鼻アレルギーにおける
ヒスタミン H_2 レセプターの役割について
——レセプター結合実験を中心に——

獨協医科大学耳鼻咽喉科学教室

佐藤 成彦 島田 均

The Role of Histamine H_2 Receptor
in Nasal Allergy
—— With special reference to its receptor binding assay ——

Shigehiko Satoh M.D., Hitoshi Shimada M.D.

Department of Otolaryngology Dokkyo Univ. School of Medicine

In order to examine a possible difference in the number of H_2 receptors in the inferior nasal concha mucous between groups with and without nasal allergy, a histamine H_2 receptor binding assay was attempted in human inferior nasal concha mucous ($n=46$). In the receptor binding assay for the above-mentioned cell membrane specimens using 3H -tiotidine, high-and low-affinity regions were observed according to its concentration.

B_{max} (maximum binding volume) was 38.5 ± 5.2 and 26.8 ± 3.4 fmol/mg protein in nasal allergic and nonallergic groups, respectively, showing a significant by higher values in the former group ($P < 0.05$). No difference was evident in the KD value (affinity).

In patients with nasal allergy, B_{max} was 41.1 ± 5.9 in the group below 41 years of age and 29.0 ± 19.1 fmol/mg protein in the group above 40 years of age. No difference was, however, observed between the two age groups.

It is well-known that the histamine H_2 receptor is involved in the negative feedback mechanism that occurs during histamine release.

The experimental results indicated that histamine H_2 receptors changed in number in response to the occurrence of allergic rhinitis, possibly playing a role in the suppression of type I allergic rhinitis.

Key words : 鼻アレルギー, ヒスタミン H_2 レセプター, Cimetidine, 3H -tiotidine

はじめに

ヒスタミンは、1910年 Dale¹⁾ により発見され、最も古くから知られていたケミカルメディエーターであるにもかかわらず、ごく最近まで多くのことが不明で

あった。レセプターに関する研究は、近年めざましいものがあり多くのレセプターの分子構造が明らかにされるようになった。ヒスタミンレセプターについても同様で、脳における研究はもとより、気道アレルギー領域においても徐々にその役割が明らかになってき

た。ヒスタミンレセプターでは H_1 , H_2 , H_3 のサブタイプが明らかになっており²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾, それぞれ特異的なアゴニスト, アンタゴニストが開発され, またラジオリガンドによりヒトのさまざまな組織での結合実験が行なわれている。

まず, ヒスタミン H_1 レセプターは, 脳の活動における重要な因子である他, I 型アレルギーの主役を演じており, 鼻アレルギーの過敏性の要因となっている。当教室でも鼻粘膜の H_1 レセプターは, 非アレルギー群より鼻アレルギー群に多いこと, 加齢により減少すること, 男女差はないこと, 鼻腔の粘膜に比べ上顎洞内の粘膜は有意に低値であること, さらに, スギ花粉症患者では, 飛散期にその数が減少していたことを報告した⁶⁾⁷⁾。この時, いずれの場合においても親和性の変化は認められなかった。この数の変化については, モルモット鼻粘膜への TDI 感作による一過性の増加⁸⁾ や, アラキドン酸代謝産物であるトロンボキサン A_2 (TXA₂) のモルモット鼻腔への投与による増加などが報告されている⁹⁾。

ところで, ヒスタミン H_2 レセプターは, 胃酸分泌の他は, さまざまな臓器で抑制的な働きを担っており, Lichtenstein¹⁰⁾ が, 肥満細胞の H_2 レセプターの刺激により細胞内 cyclic AMP 濃度を上昇させ, ヒスタミン遊離抑制が起こることを報告している。当教室でも, スギ花粉症患者白血球を用いた実験で, 特に抗原刺激に H_2 レセプターが強く関与していることを報告した¹¹⁾¹²⁾。すなわち, ヒスタミンによるヒスタミン遊離の negative feedback 機構である。しかし, H_2 -blocker を内服している場合に鼻アレルギー症状が悪化するという報告¹³⁾ や逆に H_1 -blocker との併用により, 症状が軽快するという報告¹⁴⁾ もあり統一した見解は得られていない。最近では, 少量で増悪, 大量長期で症状軽快という T cell 系の抑制を考察した報告も見られる¹⁵⁾。

