におけるヒスタミン反応性の違いが、静脈各部位における H₂R 遺伝子発現量の差によるのではないかと考えた。本研究では、ラット静脈系における H₂R アゴニストによる最大弛緩反応の大きさと H₂R 遺伝子発現量との相関性を調べた。

【方法】10-11 週齢の雄性 Wistar/ST rat より総頸静脈、上腕静脈、腹部下大静脈、大腿静脈、尾静脈を摘出し、以下の実験を行った；(1) 静脈のリング標本を作製し、histamine 及び dimaprit による最大弛緩反応を調べた。(2) 静脈各部位における H₂R 遺伝子発現量をリアルタイム RT-PCR 法を用いて定量した。(1)(2)を比較し、両者の相関性を調べた。また、静脈においては作用の強くないヒスタミン H₁ 受容体 (H₁R) 遺伝子発現量も定量し、H₂R 遺伝子発現量と比較した。

【結果】リング標本を用いた実験から、histamine による静脈弛緩反応 (pD₂ 4.7 ± 0.1- 4.9 ± 0.1) の大きさは総頸静脈 (81.9 ± 5.9%)、大腿静脈 (78.3 ± 2.3%) で大きく、腹部下大静脈 (56.7 ± 3.0%) がそれに次ぎ、上腕静脈 (42.4 ± 3.1%)、尾静脈 (29.2 ± 2.2%) では比較的小さかった。また dimaprit を用いた実験でも同様の静脈弛緩反応パターンが見られた。次にラット静脈各部位での H₂R 遺伝子発現を調べたところ、histamine による静脈弛緩反応の大きさとヒスタミン H₂R 遺伝子発現量とが概ね相関することが明らかとなった。静脈系においては H₁R に対して H₂R 遺伝子のコピー数が3-8.6倍であった。以上より、ラット静脈において主に H₂R を介する弛緩反応が起こり、弛緩反応の大きさは各部位における遺伝子発現量に依存することが示唆された。

【考察】本研究から、ラット静脈系における H₂R を介する弛緩反応の大きさと、H₂R 遺伝子発現量とが相関することが明らかとなった。またラット静脈系においては H₂R 遺伝子が H₁R 遺伝子よりも数倍多く発現していることがわかった。我々はラットの動静脈平滑筋において、H₁R を介する収縮反応が起こり、血管の各部位における H₁R 遺伝子の発現量が収縮反応の大きさと対応することを報告している (Piao et al. (2007)、Vascular Pharmacol. 46 : 260-270)。高濃度カリウム溶液及び TxA₂ による収縮高を基準とした場合、静脈における H₁R を介する収縮反応は H₂R を介する弛緩反応よりも小さい。このことの一つの原因は H₁R の発現量の少なさに依っていた。これらことから、histamine による血管平滑筋収縮弛緩反応の大きさは各臓器における主要なヒスタミン受容体サブタイプの発現量に依存することが明らかとなった。

O-06

巨大顆粒を有するマスト細胞の形態及び機能解析
—Chediak-higashi 症候群モデル動物 (ベージュマウス) を用いて—

○清井 武志¹⁾²⁾、劉 爽¹⁾、前山 一隆¹⁾

1) 愛媛大学 医学系研究科 器官形態領域 薬理学講座

2) 愛媛大学 総合科学研究支援センター 生物機能解析分野

【目的】NK 細胞の機能低下モデルとして知られるベージュマウスは、CHS/LIST 遺伝子に突然変異を認め、細胞中の巨大化した分泌顆粒やライソゾームを特徴とするヒト Chediak-higashi 症候群 (CHS) のモデル動物である。ベージュマウスのマスト細胞に関する研究については、巨大顆粒をマーカーとしてマスト細胞が骨髄由来前駆細胞より分化することを証明した報告 (北村ら 1977) が著明である。これは同系野生型マウスにベージュマウス由来の骨髄細胞を移植することで、皮膚組織中に巨大顆粒を有するマスト細胞が出現したことを根拠としている。このようにベージュマウスは NK 細胞機能低下モデル、ならびに CHS 動物モデルとして病態解析に用いられるだけではなく、巨大顆粒をマーカーとした細胞移植に関する研究においても有効なツールとなり得る。一方、ベージュマウスにおけるマスト細胞の機能解析に関する報告が乏しいことから、本研究では巨大顆粒を有するマスト細胞の開口分泌過程に着目し、ヒスタミン含量とヒスタミン遊離率を測定し、さらに脱顆粒反応時の形態変化について詳細な検討を行った。

