鼻粘膜過敏性の成因

—ヒスタミン H_1 レセプター binding assay の結果から—

獨協医科大学耳鼻咽喉科学教室

島 田 均

The factor of hypersensitivity of the human nasal mucosa —receptor binding assay of Histamine H_1 receptors—

Hitoshi Simada, M. D.

Department of Otolaryngology
Dokkyo University School of Medicine

The relationship between histamine H_1 receptors of human nasal mucosa and nasal hypersensitivity was studied. The subjects were 81 patients who underwent surgery of the nasal and paranasal sinuses at our department between September 1988 and June 1990. Specific binding of 3H -pyrilamine by the nasal mucosa was classified into high and low affinity sections to the concentration of the former, and the concentration of the boundary of two sections was around 2nM. The number of histamine H_1 receptors of the nasal allergy group was significantly higher in comparison with the non-allergy group ($p<0.05$). A number of the H_1 receptors showed a tendency for a decline during the season of Japanese cedar pollinosis, in comparison with the remainder of the year. There was also a tendency for decrease in the H_1 receptors with aging, with a significant difference ($p<0.05$) between subjects under 40 years and 41-years-olds and older. No difference was noted between two the sexes. The number of H_1 receptors did not differ at mucosa of the inferior nasal concha, lateral wall of the inferior nasal meatus, and medial nasal meatus ($p>0.05$). The number of H_1 receptors of the maxillary sinus mucosa was significantly less than that the nasal cavity ($p<0.05$).

In each of these comparisons, no significant difference was noted ($p>0.05$) in the dissociation constant (K_d : indicating affinity).

The result of these observation indicated that the number of histamine H_1 receptors is on the decrease with aging and it increase with the development of nasal allergy. The quantity of receptors represents the difference in the threshold for histamine hypersensitivity and constitutes a factor in the development of nasal hypersensitivity.

Key word: ヒスタミン H_1 レセプター, レセプターバインディングアッセイ, 鼻アレルギー, 3H -pyrilamine

I 緒 言

鼻アレルギーの発症因子は、抗原抗体反応の成立と、それに伴うさまざまな鼻粘膜の変化で説明される。ロイコトリエンを含む、いわゆる SRS-A などであえて

遷延化因子と位置づけると、その発症の主役を演じているのはヒスタミンである。鼻アレルギーにおけるヒスタミンの鼻粘膜での態度を①遊離、③受容、の二つに分けて考えると、①は、鼻粘膜表層部好塩基性細胞の数と、ヒスタミンの遊離量、②は、ヒスタミンに対

する鼻粘膜の過敏性があげられ、鼻アレルギー発症と症状の程度に関与する。

このうち、ヒスタミンの遊離に関しては、鼻粘膜上皮層の好塩基性細胞が、非アレルギー群には、ほとんど認められず、鼻アレルギー群に数多く存在すること¹⁾、また、鼻粘膜上皮層のヒスタミン量は、非アレルギー群に比べ、鼻アレルギー群に有意に多いことが確認され²⁾、鼻アレルギーの症状発現に、鼻粘膜の表層における、ヒスタミン含有細胞が、強く関与することが実証されている。

また、ヒスタミンの受容に関しては、ヒスタミンに対する鼻粘膜の過敏性によって知ることができる。即ち、くしゃみ発作などの鼻症状を呈する、ヒスタミンの最大希釈濃度を鼻粘膜過敏性閾値とする方法で測定され、鼻アレルギー群が、非アレルギー群に対して10~100倍(1~2 order)の閾値の低下を示すことや^{1,3,4)}、非アレルギー群においては、加齢とともに、その反応閾値が上昇するとの結果が報告されている⁵⁾。

このヒスタミンに対する、鼻粘膜の反応閾値が、ヒスタミンH₁レセプターの数の変化によるものか、質的な変化によるものか、その他の因子が関与するのは興味深い問題である。

一方、鼻アレルギーの病態を解明する手段として、受容体の面からのアプローチが試みられ、自律神経受容体では、鼻アレルギー群は、非アレルギー群に比べ、アドレナリン作動性 α_1 、 β レセプターが減少し、アセチルコリン性ムスカリニックレセプターが増加することがわかっている⁶⁻¹⁰⁾。