そこで, 今回, H_2 レセプター結合実験により粘膜での H_2 レセプターの存在を確認し, その数や親和性, 部位, 疾患, 年齢による差異について検討することを目的として実験を行なった。また, 鼻アレルギーにおけるその役割についても考察を加えて報告する。

対象および方法

1) 対象

① 結合実験 (表 1)

表 1 対象: 鼻粘膜の H_2 レセプター結合実験

	40歳以下		41歳以上		計
	男	女	男	女	
鼻アレルギー群	12	4	3	1	20
非アレルギー群	8	7	10	1	26
計	20	11	13	2	46

図 1 細胞膜標本の作製方法

1990 年 12 月から 1993 年 9 月までの間に獨協医科大学耳鼻咽喉科において, 鼻・副鼻腔手術を施行した 46 例の下鼻甲介粘膜を対象とした。内訳は, 男 33 例, 女 13 例, 年齢は 8 歳から 55 歳 (平均 32.3 歳) 鼻アレルギー群 20 例 (平均 27.2 歳) 非アレルギー群 26 例 (平均 34.4 歳) であった。さらに結合実験には, 胃癌患者 4 症例の健常部胃粘膜も比較対照として用いた。

② 皮内反応

皮内テストは同意を得たボランティアで, ハウスダスト (以下 HD と略) 皮内テストで陽性であった者 29 例, 男 12 例, 女 17 例, 年齢は 19 歳から 33 歳 (平均 22.4 歳) を対象とした。

2) 方法

① 細胞膜標本の作製方法 (図 1)

切除された下鼻甲介粘膜は, 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り、約10倍量の150mM Na phosphate buffer, 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°C500Gで10分間遠心、次に上澄を4°C39000Gで20分間遠心、沈渣をbuffer-Aに浮遊させ、再度39000Gで遠心を行ないその沈渣を細胞膜標本とした。細胞膜標本は、buffer-Aに溶解しタンパク濃度をLowry-Folin法¹⁶⁾で定量し、-80°Cに保存した。

② receptor binding assay の方法 (図2)

定量された細胞膜標本を0.5mlずつシリコンコーティングしたガラスチューブに分注した。これを2群に分け、一方はbuffer-Aで溶解し 5.0×10^{-6} Mに調整したH₂-blokerのcimetidineを100 μ l、他方にはbuffer-Aを100 μ l加えた。前者の群は、このcimetidine濃度ですべてのH₂レセプターを占有したものとなした。次に、40nMに調整した³H-tiotidine (specific activity 3219.0 GBq/mM 87.0 Ci/mM: New England Nuclear)を最終濃度として、16, 8, 4, 2, 1, 0.5, nMになるように加え、さらにbuffer-Aを加え、最終的にreaction mixtureが1mlになるようにし25°C60分間インキュベートした。reaction mixtureは、ミリポア社の吸引濾過器にワットマンGF/Cガラスフィルターをセットし吸引濾過を行なった。フィルターは25%アルブミンカッター10mlをbuffer-A 500mlに溶解した溶液10mlで洗浄した。吸引濾過後フィルターは放射線測定用ミニバイアルに移し、ACS-II (Amersham) 6ml中に浸した。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。

Cimetidine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。実験は原則としてtriplicateで行なった。

なお、上記結合実験の前に予備実験として (1) 鼻粘膜タンパク膜分画と³H-tiotidine結合の飽和性 (Scatchard analysis¹⁷⁾) に関する検討、(2) 結合曲線と解離曲線についての検討、(3) 4nM ³H-tiotidineの鼻粘膜との結合を抑制する各種 antagonist の濃度の検討を行なった。

上記の結果をふまえ、鼻アレルギー群、非アレルギー群のヒスタミンH₂レセプター数や親和性についての

図2 receptor binding assay の方法

比較検討を行なった。また、各群間の統計処理は、t 検定を用いた。

③ 皮内反応の方法

ヒスタミン及びHD皮内反応に及ぼすH₁及びH₂-blokerの影響を調べた。まず、 10^{-6} Mに調整したヒスタミンH₁拮抗薬 (chlorpheniramine) とヒスタミンH₂拮抗薬 (cimetidine) をそれぞれ2ヶ所づつ別の前腕部に0.5cc局注した。約30分後、局注した部分と無処置部分に10mg/mlのヒスタミン、HDの皮内テスト (0.02ml)を施行した。20分後、同部位の発赤の直径を縦横に測定し、それぞれの発赤面積を算出した。