【方法】動物はベージュマウス (C57BL/6-*bg/bg*) とその野生型 (C57BL/6-*+/+*) およびヘテロ型 (C57BL/6-*bg/+*) を用いた。

- (1) 組織学的解析：皮膚 (耳) 組織を 1 cm に切り出しパラフィン切片を作製し、トルイジンブルー染色を行った後、光学顕微鏡下にて結合組織型マスト細胞数を計測した。走査型電子顕微鏡 (SEM) により、腹腔マスト細胞の開口分泌過程時の形態変化を調べた。大腿骨より骨髄細胞を採取後、IL-3 (5 ng/ml) 存在下で骨髄由来培養マスト細胞 (BMMC) を作製し、その形態変化をアルシアンブルー染色により検討した。
- (2) ヒスタミン含量並びにヒスタミン遊離率の測定：皮膚 (耳、背) 組織中のヒスタミン含量と Compound 48/80 (1, 10, 100 $\mu\text{g/ml}$) 刺激により生じる腹腔マスト細胞からのヒスタミン遊離率を HPLC-蛍光法を用いて測定した。培養 BMMC を用いてヒスタミン含量の経時変化と培養 28 日目の抗原刺激 DNP-BSA (0.2, 2, 20 ng/ml) によるヒスタミン遊離率を計測した。

【成績】

- (1) 組織学的解析では皮膚組織において *bg/bg* マウスでは巨大顆粒を有するマスト細胞を認めたが、マスト細胞数は各系統間で差を認めなかった。SEM を用いて Compound 48/80 刺激後、*bg/bg* マウスの腹腔マスト細胞からの巨大顆粒の放出を確認した。IL-3 存在下で長期培養を行った *bg/bg* マウス由来 BMMC 中に巨大顆粒の存在を認めた。
- (2) 皮膚組織ならびに BMMC のヒスタミン含量は *bg/bg* マウスでは野生型ならびにヘテロ型と比べて低値を示した。
- (3) 腹腔マスト細胞ならびに BMMC からのヒスタミン遊離試験では、両者ともに *bg/bg* マウスで有意に増加した。

【結論】以上の結果より *bg/bg* マウスにおいて結合組織型ならびに粘膜型マスト細胞の両者に巨大顆粒を認め、野生型ならびにヘテロ型と比べてヒスタミン含量は低値を示すが、ヒスタミン遊離率は高値を示すことが明らかとなった。またヘテロ型のマスト細胞は、形態および生理機能的に野生型と極めて近い性質を示すことが明らかとなった。

O-07 飢餓における H1 受容体を介した視床下部ヒスタミン機能

○魏 会興¹⁾²⁾、千葉 政一¹⁾、青佐 泰志¹⁾²⁾、森脇 千夏¹⁾²⁾³⁾、伊奈 啓輔¹⁾、
正木 孝幸²⁾、後藤 孔郎²⁾、加隈 哲也²⁾、柴田 洋孝²⁾、藤倉 義久¹⁾

1)大分大学 医学部 分子解剖学

2)大分大学 医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科

3)中村学園大学短期大学部 栄養学科

【目的】 飢餓は視床下部において AMPK を介して NPY 機構と神経ヒスタミン (HA) 機構を同時に活性化する。一方で、中枢性に NPY または HA をそれぞれ単独で投与すると、前者は褐色脂肪組織 (BAT) を支配する交感神経活動性を有意に減少させ、後者はこれを有意に増加させる。前者は視床下部室傍核：PVN を起始核とした機構 (Cassaglia PA., et., al. J Physiol. 2014) が、後者は視床下部背内側核：DMH を起始核とした機構 (Cao WH., et., al. Neuropharmacology. 2006) が、それぞれ関与する。一方で、NPY を中枢性に投与してもげっ歯類視床下部 HA 代謝回転は変化しないことを既に我々は報告している (Itateyama E., et., al. Exp Biol Med. 2003)。このように飢餓は視床下部の NPY と HA を同時に活性化するが、その相反する中枢性の機構連関については不明な点が多い。本研究ではこれらの機能連関に焦点をあて、マウスに飢餓負荷および中枢性操作を行い、H1 受容体の有無による応答の差異について比較検討した。