しかし、ヒスタミンH₁レセプターに関しては、鼻アレルギーによる変化は認められないとの報告が主で、モルモット鼻粘膜へのTDI感作による、一過性の増加が報告されているのみである^{7,8,11,12)}。

今回、著者は、鼻、副鼻腔粘膜、主として下鼻甲介粘膜における、ヒスタミンH₁レセプター数をreceptor binding assayを用いて測定し、1)鼻アレルギー群と非アレルギー群、2)スギ花粉症の季節時と非季節時、3)年齢や性による差異の有無、4)鼻、副鼻腔粘膜の部位的差異の有無、などについて調べ、鼻粘膜の過敏性にヒスタミンH₁レセプターが、いかに関与しているか検討したので報告する。

II 対象および方法

1) 対象

1988年9月から、1990年6月までの間に獨協医大耳鼻咽喉科において、鼻、副鼻腔の手術を施行した81例である。うち、非アレルギー群の一部である22例(男17例、女5例、平均年齢35.9歳)は、タンパク膜

表1 実験対象およびその内訳

		予備実験 非アレルギー	レセプター結合実験							
			慢性副鼻腔炎					鼻アレルギー	鼻中隔 彎曲症	計
			下甲介	中鼻道	側壁	上顎洞	全症例			
性	男	17	22	3	6	7	25	10	8	43
	女	5	8	3	2	2	10	5	1	16
年 齢	≤40	13	12	2	4	2	14	11	6	31
	41≤	9	18	4	4	7	21	4	3	28
	平均 (歳)	35.9	44.8	53.3	47.6	47.6	44.0	26.5	37.7	38.6
	計	22	30	6	8	9	35	15	9	59

症例重複あり

細胞膜標本の作製

図1 鼻粘膜細胞タンパク膜標本の作製方法

分画作製の後に混合し、予備実験に使用した。

ヒスタミン H_1 レセプター数の検討に用いたのは59例で、年齢は13歳から78歳、男43例、女16例であった。内訳は、慢性副鼻腔炎35例、鼻アレルギー15例、鼻中隔彎曲症9例であった。また、切除部位別では、下鼻甲介粘膜54例、鼻堤部を含む中鼻道粘膜6例、下鼻道側壁粘膜8例、上顎同粘膜9例であった(表1)。

2) 細胞膜標本の作製方法 (図1)。

切除された鼻、副鼻腔粘膜は、生食洗浄後、直ちに -80°C で保存した。標本は、自然解凍の後、剪刀で細切し、約十倍量の250 mM sucrose, 1mM MgCl_2 , 5 mM Tris, HCl, pH 7.4 (以下 buffer-A と略す) に浮遊させ、冷却しつつ disperser (Polytron, set 7) で20秒間ホモジネイトした。次に、ステンレスのメッシュで粗大浮遊物を除去した後、 4°C 500 g で10分間遠心、上澄を再度 4°C 39,000 g で20分間遠心、沈渣は50 mM Na-K phosphate buffer, pH 7.4 (以下 buffer-B と略す) を加え再浮遊させ、最終遠心を行った。細胞膜標本は buffer-B に溶解し、タンパク濃度を Lowry-Folin 法¹³⁾ で定量し、約1 mg protein/ml の濃度で -80°C に保存した。

3) receptor binding assay の方法 (図2)

定量された細胞膜標本を0.5 ml ずつシリコナイズしたガラスチューブに分注した。これを二群に分け、一方は buffer-B で溶解し 2.5×10^{-4} M に調節した H_1 blocker の d-Chlorpheniramine (和光) を100 μl , 他方には buffer-B 100 μl を加え、 25°C 60分間インキュベートした。 H_1 blocker は、この濃度ですべての H_1 レセプターを占有したものとみなした。次に、ラジオリガンドである8 nM または80 nM に調整した ^3H -pyrilamine (specific activity=884.3 G Bq/mM, 23.9 Ci/mM: New England Nuclear) を最終濃度として16, 8, 4, 2, 1.5, 1.0, 0.75, 0.5 nM になるように加え、さらに、buffer-B を加え、最終的に reaction mixture が1 ml になるようにし、 25°C 45分間インキュベートした。ミリポア社の吸引濾過器に、ワットマン GF/C グラスフィルターをセットし、吸引濾過フィルターは、25% アルブミンカッター50 ml を buffer-B 500 ml に溶解した溶液10 ml で洗浄した。フィルターは放射線測定用ミニバイアルに移し、ACSH (Amersham) 6 cc 中にひたした。フィルターに残った放射線量は、液体シンチレーションカウンター (Aloka LSC-1000 シリーズ) で測定した。