結 果

1 予備実験

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

ヒト鼻粘膜に対する³H-tiotidineの飽和曲線を図3に示した。また図4のScatchard analysisで明らかに、ヒスタミンH₁レセプター⁵⁾⁶⁾と同様、高親和性部分と低親和性部分とが認められた。2つの部分に分かれることについての解釈と分析について問題は残るが、今回は、低親和性部分はその生体内濃度からレセプターに結合していないものと判断し、無視して、無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4nM付近であった。

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

図3 ヒト鼻粘膜に対する ^3H -tiotidineの飽和曲線

図4 ヒト鼻粘膜と ^3H -tiotidineとの結合のScatchard analysis
: 4.0nM を境に高親和性と低親和性の部分に分かれる。

図5に4.0nM ^3H -tiotidineの下鼻甲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た。実験は25°Cの室温下で施行し、 ^3H -tiotidineの特異的結合は、60分前後でピークを迎え、その時点で大量の H_2 coldligandであるcimetidine ($4.0 \times 10^{-4}\text{M}$ 100 μl)を添加すると、結合がはずれ120分後には特異的結合は、ピーク時の10%以下まで減少した。

(3) 4nM ^3H -tiotidineと鼻粘膜との結合を抑制する各種 antagonist の濃度

図5 鼻粘膜と ^3H -tiotidineの結合と解離に関する検討

: 鼻粘膜と4.0nMの ^3H -tiotidineの結合は、約60分で結合のピークを迎え、コールドリガンドを入れると結合ははずれ、約120分でピーク時の10%以下となる。

図6 鼻粘膜と4nM ^3H -tiotidineとの結合を抑制する各種 antagonist の濃度

非特異的結合に用いたcimetidineの濃度が適当であるか、および ^3H -tiotidineの結合が H_2 レセプターとの結合をみているのかを確認する目的で、4nMの ^3H -tiotidineのヒト鼻粘膜細胞膜との結合に対する拮抗の程度をchlorpheniramine, famotidine, cimetidineとの比較を兼ねて調べた(図6)。組織を充分量得ることができないため、各薬剤に対し2点のみの結合実験をおこなった、cimetidineでは 10^{-9}M においても4nM ^3H -tiotidineと鼻粘膜の結合を50%以下に抑制していた。更に、同じ濃度の H_2 -blockerであるfamotidineについても同様の実験を行なったが

図7 胃粘膜と鼻粘膜のヒスタミン H₂ レセプターの比較

cimetidine ほどの薬理効果は得られなかった。また H₁-blocker の chlorpheniramine では 10^{-6} M でも結合の抑制はみられなかった。以上より ³H-tiotidine のヒト鼻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 H₂ 遮断薬の生物学的活性に従い抑制されることより、H₂ レセプターに結合しているものと考えられた。

2 結合実験

(1) 胃粘膜と鼻粘膜の比較

ヒト組織の部位的な差をみるために胃癌患者の健常胃粘膜と副鼻腔炎患者下甲介粘膜の H₂ レセプター数の比較を行なった (図7) 胃粘膜は、4 症例と少ないが、B_{max} は、 71.1 ± 27.7 fmol/mg protein (M $\pm$ SE)。鼻粘膜は、 31.9 ± 3.1 fmol/mg protein と胃粘膜の約 1/3 程度ではあるが、鼻粘膜にも H₂ レセプターが存在した。解離定数 KD 値 (親和性を意味する) は、胃粘膜が 3.6 ± 1.3 nM、鼻粘膜が 4.6 ± 0.7 nM と統計上差は認められなかった。

(2) 鼻アレルギー群と非アレルギー群 (図8)

鼻アレルギー群の B_{max} は 38.5 ± 5.2 fmol/mg protein であった。また、非アレルギー群 (慢性副鼻腔炎・鼻中隔彎曲症) の B_{max} は、 26.8 ± 3.4 fmol/mg protein で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た (P<0.05)。解離定数 KD に関しては、鼻アレルギー群で 5.4 ± 1.5 nM 非アレルギー群で 4.1 ± 0.5 nM と有意差は認められなかった。