【方法】 C57BL6 雄性 10 週令 (wild) マウスおよび同系統ヒスタミン H1 受容体欠損 (HIKO) マウスを用い、両者に 12 時間の飢餓を負荷し、糖代謝、体温調節および肩甲骨間 BAT 脱共役タンパク質 1 (UCP1) 発現量について解析した。また、中枢性にヒスタミン合成酵素 HDC の自殺的阻害剤である α FMH を投与し飢餓負荷への応答を同様に解析した。

【成績】 12 時間の飢餓負荷により、wild マウスの体温および肩甲骨間 BAT-UCP1 タンパク発現量に有意な変化は認められなかったが、HIKO マウスの体温および肩甲骨間 BAT-UCP1 タンパク発現量に対照群と比較して有意な低下 (-8% および -36%) が認められた。同様の応答が 12 時間の飢餓負荷し α FMH を中枢性投与した wild マウスでも確認された。

【結論】 飢餓時に駆動される中枢性 HA 機構は中枢性 NPY 機構とは独立して、体温維持に促進性に関与する可能性が示唆された。

O-08 低ヒスチジン食によりマウス脳内ヒスタミン含量が減少し、不安様行動が惹起される

○吉川 雄朗¹⁾、中村 正帆¹⁾、柴草 哲朗²⁾、杉田 麻友²⁾、長沼 史登¹⁾、
飯田 智光¹⁾、三浦 大和¹⁾、モフセン アタイエブ¹⁾、原田 龍一¹⁾、
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)味の素株式会社

【背景】 ヒスチジンは栄養学的必須アミノ酸の一つであり、蛋白質の構成因子として極めて重要である。またヒスチジンはヒスタミンの前駆体としても重要な役割を担っている。中枢神経系に存在するヒスタミンは、ヒスタミン神経に発現しているヒスチジン脱炭酸酵素によりヒスチジンから合成される。従って、食事から十分量のヒスチジンを摂取することは神経ヒスタミン系の維持のため、大切であると考えられるが、その重要性については検証されていなかった。

【方法】 本研究では、コントロール食として AIN-93G (食餌 1 kg 中ヒスチジン 5.08 g) と AIN-93G に含まれるヒスチジンを 25% に減少させた低ヒスチジン食 (low histidine diet, LHD) (食餌 1 kg 中ヒスチジン 1.28 g) とを準備した。8 週齢の C57BL/6 雄性マウスにコントロール食と LHD を 2 週間与えた後、HPLC による脳内ヒスタミン含量測定、in vivo microdialysis による細胞外ヒスタミン量測定、各種行動実験、real-time RT-PCR を行い、LHD の効果を検討した。

【結果】 大脳皮質および視床下部のヒスタミン含量はコントロール群と比較し、LHD 群で 2/3 程度まで減少していた。しかし、セロトニンやドパミンなどのモノアミンやその代謝産物については両群間で有意な差は認められなかった。in vivo microdialysis による視床下部での細胞外ヒスタミン量測定においては、LHD 群で遊離ヒスタミン量が 6 割程度まで減少していた。オープンフィールドテストでは LHD 群で中央滞在時間が半分程度に減少しており、また明暗箱試験においても明箱滞在時間が有意に減少していたことから、LHD 群で不安様行動が強いことが考えられた。しかしながら、ホームケージにおける自発行動量や記憶能、社会性行動については有意差が認められなかった。また real-time RT-PCR により、ヒスタミンクリアランスに関与する histamine N-methyltransferase などの遺伝子発現量が、大脳皮質において有意に低下していることも明らかとなった。以上のことから、LHD により脳内ヒスタミン量が減少し、不安様行動が惹起されることが明らかとなった。