図2 receptor binding assay の手順

d-Chlorpheniramine の非存在下の結合を total binding, 存在下の結合を non-specific binding とし, specific binding は total から non-specific を引いて求めた。実際は原則として triplicate で行った。

尚、予備実験には、非アレルギーの下鼻甲介粘膜を用い、(1) 鼻粘膜タンパク膜分画と ^3H -pyrilamine 結合の飽和性に関する検討 (Scatchard analysis¹⁴⁾), (2) 結合曲線と解離曲線についての検討, (3) 親和性と容量についての検討を行った。

上記の結果をふまえ、個々のヒスタミン H_1 レセプター数についての測定実験を行った。また、各群間の統計処理は、t 検定を用いた。

III 結 果

1 予備実験

(1) 鼻粘膜タンパク膜分画と ^3H -pyrilamine 結合の飽和性 (Scatchard analysis) についての検討

非アレルギー患者22例の下鼻甲介粘膜の H_1 レセプターの結合実験を施行した。Scatchard plot をうつの、十分なタンパク量を得るため、数検体を混合

図3 ヒト鼻粘膜に対する ^3H -pyrilamine 結合のScatchard plot

し、タンパク濃度を 1 mg/ml 以上の濃度に調節した膜標本を用いて実験を行った。すなわち、22例を第1～6症例、第7～12症例、第13～16症例、第17～22症例に分け、それぞれ混合した膜分画で4回の実験を行った。ヒト下鼻甲介粘膜分画への ^3H -pyrilamineの飽和曲線を図3に示した。

Scatchard analysisで明らかのように、高親和性部分と、低親和性部分とが認められた。高親和性部分と低親和性部分とに分かれることについての解釈と分析に問題はあるが、今回は、低親和性部分は無視して、高親和性部分に直線を引き、X軸との交点を最大結合量 B_{max} （レセプター数を示す）とした。このとき、高親和性部分と低親和性部分の境界は 2 mM 付近であった。非アレルギーのヒト下鼻甲介粘膜では高親和性部分での B_{max} は $20.7 \pm 1.7\text{ fmol/mg protein}$ 、解離定数 KD （親和性を意味する）は 3.1 nM であった。

(2) 鼻粘膜タンパク膜分画と ^3H -pyrilamineの結合曲線と解離曲線に関する検討

図3に 1.5 nM ^3H -pyrilamineの、下鼻甲介粘膜タンパク膜分画に対する、結合と時間との関係を示し

図4 鼻粘膜と ^3H -pyrilamineの結合曲線と解離曲線

た。実験は 25°C の室温下で施行され、 ^3H -pyrilamineの特異的結合は、45分でピークを示した。培養60分後に、大量のpyrilamine (10^{-4} M $20\text{ }\mu\text{l}$)を投与すると、10分後には特異的結合はピーク時の約30%に減少し、120分後には、10%まで減少した。 ^3H -pyrilamineの特異的結合の割合は、総結合量の約40%と低値であった。

(3) 鼻粘膜タンパク膜分画と ^3H -pyrilamineの結合の親和性と容量（各種抗ヒスタミン薬の拮抗）についての検討

非特異的結合に用いたd-chlorpheniramineの濃度が、適当であるか、および ^3H -pyrilamineが H_1 レセプターとのみ結合しているのかを再確認する目的で、 1.5 nM ^3H -pyrilamineのヒト下鼻甲介粘膜細胞膜への結合に対する競合の程度をpyrilamine, diphenhydramineとの比較を兼ねて調べた(図4)。各薬剤に対し2濃度の結合実験を行ったが、d-chlorpheniramineでは 10^{-8} M においても結合を50%抑制していた。結合抑制力の比較では、pyrilamine, d-chlorpheniramineは同程度であり、それに比べてdiphenhydramineは弱く、1 order以上の差を認めた。これは、これら薬剤の生物学的活性と、ほぼ一致している^{15, 16)}。

