

誘導性ヒスタミンはH₂受容体刺激を介して *P. acnes*-LPS 誘発性肝炎からマウスを保護する

横山 穰

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 薬理学

キーワード：内因性ヒスタミン，サイトカイン，マウス急性肝炎

緒 言

劇症肝炎は炎症性細胞のびまん性肝臓内浸潤像と多発性肝小葉壊死によって病理学的に特徴付けられる。肝臓内浸潤細胞はT-リンパ球優位に構成されており、リンパ球浸潤領域では、Fas-Ligand の発現が確認されている¹⁾。加熱不活化された *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) 処置後、低用量の LPS 投与によって急性で重篤な肝傷害が誘導され、これは劇症肝炎と類似している²⁾。この肝傷害モデルは、病態生理学的な観点から二つの Phase, すなわち *P. acnes* によって誘導される初期のプライミング相と LPS 投与によって惹起される反応相に分類される²⁻⁵⁾。プライミング相において、肝小葉内では単球の浸潤から Th₁ 型免疫応答による肉芽腫形成へと進行していくと考えられる⁶⁾。

ヒスタミンはアレルギー性炎症のケミカルメディエーターとしてよく知られており、L-ヒスチジン脱炭酸酵素の触媒反応によってワンステップで合成される。ヒスタミンはH₁受容体刺激を通じて、血管透過性の亢進、血管拡張、一次知覚神経刺激を惹起し炎症反応の促進に寄与している。このようなH₁受容体刺激作用に

加えてヒスタミンのH₂受容体を介する自然免疫および獲得免疫反応の制御作用が示唆された⁷⁻¹⁰⁾。これまでの研究でヒト末梢血単核球 (PBMC) を用いた in vitro の実験系においてヒスタミンが単球上 IL-18誘導性 ICAM-1 発現を抑制し IL-12, IFN- γ の産生を抑制することを証明した⁸⁾。ヒスタミンはさらに、ヒト MLR における IL-18存在下での単球上 ICAM-1 発現も抑制した⁹⁾。ヒスタミンのこれらの効果はH₂受容体を介していた¹¹⁾。IL-18は元来、IGIF として *P. acnes*-LPS 誘発性肝炎マウスの肝臓から単離されており¹²⁾、IL-18の産生と肝炎病態の進展との間には相関性が確認されている¹³⁻¹⁵⁾。IL-18欠損マウスにおいて、TNF- α 産生の減少や、肝臓における Fas 発現の減少を伴う著明な肝炎病態の減弱が確認された¹³⁾。故にこの肝炎モデルにおいてサイトカイン産生カスケードの上流に、IL-18産生が存在していると考えられる^{13,15)}。

本稿で、我々はヒスタミンがIL-18, IFN- γ , TNF- α 産生の制御を介して *P. acnes*-LPS 誘発性肝炎と致死からマウスを保護することを発見した。HDC 欠損マウスにおいて、*P. acnes*-LPS 誘発性肝炎は増悪傾向を示し、ヒスタミン処置により生存率が回復した。このようなヒスタミンの保護効果はH₂受容体欠損マウス^{7,18)}の生存率が HDC 欠損マウスの生存率と類似していた事や異なったH₂受容体拮抗薬が、肝傷害や生存率を著明に増悪させた事実によって、H₂受容体刺激を介

平成17年6月受理

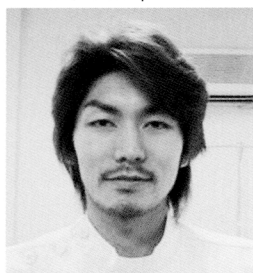
〒700-0807 岡山市南方2-1-26

医療法人碧水会 横山歯科医院

電話：086-222-5649 FAX：086-233-3987

E-mail：jydentall@ybb.ne.jp

◆ プロフィール ◆



昭和50年岡山生まれ、医学博士。平成12年神奈川歯科大学卒業。同年岡山大学大学院医学研究科博士課程入学(薬理学専攻)。平成16年岡山大学大学院医学研究科博士課程卒業(医学博士取得)。同年医療法人碧水会横山歯科医院理事長兼医院長に就任。平成17年から岡山大学医学部・歯学部附属病院口腔外科(病態系)研修登録医となり現在に至る。趣味は自動車。祖父、父ともに薬理学教室で研究に従事。その影響から特に父が取り組んでいたヒスタミンによる炎症および免疫反応調節機能に興味を持ち、薬理学教室に入局。日常臨床で目にする事が多い難治性炎症性疾患の治療薬開発を目指し、主に in vivo 実験を担当。マウスの急性肝炎モデルを作製しオータコイドである内因性誘導性ヒスタミンが肝実質細胞の保護効果を有している事を証明した。