O-09 覚せい剤誘発常同行動および報酬効果に対する HMT 阻害薬の作用

○北中 順恵¹⁾、北中 純一¹⁾、田中 康一²⁾、西山 信好²⁾、立田 知大³⁾、
守田 嘉男⁴⁾、竹村 基彦¹⁾

1) 兵庫医科大学 薬理学講座、2) 兵庫医療大学 薬学部 医療薬学科 薬理学分野
3) 古橋会損保川病院、4) 梅花女子大学 看護学部

【目的】メタンフェタミン(METH)をはじめとする精神刺激薬による異常行動には、中脳辺縁系経路をはじめとするドーパミン神経伝達の変化が重要である。低濃度のMETHにより報酬効果が発現し、高濃度のMETHにより過運動や常同行動、自傷行動が発現することがラットやマウスの実験で知られている。これらは精神刺激薬によるヒトの異常行動発現メカニズムを研究する動物モデルとして用いられる。連続的なMETH投与による研究をデザインした場合、投与間隔や回数によりMETHによるドーパミン遊離作用が感作を起こし行動感作が発現すると、報酬効果に対する薬物の効果が評価しづらくなり、報酬効果と異常行動との関連が不明確になる。本発表では、マウスを用いて単回投与によるMETHが誘発する報酬効果や常同行動に対するヒスタミン*N*-メチル基転移酵素(HMT)阻害薬の効果を検討した。

【方法】実験は兵庫医科大学動物実験委員会の審査を経て実施承認を受けた。HMT阻害薬メトプリン、グラクソ・スミスクラインより供与を受けた。ICR系雄性マウス(10-12週齢、日本エスエルシー)を一週間以上飼養室で飼育した後実験に供した。常同行動の評価(反復かぎ行動、噛み行動、首振り、旋回を常同行動)、運動量測定(室町機械製 Animex Auto MK-110)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC-蛍光検出法)はすべて既報¹⁾に従って実施した。場所嗜好性試験(CPP)は既報²⁾を改変して実施した。全ての実験においてマウスは一度のみ測定機器に暴露した。メトプリン前投与は1時間とし、METH投与後1時間の行動を観察した。ヒスタミンと代謝物(tele-メチルヒスタミン)含量はHPLC-蛍光検出法で定量した。

【結果】

- (1) 10mg/kgメトプリンを単回投与すると1時間後にヒスタミンとtele-メチルヒスタミン含量はマウス視床下部において有意に上昇した。
- (2) 0.5mg/kgのMETHを単回投与すると有意なCPP scoreの上昇が認められた。10mg/kgメトプリンの前投与はCPP score上昇に影響しなかった。
- (3) 10mg/kgのMETHを単回投与後1時間以内で認められたマウスの常同行動パターンは、噛み行動が優勢(86.0%)だった。
- (4) メトプリン(2, 10, 20mg/kg)は用量依存的に10mg/kg METHによる噛み行動を減少させた。

【考察】高濃度のMETHによる常同行動は、メトプリン投与によるヒスタミン含量増加を介した脳ヒスタミン神経系の変化により常同噛み行動の減少を引き起こすことが示唆された。一方、脳ヒスタミン神経系の変化は、報酬効果獲得機構に影響しないことが考えられた。これらの成績は、METHによる報酬効果と常同行動獲得機構は異なることが想定される。

【文献】

- 1) Kitanaka et al., Neurochem. Res. 36:1824-33 (2011)
- 2) Kitanaka et al., Neurochem. Res. 31:805-813 (2006)

