

氏 名（本籍） 一ノ瀬 まさかず 和

学位の種類 医学博士

学位記番号 医 第 2234 号

学位授与年月日 平成 2 年 9 月 12 日

学位授与の条件 学位規則第 5 条第 2 項該当

最終学歴 昭和 55 年 3 月 25 日  
東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目 Histamine  $H_3$  -receptors inhibit neurogenic  
microvascular leakage in airways.  
(気道におけるヒスタミン $H_3$ レセプターの血管  
透過性に対する抑制効果)

(主 査)  
論文審査委員 教授 滝 島 任 教授 本 宮 雅 吉  
教授 渡 辺 建 彦

# 論文内容要旨

## 【目 的】

近年発見されたヒスタミンH<sub>3</sub>レセプターは、中枢神経系においてヒスタミンの合成及び遊離に対し抑制効果を示し、オートレセプターとして機能している。一方肺においても神経由来の気道収縮を、神経節及び神経末端に作用し抑制する。最近の報告によれば、神経由来の気道反応は、気道収縮（平滑筋れん縮）のみならず血管透過性の亢進も重要であるとされているが、この透過性に対するH<sub>3</sub>レセプターの作用は未だ知られていない。本論文では、H<sub>3</sub>レセプターの刺激が神経原性の気道での血管透過性の亢進に対し、どのような作用を持つかについて述べる。

## 【方 法】

63匹のオス、ハートレイ系モルモットを用いた。ウレタン（2g/kg）腹腔内投与後、頸部静脈、動脈にカニューラを挿入し、それぞれ、薬物注入用及び血圧測定用とした。モルモットにおける神経原性の血管透過性の亢進は、非アドレナリン非コリン作動性によることが報告されているので、プロプラノール、アトロピンを前投与し、β受容体およびムスカリニック受容体の影響を除いた。又、H<sub>3</sub>アゴニストであるα-methylhistamine（α-MeHA）は、極軽度ではあるがH<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>レセプターに対しても作用するのでH<sub>1</sub>及びH<sub>2</sub>拮抗剤も投与した。神経刺激は、両側迷走神経を露出し、電気的に行い、その条件は、5 V、7 Hz、5 ms、3分間であった。神経刺激前にα-MeHAを静注しその効果を見た。血管透過性はエバンスブルー（30mg/kg）を静注し、その血管外への漏出を吸光計により測定し行った。又、透過性亢進をおこす直接の神経伝達物質と考えられるサブスタンスP（SP）に対するα-MeHAの効果についても検討した。

## 【結 果】

迷走神経刺激後、エバンスブルーの血管外漏出は、気管、主気管支、近位及び遠位肺内気管支のすべての部位で有意に増加した。α-MeHAは容量依存性にこの透過性亢進を抑制し、1mg/kgで最大効果を示した。その抑制効果は57～68%であった。本抑制効果は選択的H<sub>3</sub>拮抗剤であるthioperamide（5 mg/kg）により完全に遮断された。外因性に与えたSP（1 μg/kg、静注）による透過性亢進はα-MeHAにより抑制されなかった。

## 【考 察】

今回の実験で、 $H_3$ アゴニストである  $\alpha$ -MeHAが神経原性の気道における血管透過性の亢進を抑制することを示した。 $\alpha$ -MeHAは、外因性に与えたSP由来の透過性亢進には影響を与えないことから、 $H_3$ アゴニストは気道の神経末端に作用し、神経ペプチドの遊離をおさえることにより血管透過性亢進を抑制するものと考えられた。

本実験で用いたエバンスブルーは、血漿中の蛋白と結合することが知られており、血漿成分の血管外漏出を定量化するマーカーとしてよく用いられている。血管透過性の亢進がおこる部位は postcapillary venules であり、同部の内皮細胞の収縮による各内皮細胞間隙の開大によるとされている。

神経原性の血管透過性亢進は、アトロピン、プロプラノロール、ヘキサメソニウムといった薬物により影響されないことから、知覚神経からの神経ペプチド放出によると推定されている。このことは、カプサイシン処理による神経ペプチドの枯渇及びSP拮抗剤前投与により神経原性透過性亢進が抑制されることから支持される。