以上より、 ^3H -pyrilamineのヒト下鼻甲介粘膜細胞膜への結合は、飽和性があり、高親和性、低容量性であり、 H_1 遮断薬の生物学的活性に従い抑制されることにより、 H_1 レセプターに結合しているものと考えられた。

図5 鼻粘膜タンパク膜標本に各種抗ヒスタミン剤を前投与した場合に ^3H -pyrilamine (1.5 nM) が膜標本に結合するのを抑制する割合

予備実験(1)より、2 nM より高濃度の ^3H -pyrilamineを用いると、低親和性の部分がいってくると考えられた。よって、Scatchard analysisを行う場合は0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0 nMの ^3H -pyrilamine濃度を用いることとし、タンパク量が十分得られない症例については2 nM一点の結果を用い、この濃度にて結合したものを高親和性の H_1 レセプターとみなし、 B_{max} とは別個に比較検討した。2 nM一点の特異的結合は、 B_{max} の80%以上を示していた。

2 ヒスタミン H_1 レセプター測定実験

(1) 鼻アレルギー群と非アレルギー群

鼻アレルギー群は15例で、うち B_{max} およびKDを測定し得たのは9例であった。2 nM一点の値は 22.1 ± 1.5 fmol/mg protein (Mean $\pm$ SE), B_{max} は 27.9 ± 1.7 , KDは 8.0 ± 1.3 nMであった。

これに対し、慢性副鼻腔炎は35例で、うち B_{max} およびKDを測定し得たのは13例であった。2 nM一点の値は 18.6 ± 1.3 fmol/mg protein, B_{max} は 21.2 ± 1.8 fmol/mg protein, KDは 4.6 ± 1.1 nMであった。

また鼻中隔彎曲症9例においては、 B_{max} を測定できたものは4例であり、2 nM一点では 14.1 ± 2.3 fmol/mg protein, B_{max} は 17.2 ± 3.4 fmol/mg protein, KDは 8.1 ± 1.0 nMであった。

以上鼻甲介粘膜の測定結果より、鼻アレルギー群と非アレルギー群とを比較すると B_{max} において統計学的に有意差をもって鼻アレルギー群が高値であっ

図6 疾患による下鼻甲介粘膜のヒスタミン H_1 レセプター数の差

た($p < 0.05$)。KDに関しては差は認められなかった($p > 0.05$) (図6)。

(2) スギ花粉症季節時と非季節時

鼻アレルギー群15例のうちスギ花粉症季節時7例(通年性抗原陽性合併4例を含む)と、非季節時8例(通年性抗原陽性合併5例を含む)との下鼻甲介測定値を比較した。症例が少なかつたため B_{max} およびKDの検定はできなかった。2 nM一点での比較においては、スギ花粉症発作期が 18.2 ± 1.8 fmol/mg protein, 非季節時が 25.1 ± 1.6 fmol/mg proteinで、スギ花粉症の花粉飛散期に H_1 レセプターが減少している結果であった(図7)。

(3) 年齢・性による差異について

全症例(鼻アレルギーを含む)59例と、非アレルギー群44例において、年齢、性によりヒスタミン H_1 レセプター数や親和性に差があるか否かを検討した。

まず全症例では、男性43例、女性16例であり、うち B_{max} , KDを測定し得たのは男性18例、女性8例であった。男性における2 nM一点での値は $18.7 \pm$