O-10 メタンフェタミン誘発常同噛み行動に対する アグマチンの抑制効果と視床下部ヒスタミン含量変化

○北中 純一¹⁾、北中 順恵¹⁾、田中 康一²⁾、Hall, F. Scott³⁾,
Uhl, George R.³⁾、西山 信好²⁾、竹村 基彦¹⁾

1) 兵庫医科大学 薬理学講座

2) 兵庫医療大学 薬学部 医療薬学科 薬理学分野

3) NIDA-IRP, NIH

【目的】メタンフェタミン(METH)により陽性症状、退薬時に陰性症状が発現することが知られている。陽性症状は幻覚、妄想や過運動、現実的(あるいは非現実的)刺激に対する過剰反応ならびに常同行動が知られる。マウスに高用量(10mg/kg)のMETHを単回投与すると常同行動が発現する。常同行動の発現様式はヒトの場合に類似しており、常同行動を示すマウスは覚せい剤精神病あるいは妄想型統合失調症のモデル動物と考えられている。本発表では、常同行動発現パターンを制御する神経系を調べる目的で、マウスに対してL-アルギニンの脱炭酸生成物であるアグマチンを前投与したのちMETH投与して、常同行動発現パターンと視床下部ヒスタミン含量との関連を調べた。

【方法】実験は兵庫医科大学動物実験委員会の審査を経て実施承認を受けた。ICR系雄性マウス(10-12週齢、日本エスエルシー)を一週間以上飼養室で飼育した後実験に供した。常同行動の評価(反復かぎ行動、噛み行動、首振り、旋回を常同行動)、運動量測定(室町機械製Animex Auto MK-110)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC-蛍光検出法)はすべて既報¹⁾に従って実施した。全ての実験においてマウスは一度のみ測定機器に暴露した。アグマチン前投与は30分とし、METH投与後1時間の行動を観察した。ヒスタミンと代謝物(tele-メチルヒスタミン)含量はHPLC-蛍光検出法で定量した。

【結果】

- (1) 10mg/kgのMETHを投与後1時間以内で認められたマウスの常同行動パターンは、噛み行動が優勢(88.0%)だった。
- (2) アグマチン(5, 15, 30mg/kg)は用量依存的に10mg/kg METHによる噛み行動を減少させた。
- (3) METH投与50分後のマウス視床下部ではヒスタミン含量は有意に増加し、30mg/kgのアグマチンを前投与した場合METHによるヒスタミン含量増加はさらに有意に増加した。tele-メチルヒスタミンはMETH投与で増加傾向(有意ではない)だったがアグマチン前投与の影響は認められなかった。
- (4) アグマチン前投与では視床下部ヒスタミンおよびtele-メチルヒスタミン含量に変化はなかった。

【考察】L-ヒスチジンやHMT阻害薬前投与により視床下部ヒスタミン含量が増加した時METHによる噛み行動は減少することを示してきた^{2,3)}。それらと今回の成績を併せるとMETHによる常同噛み行動のアグマチンによる発生頻度減少には、脳ヒスタミン神経系が関与している可能性を示唆する。

【文献】

- 1) Kitanaka et al., Neurochem. Res. 36: 1824-33 (2011)
- 2) Kitanaka et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 94: 464-70 (2010)
- 3) Kitanaka et al., Neuroscience 147: 765-77 (2007)

O-11

ヒスタミンの Maus 慢性アレルギー性接触皮膚炎における TGF- β を介した regulatory T 細胞の抑制について

○清家 正博¹⁾、萩原 民雄¹⁾、佐藤 睦²⁾、大津 浩²⁾

1) 相模女子大学 短期大学部 食物栄養学科

2) 東北大学大学院工学研究科 量子エネルギー工学専攻 応用量子医工学研究分野

【目的】 Regulatory T 細胞は effector T 細胞を制御して、ハプテンによる惹起で発症する contact hypersensitivity を抑制する。しかし、ハプテンの繰り返し塗布で発症する慢性アレルギー性接触皮膚炎 (CACD) での、regulatory T 細胞の作用は明らかにされていない。我々はヒスタジン脱炭酸酵素 (HDC) を欠如させたマウスを用いた一連の研究 (Arch Dermatol Res 2005、Exp Dermatol 2005、Allergy 2010) から、ヒスタミンが CACD を増悪させることを示してきた。本研究では、CACD における regulatory T 細胞に対するヒスタミンの作用について検討した。