図8 鼻アレルギー群と非アレルギー群のヒスタミン H₂ レセプターの比較

図9 年齢によるヒスタミン H₂ レセプターの比較

(3) 年齢による差異について (図9)

年齢を40歳以下の群と41歳以上の群に分け B_{max} 及び KD 値を比較検討した。鼻アレルギー群では40歳以下の群の B_{max} は、 44.1 ± 5.9 fmol/mg protein で41歳以上の群の B_{max} は 29.0 ± 19.1 fmol/mg protein と、40歳以下に H₂ レセプターが多い傾向がみられた (P<0.1)。非アレルギー群においては、40歳以下の群に多い傾向はあるものの、有意差は認めなかった。また、全体をみると、40歳以下の群の B_{max} は、 35.0 ± 3.9 fmol/mg protein で41歳以上の群の B_{max} は、 24.9 ± 4.1 fmol/mg protein と統計学的に有意傾向 (P<0.1) を認めた。また、40歳以下の KD 値は 5.2 ± 0.8 nM で、41歳以上の KD 値は 3.6 ± 0.5 nM と有意差は認められなかった。

(4) ヒスタミン及び HD 皮内反応に及ぼす H₁ 及び H₂-blocker の影響

図10 ヒスタミンおよびHD皮内テストに及ぼすH₁およびH₂ blockerの影響

HD皮内テスト陽性者に、あらかじめH₁-blocker (chlorpheniramine maleate) 及び、H₂-blocker (cimetidine)を皮内注射し、30分後その前処置部位と無処置部位にヒスタミン及びHDを皮内注射した結果である(図10)。ヒスタミンの皮内注射による皮膚反応はH₁-blockerの前処置により有意に抑制されH₂-blockerの前処置では影響を受けなかった。HD皮内テストの反応は、有意差はみられないものの、H₂-blockerの前処置によりやや増強した。

考 察

ヒスタミンは、ヒトでは血液中の好塩基球や、組織内の肥満細胞で産生され、IgEやIgG₄を介する特異的抗原抗体反応による刺激や、補体、温度、pH等の非特異的な刺激により、これら細胞から遊離され炎症やアレルギーを惹起する主要な化学伝達物質 (chemical mediators) の1つである。1910年Dale & Laidlaw¹⁾によりその薬理作用の研究が進められ、1937年Bovet & Staub¹⁸⁾は最初のヒスタミンブロッカーを発見した。その後種々のヒスタミンブロッカーが発見されたが、これらはヒスタミンの薬理作用すべてに拮抗するものではなく、1966年Ash & Shild¹⁹⁾は、従来の抗ヒスタミン剤に感受性のある作用はH₁レセプター、拮抗されない作用はnon-H₁あるいはH₂レセプターを介するという2種類のレセプター説を提唱した。このことは、1972年Black²⁰⁾らの発見したプリマミド (burimamide) という従来の抗ヒスタミン剤とは異なる

るいわゆるH₂レセプターを介する作用にのみ特異的に拮抗する薬剤の発見により実証された。H₂ブロッカーのプリマミドは毒性が強く臨床に用いられなかったが、1975年Brimblecombeら²¹⁾により発見されたcimetidineは毒性も少なく、よりH₂特異的で主に消化性潰瘍の治療薬として使用されている。また、1983年Arrangら²²⁾は、ネズミの脳を使った実験によりヒスタミンH₃レセプターの存在を報告している。さらに最近H₃レセプターに対する特異的なリガンドとして³H α -methyl histamine (α -MeHA)が開発され、その性質の一部分が明らかにされつつある。また、興味あることはH₃レセプターは、H₂レセプターに効果のあるプリマミド濃度域では拮抗されず、その100倍濃度によって拮抗される²²⁾²³⁾という報告もある。

ところで、ヒスタミンの作用には、種特異性や臓器特異性が存在し、動物の種類や組織によってかなり差があるが、ヒトでは主に①平滑筋収縮②毛細血管の透過性を亢進させ、局所に浮腫をもたらす③胃酸分泌の促進④毛細血管の拡張およびその結果としての低血圧を起こす。