図 7 スギ花粉症下鼻甲介粘膜の季節時と非季節時におけるヒスタミン H_1 レセプター数の差

1.1 fmol/mg protein, Bmax は 22.1 ± 1.6 fmol/mg protein, KD は 5.4 ± 1.0 nM であった。これに対し、女性における 2nM 一点での値は 19.2 ± 2.1 fmol/mg protein, Bmax は 24.9 ± 2.6 fmol/mg protein, KD は 7.9 ± 1.3 nM であり、いずれも男女における統計学的有意差は認められなかった ($p > 0.05$)。これは非アレルギー群のみの検定でも同様の結果であった。

次に、年齢を 40 歳以下の群と 41 歳以上の群に分け上記の項目について検討した。全症例において Bmax および KD を測定し得たのは前者で 12 例、後者で 15 例であった。結果は図 8 に示すごとく 2 nM 一点の比較では、40 歳以下の群は 20.9 ± 1.4 fmol/mg protein, 41 歳以上の群では 16.8 ± 1.2 と統計学的有意差を認めた ($p < 0.05$)。また、Bmax の比較でも、統計学的有意差はないものの、40 歳以下の群で高値を示した。KD に関しては二群間に有意差は認められなかった ($p > 0.05$) (図 8)。

この結果は非アレルギー群においても同様であり、2nM 一点の比較では、40 歳以下が 19.8 ± 1.9 fmol/

図 8 加齢による下鼻甲介粘膜ヒスタミン H_1 レセプター数の差

mg protein, 41 歳以上の群では 16.0 ± 1.3 fmol/mg protein と有意差を認めた ($P < 0.05$)。

(4) 鼻、副鼻腔粘膜の部位的差異について鼻、副鼻腔粘膜の部位によって、ヒスタミン H_1 レセプターの数や親和性に差があるか検討した。すなわち、下鼻甲介、鼻堤部を含む中鼻道粘膜、下鼻道側壁粘膜、上顎洞粘膜の 4 点の比較を行った (図 9)。鼻内における三点間の比較では、2nM 一点の値、Bmax, KD いずれにおいても有意差は認められなかった ($P > 0.05$)。

しかし、鼻腔内の各点の粘膜と上顎洞粘膜との比較では、2nM 一点においては下鼻甲介が 18.6 ± 1.3 fmol/mg protein, 中鼻道 19.7 ± 3.5 , 下鼻道 19.8 ± 1.0 に対し上顎洞粘膜 13.6 ± 1.5 と、有意に低値であり ($P < 0.05$)、Bmax においては、中鼻道は測定し得なかったものの、下鼻甲介 21.2 ± 1.8 , 下鼻道 23.0 ± 1.0 に対し上顎洞 16.3 ± 2.6 と有意差を認めた ($P < 0.05$)。

IV 考 察

Radioligand を用いた H_1 レセプターの測定は、

図9 鼻、副鼻腔粘膜の部位によるヒスタミン H_1 レセプター数の差

1977年、Hillら¹⁷⁾により初めて 3H -pyrilamineの結合実験がモルモットの小腸で行われた。この細胞膜標本を用いたreceptor binding assayによる方法で得られたマウス脳の H_1 レセプター数と局在は、生体内にRadioligandを直接投与した実験と一致することがQuach¹⁸⁾により報告された。

今回の実験方法が、局所における H_1 レセプターの測定に充分応用しうるものと考えられるが、基礎的予備実験で 3H -pyrilamineの濃度により高親和性部分と低親和性部分とがみられた(図2)。この結果はChangら¹⁹⁾や鈴木ら²⁰⁾の報告と一致するものであった。二つの親和性の部分に分れる理由としては、レセプターのリン酸化によるuncoupling²¹⁾やGTP結合蛋白のGDP→GTP変換による高親和性部分の消失²²⁾などが知られているが、詳細は不明である。二つの親和性を示すレセプターが存在することの知られているものとしては、インスリン、TSH、グリカゴン、PAFなど多くのものがある。これら活性物質の生体内濃度から考えると、低親和性部分が、ligandとレセプターと

の結合を表しているとは考えられず、生体内でのレセプターを介する生物学的作用の発揮という面からは、低親和性部分の測定はあまり意味がないと思われる。そこで今回はRosenthalの方法は用いず、2nM以下の高親和性部分のみを用いた結果を示した。2nM一点の特異的結合は、ばらつきは生ずるものの、Bmaxの80%以上を示し、Bmaxの近似値としての参考値にはなり得ると思われた。