【方法】 HDC (+/+) と HDC (-/-) マウスの皮膚に trinitrochlorobenzene (TNCB) を塗布し、感作が成立する7日後より10日間 TNCB を感作部位に連日塗布して CACD を発症させ、regulatory T 細胞に対するヒスタミンの作用を検討した。そのために、皮膚病理組織のトルイジンブルー染色、Foxp3 および CTLA-4 抗体による免疫組織染色、IL-4、IL-10 および TGF- β 1 量について分析した。さらに、7日後より10日間、TNCB 塗布直前に TGF- β 1 或いは抗 TGF- β 1 抗体を投与して、regulatory T 細胞に対する TGF- β 1 の作用についても検討した。

【結果】 HDC (+/+) マウスは HDC (-/-) マウスに比べ、浸潤しているトルイジンブルー陽性の細胞数と組織中の IL-4 量を増加させた。その際、Foxp3 あるいは CTLA-4 陽性の細胞数と組織中の IL-10 と TGF- β 1 を減少させた。CACD を発症しているマウスに TGF- β 1 を投与すると、Foxp3 あるいは CTLA-4 陽性の細胞数と IL-10 量が増加した。一方、抗 TGF- β 1 抗体を投与すると、逆に Foxp3 あるいは CTLA-4 陽性の細胞数と IL-10 量は減少した。

【考察】 ヒスタミンは regulatory T 細胞と抑制性サイトカインである IL-10 の産生を減少させ、CACD を増悪させていることが示唆された。また、TGF- β 1 量も減少させ、TGF- β 1 と抗 TGF- β 1 抗体投与の実験から、ヒスタミンは TGF- β 1 量の減少を介して regulatory T 細胞を抑制し、マウスの CACD を増悪させることが明らかになった。

0-12 ヒト・ヒスタミン H₁ 受容体に対する抗ヒスタミン薬の熱力学的駆動力とその制御機構

○植沢 芳広¹⁾、菅原 健太²⁾、福井 裕行³⁾、菱沼 滋²⁾、庄司 優²⁾

1) 明治薬科大学 臨床薬剤学教室

2) 明治薬科大学 薬効学

3) 徳島大学大学院 HBS 研究部

【背景及び目的】 一般に、第二世代(非鎮静性)抗ヒスタミン薬は、第一世代(鎮静性)抗ヒスタミン薬に比べて親水性が高く、H₁受容体選択性も改善されている。また、ヒト・ヒスタミン H₁受容体の結晶構造を元にした Docking simulation において、第一世代抗ヒスタミン薬と第二世代抗ヒスタミン薬とでは、H₁受容体上の結合部位が異なることが示唆されている(Shimamura et al., Nature 2011; 475: 65-70)。そこで、本研究では、ヒト・ヒスタミン H₁受容体に対する第一世代及び第二世代抗ヒスタミン薬の熱力学的駆動力の相違を明らかにするとともに、薬物構造と熱力学的駆動力との関連を明らかにする。

【方法】

- (1) 熱力学的駆動力の解析：ヒト・ヒスタミン H₁受容体を強制発現させた CHO 細胞から膜標本作製し、[³H]メピラミンを用いた受容体結合実験を行うことにより、4°C～37°Cにおける各種抗ヒスタミン薬の解離定数 K_i 値を求めた。次に、Gibbs 及び van't Hoff の式から、各抗ヒスタミン薬の熱力学的駆動力(ΔH° 及び -TΔS°)を算出した。
- (2) 定量的構造活性相関の解析：各抗ヒスタミン薬の最適化3次元化学構造を用い、物理化学的、構造的、量子化学的特徴量を計算機化学的手法により取得した。次に、これらの特徴量に基づき、ΔH° 及び -TΔS° に対する部分的最小二乗法(PLS)回帰モデルを構築した。この時、特徴量の選択及び PLS 主成分数を最適化するために、leave-one-out 交差検証法における決定係数(Q²)を淘汰圧とした遺伝的アルゴリズムを採用した。