していることが確認された。故にヒスタミンは、 H_2 受容体刺激を通じてエンドトキシン誘発性肝炎の治療に効果を有している可能性が示唆された。

方 法

実験にはヒスタミン (HA) の合成酵素であるヒスチジン脱炭酸酵素 (HDC) 遺伝子欠損 ($HDC^{-/-}$) マウス^{16,17)}、ヒスタミン H_2 受容体遺伝子欠損 ($H_2R^{-/-}$) マウス^{7,18)}並びに、それぞれの野生型マウスを用いた。 *P. acnes*-LPS 誘発性急性肝炎モデルは、加熱不活化した *P. acnes* (1 mg/body) を尾静脈から静注し、一週間後に LPS (0.5 μ g/body) を同部位から静注することによって作製した。ファモチジン (FAM, 5 mg/kg)、ラニチジン (RAN, 10mg/kg) あるいは *d*-クロルフェニラミン (CHL, 4 mg/kg) の効果を検討する際に LPS 投与前10分、投与後2時間の時点でそれぞれ野生型マウスに皮下注射し、ヒスタミン (HA, 4 mg/kg) の効果を検討する際には同じ投与条件で $HDC^{-/-}$ マウスに皮下注射した。血漿中の AST, ALT 活性は POP 法を用いて測定した。ホルマリン灌流固定肝臓組織をパラフィン包埋後、切片を作製し H-E 染色と TUNEL 法を用いてアポトーシス細胞の検出を行った。肝臓組織の HDC 活性および HA とその主要代謝物であるテレメチルヒスタミン (*t*-MH) の含有量は HPLC を用いて測定した¹⁹⁻²¹⁾。肝臓における HA 産生細胞は凍結肝臓組織切片を用いて、抗 HDC 抗体、抗 CD 68抗体あるいは抗 CD 3 抗体による免疫二重染色によって同定した。肝臓組織の proIL-18と TNF- α レベルはウェスタンブロット法で検出した²²⁾。血漿中サイトカインレベル (IL-18, IL-12, IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL

-10) は Elisa 法で測定した。

結 果

FAM, RAN を野生型肝炎マウスに投与すると生存率の著しい低下が認められたが、CHL を投与した場合は生存率に変化は認められなかった。 $HDC^{-/-}$ マウス、 $H_2R^{-/-}$ マウスの生存率は野生型マウスと比較して著明な低下が認められた。 $HDC^{-/-}$ マウスに HA を処置すると低下した生存率は野生型マウスレベルにまで回復した (図 1)。

野生型マウスの肝臓においては、LPS 投与後6時間で HDC が3倍程度に上昇し、それに伴い HA レベルは9倍に上昇していた (図 2 A, B)。ウェスタンブロットによって LPS 投与後3時間で74 kDa の HDC が誘導されていることが確認された (図 2 D, E)。さらに *t*-MH も平行して上昇が認められたため (図 2 C)、合成酵素誘導によって産生された HA が速やかに代謝されていることが示唆された。

P. acnes-LPS 肝炎マウスの肝臓内で HDC 抗体陽性細胞は、CD 68陽性細胞であることが確認されたが CD 3 陽性T細胞ではなかった (図 3)。これらの結果から誘導性 HA はクッパー細胞もしくはマクロファージ細胞内で産生されている可能性が示唆された。肝炎病理組織の H-E 染色像から、FAM 処置によって細胞浸潤の増加、肝細胞の変性、類洞毛細血管の拡張が認められた。肝細胞の変性は $HDC^{-/-}$ マウスでさらに顕著に認められた。興味深いことに $HDC^{-/-}$ マウスに HA を処置すると肝臓組織構造の破壊は減弱していた (図 4 A, B)。