まず、疾患による H_1 レセプター数の差であるが、鼻アレルギー群に H_1 レセプターが多い結果であり、鼻過敏性の一部を説明しうるものとする。増加の原因は不明だが、久保ら¹¹⁾のTDI感作モルモットの一過性の H_1 レセプターの増加より、鼻粘膜局所への抗原暴露が一因とも考えられる。また寺田ら²³⁾は、鼻粘膜ムスカリニック受容体数の増加は、抗原感作のみでは得られず、鼻アレルギー発作のくりかえしによって得られるところから、ケミカルメディエーターの関与も考えられると結論しており、 H_1 レセプターについても同様の機序が推定される。

スギ花粉についての検討は、花粉飛散期の H_1 レセプターは減少している結果となり、大塚²⁴⁾の示した、スギ花粉症患者鼻粘膜の季節時におけるヒスタミン過敏性閾値の低下とは、数だけの面からは逆の結果となった。スギ花粉症の季節時のヒスタミン過敏性閾値の低下の原因が、ヒスタミン H_1 レセプター数と関係がないとすると、粘膜の障害によりヒスタミンが粘膜下の知覚神経終末に到達しやすいために生じていると考えるのが妥当であろう。ヒスタミンの鼻内滴下によって誘発されるくしゃみは三叉神経終末刺激であることはすでに明らかである³⁾。一方、登坂²⁵⁾は、鼻粘膜のautoradiographyによりヒスタミン H_1 レセプターの主な存在部位は腺細胞のbase-membrane直下であると結論しているが、いまだはっきりとした局在は不明である。従って、知覚神経終末以外の H_1 レセプターの比率が大きいと、ヒスタミン誘発試験によるくしゃみの閾値の変化は、ヒスタミン H_1 レセプター数と相関を示さないことも考えられる。 H_1 レセプター数の差はくしゃみの閾値のみでなく、鼻汁分泌や鼻閉(鼻腔抵抗)を合わせた総合的な鼻過敏状態を反映することも予想され、鼻の三主徴の程度の差との比較検討が必要と思われた。

今回のスギ花粉症に関しては、症例数が少なく、 H_1 レセプターのヒスタミンに対する親和性が変化するの

か否かは結論するに至っておらず、あるいは、実際には H_1 レセプター数が増加しており、すでに発作時に遊離されたヒスタミンによってレセプターが占有されているために見かけ上減少していたのかもしれないため、この問題は今後の研究課題となった。仮に、今回の結果がレセプター数の減少とすれば、 H_1 レセプターが高濃度のヒスタミンに暴露されたため down regulation を起こしたこととなり、 H_1 レセプターも他のレセプターと同様の現象を起こす可能性を示すものである。

鼻アレルギーは、若年層に多く、高齢は多少少ないことは一般的事実であり、当教室における統計でも、10 歳代に HD, グニによるピーク、35 歳代にスギ花粉症のピークを認め、60 歳以上では 5.0% と少ないことが確認されている²⁶⁾。また、当教室のある栃木においては、スギ花粉症の有病率は 15.6% であり高率と言える²⁷⁾。今回の、鼻アレルギー群でも 15 人中、11 人が 40 歳以下であった。潜在的にヒスタミン過敏性が高い個体にアレルギー症状が発現する確率が高いとする考え方もあるため²⁸⁾、年齢による H_1 レセプター数の比較の場合に、鼻アレルギー患者を除外することが、真に年齢変化を反映するのか疑問もある。そのため、今回は、あえて鼻アレルギーを含む全症例と非アレルギー群の、二つの母集団による統計をとり、年齢による H_1 レセプター数の比較を行った。

その結果、全症例、非アレルギー群とともに高齢ほど H_1 レセプター数が減少しており、非アレルギー群では加齢とともにヒスタミン過敏性閾値が上昇するという雨皿の報告⁵⁾と一致していた。 H_1 レセプター数の変化は、斎藤の報告²⁹⁾にもあるような、組織学的な下鼻甲介の変化と関連し、高齢者に特徴的な硝子化をともなった基底膜の肥厚、粘膜固有層の繊維化、鼻腺の占める面積の減少といった粘膜の変化が、 H_1 レセプター数を減少させるものと考えられた。