【結果及び考察】 第一世代抗ヒスタミン薬に比べて、第二世代抗ヒスタミン薬では、エンタルピー(ΔH°)駆動性の低下とエントロピー駆動性(-TΔS°)の上昇が認められた。一般に、エンタルピー(ΔH°)は静電的相互作用の指標、エントロピー(-TΔS°)は疎水性相互作用の指標とされることから、第二世代抗ヒスタミン薬と H₁受容体との結合には、薬物分子の親水性の上昇とは相反して、疎水性相互作用がより重要であることが明らかとなった。また、定量的構造活性相関解析から、薬物分子の「総結合次数」、「最大静電ポテンシャル」、「水接触面積」、「水素結合供与基数」、「楕円率」など、薬物分子のサイズ・形状に関連する特徴量が、抗ヒスタミン薬の熱力学的駆動力の変動(エンタルピー・エントロピー代償現象)に関与することが明らかとなった。さらに、これらのパラメーターを用い、抗ヒスタミン薬の熱力学的駆動力に関して、高い予測性を有するモデル式を構築することに成功した。

【結語】 本研究は、ヒト・ヒスタミン H₁受容体に対する抗ヒスタミン薬の熱力学的駆動力とその制御機構を初めて明らかにした。本研究が、H₁受容体と薬物との相互作用に関するさらなる理解に貢献するとともに、新規抗ヒスタミン薬の創製にも寄与することを期待したい。

0-13 マウス腹膜擦過性肥厚のヒスタミン H1 作用による抑制

○足立 尚登¹⁾、劉 克約²⁾、西堀 正洋²⁾

1)馬淵診療所、2)岡山大学医学部 薬理学

【目的】 末期腎不全に対する腎代替療法は、血液透析、腹膜透析、腎移植の3つである。腹膜透析は患者の日常生活に対する制限が少なく循環動態に負担をかけない方法であるが、感染や腹膜使用による透析効率の低下により数年で血液透析に移行するのが現状である。さらに、腹膜透析の合併症である被嚢性腹膜硬化症は、イレウスや腸管壊死の原因となる。これら合併症の要因として、高張ブドウ糖液による腹膜損傷、糖化終末産物により生じる炎症細胞浸潤や線維芽細胞増殖が考えられる。ヒスタミンは炎症反応や免疫応答に深く関与するので、マウス腹膜擦過モデルを用いて腹膜肥厚に対するヒスタミン腹腔内投与の効果を検討した。

【方法】

《実験1》 C57BL/6J 雄性マウス (25 g) をイソフルランと亜酸化窒素で麻酔し、腹部を正中切開した。注射針のキャップの開放端で右側の壁側腹膜を1分間かけて90回、擦過した。閉腹後から生食 (0.5 mL) またはヒスタミン (0.1 mmol/L, 0.5 mL または 1.0 mmol/L, 0.5 mL) を12時間毎に計14回、腹腔内投与した。7日後、左右の壁側腹膜を剝離固定し、ヘマトキシリンエオジン染色した後、光学顕微鏡で観察し、腹膜の厚さを測定した (各群 n=5)。

《実験2》 ヒスタミン (各回 1.0 mmol/L, 0.5 mL) 投与マウスに対する H1 拮抗薬であるプロメタジン (各回 5 nmol)、H₂ 拮抗薬であるラニチジン (各回 15 nmol)、H₃/H₄ 拮抗薬であるチオペラミド (各回 7.5 nmol) 皮下投与の効果を検討した (各群 n=7)。

【結果】

《実験1》 非擦過側である左壁側腹膜は一層の中皮細胞で構成されており、その厚さは $14 \pm 5 \mu\text{m}$ (平均 \pm 標準偏差) であった。擦過側である右腹膜には白血球浸潤や線維芽細胞増殖がみられ、腹膜の厚さは $205 \pm 81 \mu\text{m}$ であった。ヒスタミン (0.1 mmol/L) 腹腔内投与は、左右どちらの腹膜の厚さにも影響をおよぼさなかったが、ヒスタミン (1.0 mmol/L) 投与群では肥厚した右腹膜の厚さが生食投与群の 36% になった ($p < 0.01$)。

《実験2》 実験1と同様に、擦過により肥厚した右腹膜の厚さがヒスタミン 1.0 mmol/L 投与で 43% に減少した ($p < 0.05$)。このヒスタミンによる改善効果はプロメタジン投与により拮抗され、腹膜の厚さは生食投与群の 86% になった ($p < 0.05$)。ラニチジンやチオペラミドはヒスタミンの効果に対し明らかな影響はおよぼさなかった。どの薬物も左腹膜の厚さには変化を示さなかった。

