

氏 名	Hossen Suárez Maria Alejandra
授与した学位	博士
専攻分野の名称	学術
学位授与番号	博甲第 2926 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	Studies on the participation of the histamine H ₃ receptor in allergic skin responses in mice (マウスの皮膚反応におけるヒスタミン H ₃ 受容体の役割に関する研究)
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 山本 格 教授 川崎 博己

学位論文内容の要旨

H3 受容体は、中枢シナプス前膜に存在し、ヒスタミンの合成ならびに遊離を調節している。最近の研究で、H3 受容体は、睡眠-覚醒、てんかんおよび炎症などに関与していることが明らかになった。しかし、H3 受容体とアトピー性皮膚炎との関連について検討した報告は少ない。従って、皮膚反応における H3 受容体の関与について検討した。

肥満細胞欠損マウス、その野生型マウスおよび H1 受容体欠損マウスを用いた。H3 作用薬および拮抗薬をマウスの吻側背部に投与した直後に、引っ掻き行動の回数を測定した。血管透過性亢進反応は、マウスの尾静脈内にエバンス・ブルーを投与した直後に、薬物を皮内投与し、30 分後にマウスを致死させ、背部皮膚を剥離し色素斑の面積を測定した。ヒスタミン遊離の測定は、Wistar 系ラットの腹腔肥満細胞を単離し、H3 拮抗薬を加えた。次に、反応液を遠心分離し、上清中のヒスタミン含量を測定した。

H3 拮抗薬は、肥満細胞欠損マウスおよびその野生型マウスにおいて、有意な引っ掻き行動および血管透過性亢進反応を誘発した。H3 拮抗薬による引っ掻き行動は、両マウスにおいても同程度認められたが、肥満細胞欠損マウスの血管透過性亢進反応は、野生型マウスと比較して有意に弱かった。さらに、H3 拮抗薬の投与によって、H1 受容体欠損マウスにおいても有意な引っ掻き行動が認められた。H1 拮抗薬は、H3 拮抗薬誘発引っ掻き行動を抑制しなかつたが、サブスタンス P の拮抗薬であるスパンタイドは、有意な抑制作用を示した。一方、H3 拮抗薬により誘発された血管透過性亢進反応は、H1 拮抗薬およびスパンタイドの投与で抑制された。また、H3 拮抗薬は腹腔肥満細胞から有意なヒスタミンの遊離を起こさなかった。

以上の成績より、H3 拮抗薬により誘発された引っ掻き行動の発現には、肥満細胞由来のヒスタミン以外の因子の関与が考えられた。また、血管透過性亢進反応には、間接的に肥満細胞が関与する可能性が考えられた。さらに、ラットの肥満細胞には H3 受容体が存在しないことが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、ヒスタミン H_3 受容体とアトピー性皮膚炎、特に痒みとの関連について H_3 受容体作用薬および拮抗薬を用いてマウスの皮膚反応における H_3 受容体の関与について検討したものである。肥満細胞欠損マウスおよびその野生型マウスに H_3 作用薬を投与しても引っ搔き行動および血管透過性亢進反応は観察されなかった。一方、 H_3 拮抗薬は、いずれのマウスにおいても引っ搔き行動および血管透過性亢進を誘発した。 H_1 受容体欠損マウスにおいても、 H_3 拮抗薬は引っ搔き行動を誘発した。 H_3 拮抗薬により生ずる引っ搔き行動は、 H_1 拮抗薬では抑制されなかつたが、サブスタンス P 拮抗薬であるスパンタイドで抑制された。一方、 H_3 拮抗薬により生ずる血管透過性亢進反応は、 H_1 拮抗薬および NK_1 拮抗薬により抑制された。一方、 H_3 拮抗薬は腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離をおこなつた。

本研究は、 H_3 受容体の末梢での作用即ち皮膚反応における関与についての新しい知見の発見であり、博士（学術）の学位に値すると判断した。