鼻、副鼻腔の各部位における H_1 レセプター数の差異については、上顎洞粘膜が、鼻腔の各部位に比べ低値を示し、特に下鼻甲介との有意差をみたが、鼻腔内の三部位（下鼻甲介、下鼻道側壁、鼻堤部を含む中鼻道粘膜）の間にはその値に統計学的な差はなく、下鼻甲介がアレルギーの主たる反応の場であることを説明し得なかった。これは、鼻粘膜の採取において、鼻粘膜表層部のみを標本としているのではなく、 H_1 レセプター数の少ないと思われる粘膜下層が混合してお

り、下鼻甲介ではこの粘膜下層が多重に採取されることから差が出にくくなるものと考えた。

今回の研究を通して、ヒスタミン H_1 レセプター数は、鼻アレルギーの成立で増加し、加齢により減少することが確認され、ヒスタミン過敏性閾値を確定する要因であり、かつ、鼻過敏性の一因を成すものと考えられた。一方、スギ花粉症発作期にヒスタミン H_1 レセプター数が減少するという結果は、鼻粘膜へのヒスタミン負荷による誘発テストの成績とは相反するものであり、今後の研究課題を与えられたものと考えている。

ま と め

- 1) ヒト鼻粘膜のヒスタミン H_1 レセプターと鼻過敏性との関係について検討した。
- 2) ヒト鼻粘膜と 3H -pyrilamine との結合は、その濃度により高親和性と低親和性の部分に分れ、その境界は 2nM 付近であった。
- 3) ヒスタミン H_1 レセプター数は、非アレルギー群に比べ、鼻アレルギー群に有意に高値だった ($P < 0.05$)。
- 4) スギ花粉症季節時には、非季節時に比べ H_1 レセプター数が減少する傾向が認められた。
- 5) H_1 レセプター数は加齢するとともに減少する傾向を示し、40 歳以下と 41 歳以上の二群間に有意の差を認めた ($P < 0.05$)。性による差は認めなかった。
- 6) 下鼻甲介粘膜、下鼻道側壁粘膜、中鼻道粘膜の部位による H_1 レセプター数の違いは認められなかった ($P > 0.05$)。
- 7) 上顎洞粘膜の H_1 レセプター数は、鼻腔粘膜のそれより有意に低値だった ($P > 0.05$)。
- 8) 以上のいずれの場合においても、解離定数 K_D (親和性を表す) には有意差を認めなかった ($P > 0.05$)。

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました馬場廣太郎教授ならびにアレルギー内科、本島新司講師に感謝します。

なお、本論文の要旨は第 26 回日本鼻科学会サテライトシンポジウムにおいて口演した。

文 献

- 1) Ohtsuka H, Okuda M: Important factor in the nasal manifestation of allergy. Arch Oto-