これらのはたらきのうち、気道のアレルギー性疾患においては、主にH₁レセプターを介した作用が主役を演じており多くの研究がなされている。しかし、H₂、H₃レセプターに関する研究はほとんどなされていない。肥満細胞や好塩基球は、H₂レセプターを有し、H₂レセプターを介してnegative feedback機構によりヒスタミンの遊離を抑制するとの報告²²⁾がある。また、I型アレルギー患者の末梢血中の白血球に抗原を添加すると好塩基球からヒスタミン等の化学伝達物質が遊離されるが、この末梢血中の白血球にあらかじめヒスタミンを添加しておくと、ヒスタミン遊離は抑制される¹¹⁾¹²⁾。これもヒスタミンによるヒスタミン遊離のnegative feedback機構と考えられ、ヒスタミンH₂レセプターがその機能に関与していることを報告した。最近では、脳のヒスタミン遊離におけるオートレセプターとしてのH₃レセプターがnon-adrenergic, non-cholinergic (NANC)神経終末や、迷走神経遠心路の神経節神経終末に存在しサブスタンスPや、アセチルコリンの分泌の抑制を担っていることを下気道において証明した報告⁴⁾もある。そこで今回我々は、鼻アレルギーの反応の場である鼻粘膜において、ヒスタミンの働きの調節系としてのヒスタミンH₂レセプターがど

のような変化を示すのか、また示さないのかについて検討した。

まず、今回の予備実験(1)の結合では、ヒト鼻粘膜と ^3H -tiotidineの結合において ^3H -tiotidineの濃度によりヒスタミン H_1 レセプターのときと同様に、高親和性部分と低親和性部分とがみられたが(図4) この結果はChang²⁴⁾や鈴木ら²⁵⁾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かれる理由としては、レセプターのリン酸化によるuncoupling²⁶⁾やGTP結合蛋白のGDP→GTP変換による高親和性部分の消失²⁷⁾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、グルカゴン、PAFなど多くのものがあるが、これら活性物質の生体内濃度より考えると、低親和性部分にはほとんど結合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ように思われる。そこで今回我々は、高親和性部分のみに着目し、その部分の $B_{\max}$ をヒスタミン H_2 レセプター数として測定し比較検討を加えた。

下鼻甲粘膜のヒスタミン H_2 レセプター実験に先立って胃癌患者の健常部胃粘膜の $B_{\max}$ を測定したが $71.1 \pm 27.7 \text{ fmol/mg protein}$ とかなり低い値となった。これは、実験系によるものより、対象を胃癌という低酸性疾患にしたからと思われた。

鼻アレルギー群と非アレルギー群との比較で、鼻アレルギー群に有意にヒスタミン H_2 レセプター数が多い結果となった。ヒスタミン H_1 レセプターも鼻アレルギー群に多いとの報告⁶⁾⁷⁾があり、鼻アレルギー群においてnegative feedback機構が効率よく作用するために、生体内でヒスタミン H_2 レセプターが H_1 レセプターの増加に伴い増加したとも考えられる。しかし、単に血管新生に伴う二次的なものとも考えられ、原因は不明である。鼻アレルギーは、若年者に多く、高齢者ほど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、ダニによるピーク、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²⁸⁾。今回の、鼻アレルギー群でも20人中、16人が40歳以下であった。そのため低年齢群はアレルギーを、高年齢群は非アレルギーを強く反映してしまったものと思われる。

通常、加齢とともにヒスタミンの域値が上昇する。

すなわち、 H_1 レセプター数の変化は、斉藤の報告²⁹⁾にもあるように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に伴うものと考えられるが、 H_2 レセプター数は H_1 の減少に伴う二次的もしくは、同時の減少が起こると理解できる。非アレルギー群ではnegative feedback機構になんら左右されることはないので若年相より低値であり、逆に鼻アレルギー群では加齢が進んでも抑制系としての必要性より H_2 レセプターが低値にならずに存在し、年齢による有意差が出にくくなるものと思われる。

しかし、今回の結果では、 H_2 レセプター数は非アレルギー群では年齢変化はなく、鼻アレルギー群の若年に多いため、鼻アレルギーの成立による増加が、その数の変化の主体であると考えられた。