【考察】 ヒスタミンを間歇的に腹腔内に投与することで腹膜擦過による腹膜肥厚が抑制された。このヒスタミンの効果はヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬であるプロメタジンにより拮抗された。腹膜擦過による腹膜線維化は長期腹膜透析患者の腹膜組織に類似することから、ヒスタミン関連薬物による腹膜透析患者の腹膜温存が期待される。

特別講演

田中 智之

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科

【背景】マスト細胞は骨髄の造血幹細胞に由来するが、循環血中にはマスト細胞の性質を共有する細胞は存在しないことから、浸潤した組織環境で最終的な成熟、分化を遂げると考えられている。そのため、生体内のマスト細胞はその分布組織により性質が異なるヘテロな集団を形成すると考えられている。北村幸彦博士(大阪大)らの先駆的な研究は、生体内のマスト細胞は粘膜型と組織結合型の二種類に大別されること、またそれらは周辺環境の変化に応じて相互に変換可能であることを明らかにした。近年、様々なマスト細胞欠損マウスが開発され、骨髄由来初代培養マスト細胞との組合せにより、即時型アレルギーに加えて、様々な慢性炎症性疾患においてマスト細胞が重要な機能を担うことが示唆されている。マスト細胞を標的とした治療戦略を考える上では、*in vivo* のモデルのみではなく、モデル培養系の確立が欠かせない。私たちは、生体内のマスト細胞を模倣する成熟マスト細胞モデルを確立し、これを用いることにより、マスト細胞の成熟、およびそれに伴う機能発現のメカニズムを明らかにすることを目標として研究を進めている。

【方法・結果】マウス骨髄細胞を IL-3 存在下、約1ヶ月培養することにより、c-kit、FcεRI をともに発現する均一なマスト細胞集団(BMMC)を得た。これをさらに、幹細胞因子(SCF)存在下、マウス線維芽細胞株 Swiss 3T3 と共培養することにより、組織結合型の成熟マスト細胞(CTMC-like MC)を得た。CTMC-like MC はサフラニン染色陽性で、高い顆粒プロテアーゼ活性、ヒスタミン含量を示し、compound 48/80 や substance P 刺激に対して脱顆粒応答を示した。これらはいずれも皮膚組織に分布する成熟マスト細胞とよく一致する表現型であった。ヒスチジン脱炭酸酵素(HDC)遺伝子欠損マウスでは、組織のマスト細胞の顆粒形成に異常が認められたが、共培養系を用いた解析より、サイトゾルで起こるヒスタミン合成が受容体を介さずに顆粒成熟を促進することが示唆された。また、CTMC-like MC は BMMC と比較して多様な刺激に対して脱顆粒応答を示すが、一方で炎症性サイトカインの産生能は顕著に低下していた。さらに、この共培養系を利用してステロイド性抗炎症薬(dexamethasone)の長期的な作用を検討したところ、抗原刺激に対する影響はないが、IgE 非依存的な脱顆粒応答に対しては強い抑制作用を示すことが明らかとなった。ステロイド性抗炎症薬はヒスタミン合成を強く誘導し、マスト細胞のヒスタミン含量がむしろ増大することが明らかとなった。

【考察】マスト細胞は組織に常在し、様々な刺激に応答して炎症性応答を惹起するという機能を有しており、様々な慢性炎症性疾患の惹起、進展への関与が示唆されている。成熟マスト細胞モデルによる *in vitro* の解析は、新たな炎症性疾患への治療法の開発に寄与することが予想される。また、今回明らかとなったヒスタミンの新たな機能は、マスト細胞の機能制御の標的の一つとして興味深い発見である。

第18回日本ヒスタミン学会 講演要旨集

代表幹事：竹村 基彦（兵庫医科大学薬理学教室）

事務局：兵庫医科大学薬理学教室

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1
TEL：0798-45-6333 FAX：0798-45-6332
E-mail：m-takemu@hyo-med.ac.jp

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18回 日本ヒスタミン学会 事務局

兵庫医科大学薬理学教室

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1

TEL: 0798-45-6333

FAX: 0798-45-6332