神経原性の血管透過性亢進（神経原性炎症）による血漿成分の漏出は、気道粘膜下層の肥厚、及び気道内腔への粘液の排出等をひきおこし、喘息患者における気道過敏性亢進の一因となっていると考えられる。又、こういったメカニカルな気道の狭小化のみならず、各種炎症細胞も透過性亢進により気道の各組織へ漏出し、これら細胞から放出されるメディエーターによる2次的な気道過敏性の亢進も加わると推定される。

肥満細胞は、副交感神経や知覚神経と極めて近いところに存在することが知られている。こういった肥満細胞から放出されたヒスタミンは $H_1$ レセプターを介して気道平滑筋の収縮や血管透過性の亢進をひきおこすが、 $H_3$ レセプターを介してはこういった収縮、亢進を抑制するように働く。つまり、気道において $H_3$ レセプターは気道収縮、血管透過性亢進の安全弁として作用していると考えられる。

## 【ま と め】

モルモット気道において、ヒスタミン $H_3$ レセプターは、知覚神経末端からの神経ペプチドの放出を抑制することにより、神経原性炎症（血管透過性亢進）をおさえることを示した。血管透過性亢進は、喘息発症のメカニズムの一つとして重要であると考えられるので、ヒスタミン $H_3$ アゴニストは、将来の喘息の治療薬として有用である可能性が示唆された。

## 審査結果の要旨

本論文において著者は、ヒスタミン $H_3$ アゴニストの神経原性炎症（血管透過性亢進）に対する効果を気道で検討した。ヒスタミン $H_3$ レセプターは1983年に脳においてその存在が示唆され、1987年には特異的アゴニストである(R)- $\alpha$ -methylhistamine ( $\alpha$ -MeHA), 拮抗剤である thioperamideが開発されるに至った。 $H_3$ レセプターは脳において、ヒスタミンの産生、遊離に対し抑制的にオートレセプターとして作用している。一方肺においても、コリン作動性及び非アドレナリン非コリン作動性 (NANC) 神経による気道収縮を抑制し、さらに抗原による気道収縮に対しても有効であることを、最近著者らが報告した。

一方近年、気管支喘息の病態において、気道の収縮のみならず、気道の血管透過性の亢進（気道の炎症）も、気道浮腫、炎症細胞及び蛋白成分の粘膜下層への浸潤をひきおこし重要な役割を果たしていると指摘されるに至った。気道の炎症は慢性喘息や難治性喘息において主たる病因であると推定されているが、そのメカニズムの詳細及び調節機構は不明の点が多い。その理由としては、気道収縮が、in vitroでの気管、気管支の張力測定、in vivoでの抵抗測定等、評価が確立しているのに対し、気道血管透過性については、その測定評価が困難であることがあげられる。

本研究において、著者は、エバンスブルーをモルモットに静注し、肺の各部位からの本色素の漏出をスペクトロフォトメーターにより測定した。エバンスブルーは、血漿中の蛋白と結合することが知られている。又、ラジオリラベルした血漿蛋白の組織外漏出とよく相関することも皮膚及び肺で証明されている。よって本研究で用いられた方法は十分定量的であると考えられる。その他、両側迷走神経刺激の条件、前処置、動物のとりあつかいについても適切かつ十分に述べられている。著者は、 $H_3$ アゴニストである $\alpha$ -MeHAが容量依存性に、神経由来の気道血管透過性亢進を抑制するとしており、又、この反応が $\alpha$ -遮断剤により影響されず、 $H_3$ 拮抗剤である thioperamideにて抑制されることから確かに $H_3$ レセプターを介した反応であると結論づけている。 $H_3$ レセプターの局在については、神経由来の反応に対し $\alpha$ -MeHAが有意の抑制効果を持つが、外因性に与えたサブスタンスP (NANC神経の神経伝達物質) の反応には影響しないことから、知覚神経の末端であろうと推定している。さらに、気道を中枢側から末梢側まで4つの部位にわけ、血管透過性を見ており、そのいずれの部位でも $\alpha$ -MeHAは有効であったとしている。考察においては、 $H_3$ レセプターが気管支喘息の病態において、重要な位置を占めている可能性について述べ、今後の治療法にむすびつくのではないかとしている。

以上、本論文は方法、結果、及び考察すべて過不足なく述べられており、十分学位論文に値すると思われる。