TUNEL 法によってアポトーシス細胞を検出すると、

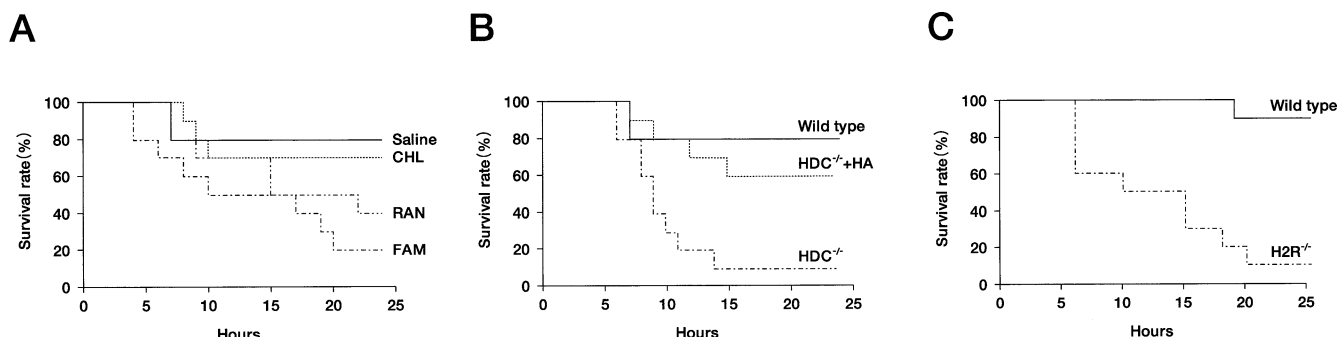


図 1 *P. acnes*-LPS 誘発性肝炎による野生型、 $HDC^{-/-}$ 、 $H_2R^{-/-}$ マウスの生存率の比較
野生型マウスは *d*-chlorpheniramine (4 mg/kg, s.c.) (CHL), famotidine (5 mg/kg, s.c.) (FAM) もしくは ranitidine (10mg/kg, s.c.) (RAN) を2回投与し無処置コントロール群との生存率を比した (A)。 $HDC^{-/-}$ マウスは histamine (4 mg/kg, s.c.) (HA) を2回投与し (B)、 $H_2R^{-/-}$ マウス (C) と同様に、野生型マウスとの生存率を比較した。 n=10. (Copyright 2004. The American Gastroenterological Association. Reproduced with permission from ref. 37)

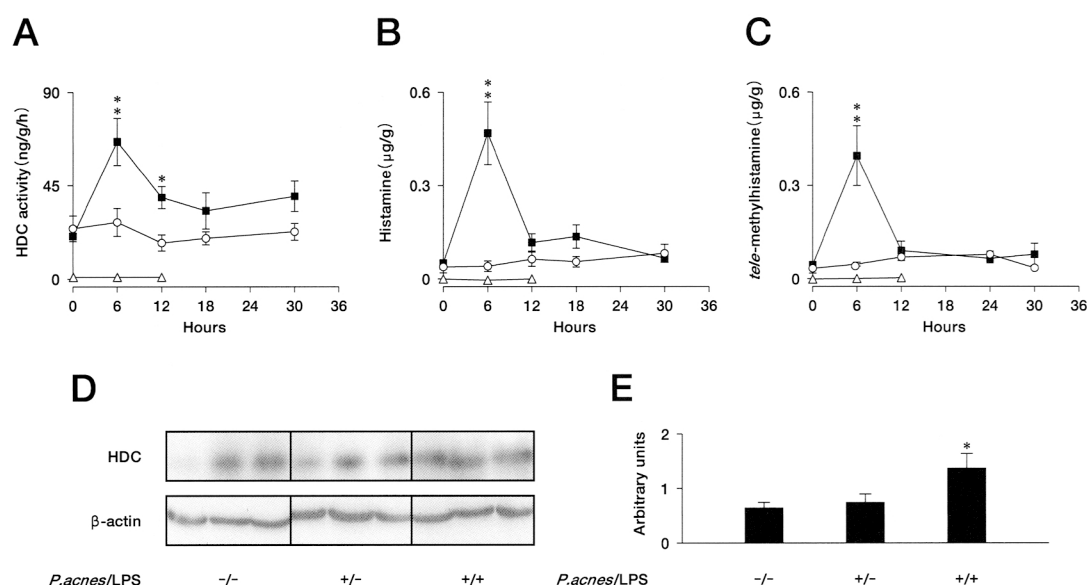


図2 *P. acnes*-LPS 誘発性肝炎による野生型マウス肝臓の HDC 活性, histamine および tele-methylhistamine レベルの経時的変化
野生型マウスを *P. acnes* 単独 (○), *P. acnes*-LPS (■) 処置し, HDC^{-/-}マウスを *P. acnes*-LPS (△) 処置し, 肝臓の HDC 活性, histamine および tele-methylhistamine レベルの経時的変化を HPLC を用いて測定した (A-C). *P. acnes* 単独処置群との有為差は * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ であった. 野生型マウスを saline, *P. acnes* 単独, *P. acnes*-LPS 処置し 6 時間後の肝臓における HDC protein を Western blotting によって検索し定量化した. その結果, *P. acnes* 単独処置群と比較して有為差は * $P < 0.05$ であった (D, E).
(Copyright 2004. The American Gastroenterological Association. Reproduced with permission from ref. 37)

野生型マウスと比較して (図 4 C-b) HDC^{-/-}マウス (図 4 D-a), FAM 投与野生型マウス (図 4 C-d) で著明に増加していた. HDC^{-/-}マウスに HA を処置するとアポトーシス細胞数も著しく減少していた (図 4 D-b).