- rhinolaryngol. 233 : 227~235, 1981.
- 2) 川堀真一, 今田正信: 鼻アレルギーとヒスタミン, 日本鼻科学会誌26 : 202~210, 1978.
 - 3) 奥田 稔: 鼻アレルギーとはどんな病気か, 奥田稔編: 鼻アレルギー. 金原出版 東京, 1989, PP 36-88.
 - 4) 大塚博邦, 奥田 稔: 鼻アレルギー発症を支配する因子. アレルギー30 : 899~904, 1981.
 - 5) 雨皿 亮: 鼻粘膜過敏性及び反応性における加齢の影響, 耳鼻臨床81 : 1215~1221, 1988.
 - 6) 今野昭義: 鼻粘膜過敏性と muscarinic acetylcholine receptor, 日本鼻科学会誌22, 34 (抄録), 1983.
 - 7) Ishibe, T., Yamashita, T., Kumazawa, T. et al : Adrenergic and cholinergic receptors in human nasal mucosa in cases of nasal allergy. Arch. Otorhinolaryngol., 238, 167~173, 1983.
 - 8) 久保伸夫: 鼻粘膜における薬物受容体の検討, 日本鼻科学会誌22, 346~352, 1983.
 - 9) 藤谷哲造: 鼻粘膜の受容体, 日本鼻科学会誌, 23 239~246, 1984.
 - 10) 寺田修久, 今野昭義, 岡本美孝: ヒト鼻アレルギーおよび感作モルモットにおける鼻粘膜自律神経受容体について, 日耳鼻88 : 1153~1161.
 - 11) 久保伸夫, 石部 司, 熊澤博文, 他: 鼻粘膜ヒスタミンレセプターの検討, 日耳鼻86 : 1245~1246 (抄録)1983.
 - 12) N. Kubo, Y. Hori, K. Tomoda, et al : Histamine content and histamine H_1 receptor in experimentally-induced nasal hypersensitivity. Arch Otolaryngol. 463 Suppl : 21~28, 1988.
 - 13) Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, et al : Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol chem 193, 265~275, 1951.
 - 14) Scatchard G.: The attractions of proteins for small molecules and ions. Ann NY Acad Sci 51, 660~672, 1949.
 - 15) Tran VT. Chang RSL. Snyder SH : Histamine H_1 receptors identified in mammalian brain membranes with [3H] mepyramine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75 : 6290~6264, 1978.
 - 16) 山下敏夫, 久保伸夫, 田中健一, 他: 鼻アレルギーに対する抗アレルギー剤の実験的薬効判定法について. 日本鼻科学会誌22 : 361~366, 1983.
 - 17) Hill SJ, Young JM, Marrian DH.: Specific binding of 3H -pyrilamine to histamine H_1 receptors in intestinal smooth muscle. Nature 270 : 361~363, 1977.
 - 18) Quach TT, Duchemin AM, Rose C, et al : Labeling of histamine H_1 -receptors in the brain of living mouse. Neurosci Lett 17, 49~54, 1980.
 - 19) Chang R. S. L., Tran V. T. and Snyder S. H.: Characteristics of histamine H_1 -receptors in peripheral tissues labeled with [3H] mepyramine. J. Pharmacol. Exp. Ther209 : 437~422, 1979.
 - 20) 鈴木隆二郎, 松本修一, 高木健三, 他: 喘息と肺の各種 receptor, 第一回免疫薬理シンポジウム, 宮本昭正編, デー・エム・ペー・ジャパン, 東京, 1983, 1~18.
 - 21) 渡辺康裕, 吉田 博: 受容体の脱感作機構 (β 受容体を例として), 日本臨床47 (S) 43~49, 1989.
 - 22) Davis AO.: Regulation of β -adrenergic receptors by steroid hormones, Ann Rev Physiol 46, 119~130, 1984.
 - 23) 寺田修久, 今野昭義, 安藤秀樹, 他: 卵白アルブミン感作アレルギーモルモットにおける鼻粘膜ムスカリニック受容体の変化と薬物療法による影響, 日耳鼻91 : 847~855, 1988.
 - 24) 大塚博邦: 気管支喘息の発症因子とその関連性. 1 気道過敏性について耳鼻科の立場から. アレルギー29, 474 (抄録), 1980.
 - 25) 登坂 薫: 鼻粘膜のヒスタミンレセプターについて. 日本鼻科学会誌23 : 32-33 (抄録), 1984.
 - 26) 馬場廣太郎: 老人と鼻アレルギー. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 MOOK 12 : P273~280, 金原出版, 東京, 1989.
 - 27) 林 振堂, 馬場廣太郎, 島田 均, 他: 栃木県壬生町におけるスギ花粉症の現状—アンケート調査—, 日本鼻科学会誌28 : P142 (抄録), 1989.
 - 28) 雨皿 亮, 鶴飼幸太郎, 坂倉康夫: 亜硫酸ガス暴露モルモット鼻粘膜のヒスタミンに対する過敏性および反応性の検討, アレルギー37, 40~46, 1988.
 - 29) 斎藤 彰: ヒト下甲介における年齢変化—組織学的研究—. 日耳鼻86 : 125~138, 1983.