最後に、皮内反応の結果に関してであるが H_2 ブロッカーを前処置した場合negative feedback機構が働かないため、抗原であるHDを皮内注射した時、肥満細胞から放出されるヒスタミンには抑制がかからないため皮疹が大きくなることを予想した。しかし、有意差をもって大きくなることはなかった。これは、肥満細胞の違い、つまり、鼻ではMMC(粘膜肥満細胞)、皮膚ではCTMC(固有層深部肥満細胞)であることが関係しているのかもしれない。アレルギー疾患が、 H_2 レセプターの機能不全という見方をすれば、これら鼻アレルギー患者では、数の増加が、 H_1 のそれに追いついていないか、数の増加はあっても親和性が低下しているためと考えられる。しかし、今回の結果では、親和性の変化は得られていない。ただし、リガンドの濃度により親和性の違う二つの部分が得られているため高濃度のヒスタミンにさらされると機能低下を生じる可能性があると思われた。またHDを皮内注射した時の方がヒスタミンを注射した時より発赤が大きくなった理由として、ヒスタミンの他にもケミカルメディエーター(ECF-A、PAF、プロスタグランジン D_2 、ロイコトリエン $\text{C}_4\text{D}_4\text{E}_4\text{B}_4$ など)が放出されるためと考えられた。

この様にヒスタミン H_2 レセプターは、鼻アレルギーの様にはっきりした態度をとらないがその数の増加や、皮内反応における微細な変化を示すことより、ヒスタミンの働きを調節する無視できない因子と思われた。

ま と め

1) ヒトの鼻粘膜のヒスタミン H_2 レセプターの測定を行なった。

2) ヒト鼻粘膜と 3H -tiotidine との結合は、その濃度により高親和性部分と低親和性部分に分かれた。

3) ヒスタミン H_2 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。

4) ヒスタミン H_2 レセプター数は、鼻アレルギー群において 41 歳以上に比べ、40 歳以下に多い傾向だった。しかし、非アレルギー群では、有意差はなかった。

5) ヒスタミン H_2 レセプター数は、41 歳以上においては、鼻アレルギー群と非アレルギー群との間に有意差は認められなかった。

6) 鼻アレルギー群と非アレルギー群において、解離定数 KD (親和性) に有意差は認められなかった。

7) ヒスタミンの皮内注射による皮膚反応は H_1 -blocker の前処置により有意に抑制され H_2 -blocker では影響を受けなかった。

8) HD 皮内テストの反応は、有意差は見られないものの、 H_2 -blocker の前処置によりやや増強した。

9) 白血球のヒスタミン H_2 レセプターは、ヒスタミン遊離における negative feedback 機構に関与するが、鼻粘膜のそれは、ヒスタミンによる反応の抑制系としての役割を担っている可能性が考えられた。

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

なお、本論文の要旨は第 12 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会にて口演した。

参考文献

- 1) Dale HH, Laidlaw PP: The Physiological action & beta-imidazol. J Physiol 41: 318-344, 1910.
- 2) 前山一隆, 一ノ瀬正和: ヒスタミン H_3 -受容体と気道過敏性, 代謝 29: 137-143, 1992.
- 3) Brian J, O'connor JM, Lecomte, et al: Effect of an inhaled histamine H_3 -receptor agonist on airway responses to sodium metabisulphite in asthma. Br J Clin Pharmacol 35: 55-57, 1993.
- 4) Ichinose M, Peter JB: Histamine H_3 -receptors modulate nonadrenergic neural bronchoconstriction in guineapig in vivo. Eur J Pharmacol 74: 49-55, 1989.
- 5) Foreman JC, Norris DB, Rising TJ, et al: The binding of H_3 -tiotidine to homogenates of guineapig lung parenchyma. Br J Pharmacol 86: 475-482, 1985.
- 6) 島田 均, 馬場廣太郎, 本島新司: ヒト下鼻甲介粘膜の Histamine H_1 receptor binding assay, 獨協医誌 5: 221-227, 1990.
- 7) 島田 均: 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—, 日鼻誌 29: 225-233, 1990.
- 8) 久保伸夫: 鼻粘膜における薬物受容体の検討, 日鼻誌 22: 346-352, 1983.
- 9) Takehana Y, Hamano S, Kikuchi S, et al: Inhibitory Action OKY-046-HCl, a Specific TXA_2 Synthetase Inhibitor, on Platelet Activating Factor (PAF)-Induced Airway Hyperresponsiveness of Guinea Pigs: Role of TXA_2 in Development of PAF-Induced Nonspecific Airway Hyperresponsiveness. Jpn J Pharmacol 52: 621-630, 1990.
- 10) Lichtenstein LM and Gillespie E: Inhibition of histamine release by histamine controlled by H_2 receptor. Nature 244: 287-288, 1973.
- 11) 馬場廣太郎, 後藤治典, 古内一郎, 他: スギ花粉症におけるヒスタミンの Feed-back 機構について—季節時・非季節時の比較からの考察—, 日耳鼻 89: 1064-1069, 1986.
- 12) 馬場廣太郎, 後藤治典, 古内一郎: ヒスタミン遊離抑制におけるヒスタミンレセプターの役割—スギ花粉症患者白血球での H_1 及び H_2 拮抗剤によるブロック実験—, 日耳鼻 89: 1703-1708, 1986.
- 13) Brooks CD, Butler D, Metzler C: Effect of H_2 blockade in the challenged allergic nose. J Allergy Clin Immunol 70: 373-376, 1982.
- 14) Carpenter GB, Bunker-Soler AL, Nelson HS: Evaluation of combined H_1 - and H_2 -receptor blocking agents in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 71: 412-417, 1983.

- 15) Testa B, Mesolella C, Filippini P, et al: The Role of H_2 Antagonists in Perennial Allergic Rhinitis. *Laryngoscope* 103: 1013-1019, 1993.
- 16) Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, et al: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265-275, 1951.
- 17) Scatchard G: The attractions of proteins for small molecules and ions. *Ann NY Acad Sci* 51: 660-672, 1949.
- 18) Bovet D, Staub AM: Action protectrice des thers phenoliques au cours de l'inoxication histaminique. *CR Soc Biol* 124: 547-549, 1937.
- 19) Ash AS, Schild HO: Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmacol* 27: 427-439, 1966.
- 20) Blach JW, Duncan WAM, Durant GJ, et al: Definition and antagonism of histamine H_2 receptors. *Nature* 236: 385-390, 1972.
- 21) Brimblecombe RW, Duncan WAM, Duran GJ, et al: Cimetidine-a non-thiourea H_2 receptor antagonist. *J Int Med Rec* 3: 86-92, 1975.
- 22) Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC: Autoinhibition of brain histamine release mediated by a novel class(H_3) of histamine receptor. *Nature* 302: 832-837, 1983.
- 23) Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M: Thee class of histamine receptors in brain. *Trends Pharmacol Sci.* 7: 24-28, 1986.
- 24) Cang RSL, Tran VT, Snyder S: Characteristics of histamine H_1 -receptors in peripheral tissues labeled with [3H] mepiramine. *J Pharmacol Exp Ther* 209: 437-422, 1979.
- 25) 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 頁.
- 26) 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.
- 27) Davis AO: Regulation of β -adrenergic receptors by steroid hormones. *Ann Rev Physiol* 46: 119-130, 1984.
- 28) 馬場廣太郎: 老人と鼻アレルギー: 耳鼻咽喉科 MOOK 12: 金原出版, 東京, 1989, 273-280 頁.
- 29) 斉藤 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.

鼻アレルギー群と非アレルギー群で下鼻甲粘膜の H_2 レセプターの数に差異があるかを検討するために, ヒスタミン H_2 receptor binding assay をヒト下鼻甲粘膜 (n=46) において試みた。 3H -tiotidine による上記細胞膜標本での receptor binding assay ではその濃度により高親和性部分と低親和性部分とが認められた。

鼻アレルギー群の B_{max} (最大結合量) は 38.5 ± 5.2 fmol/mg protein, 非アレルギーは 26.8 ± 3.4 fmol/mg protein で, 有意差 ($P < 0.05$) をもって鼻アレルギー群に高値だった。また, KD 値 (親和性) には差はみられなかった。

鼻アレルギー群では, 40 歳以下の群で B_{max} は 41.1 ± 5.9 fmol/mg protein, 41 歳以上の群で 29.0 ± 19.1 fmol/mg protein で 40 歳以下の群に多い傾向が認められたが, 非アレルギー群ではその有意差はなかった。

白血球のヒスタミン H_2 レセプターは, ヒスタミン遊離における negative feedback 機構に関与することが分っている。今回の結果から, 鼻粘膜のヒスタミン H_2 レセプターは鼻アレルギーの成立によりその数の変化を示し, I 型アレルギーの抑制系の役割を担っている可能性がある。

(1994 年 10 月 3 日受稿, 1994 年 10 月 27 日受理)