LPS 投与後, 野生型マウスと HDC^{-/-}マウスの血漿 AST, ALT 活性の経時的変化を測定すると野生型マウスにおいて LPS 投与後 6 時間をピークとして両酵素活性の上昇を確認した. 一方, HDC^{-/-}マウスにおいては, LPS 投与後 3 時間をピークとして血漿 AST, ALT 活性の著明な上昇が認められたが, その上昇は野生型マウスと比較して 2 倍程度高値であった (図 5 A, B). 野生型マウスにおいて FAM の効果を確認すると FAM 処置によって LPS 投与後の両酵素活性がさらに上昇することが明らかにされた. H₂R^{-/-}マウスの両酵素活性は 3 時間の時点で野生型マウスの 2 倍高値を示した (図 5 C, D).

HA の肝細胞保護作用機序を検討するため, IL-18 および TNF- α ^{2,12,15} の肝臓組織レベルでの発現を検討した. ウェスタンブロットの結果から, LPS 投与によって野生型マウスの肝臓で proIL-18 および TNF- α が誘導され, FAM 処置によって proIL-18 および TNF- α レベルは著しく増強された (図 6 A, B). さらに

HDC^{-/-}マウス, H₂R^{-/-}マウスにおいては proIL-18, TNF- α レベルが著しく上昇し, HDC^{-/-}マウスに HA を処置すると proIL-18 および TNF- α レベル (図 6 A, B) は野生型マウスのレベルにまで低下することが明らかとなった.

同様に血漿中のサイトカインレベルを測定すると, FAM 処置によって野生型マウスの IL-12, IL-18, IFN- γ , TNF- α , IL-6 レベルは著しく上昇したが CHL 処置では変化がなかった (図 7).

HDC^{-/-}マウス, H₂R^{-/-}マウスにおいては IL-12, IL-18, IFN- γ , TNF- α , IL-6 レベルが FAM 処置マウスよりもさらに高値を示した. HDC^{-/-}マウスに HA を処置すると, IL-12, IL-18, IFN- γ , TNF- α , IL-6 レベルは著明に低下した (図 8).

考 察

本研究において, *P. acnes* と LPS によって誘発される致死的な肝傷害が, 誘導性に産生される HA によって抑制されることが証明された. *P. acnes*-LPS 誘発性肝傷害において, HDC 活性の上昇と HA と t-MH レベルの上昇を我々は明らかにした. これまでの代謝研究によって, 細胞外間隙へと放出された HA はヒスタミン N-メチル基転移酵素によるメチル化とジア

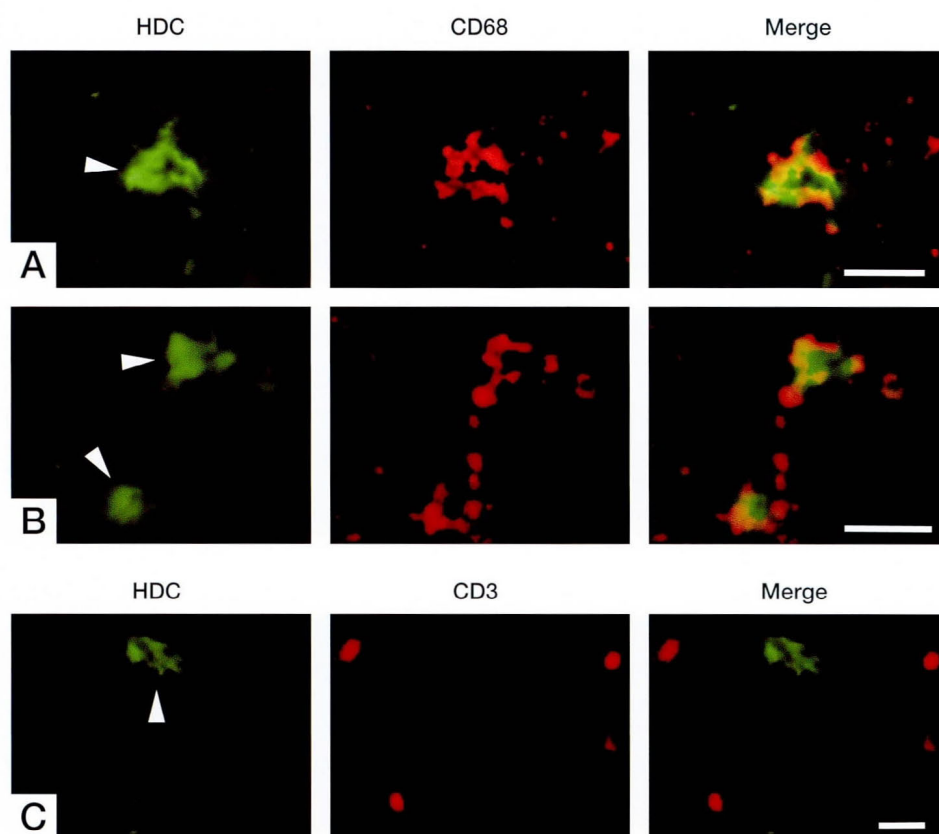


图 3

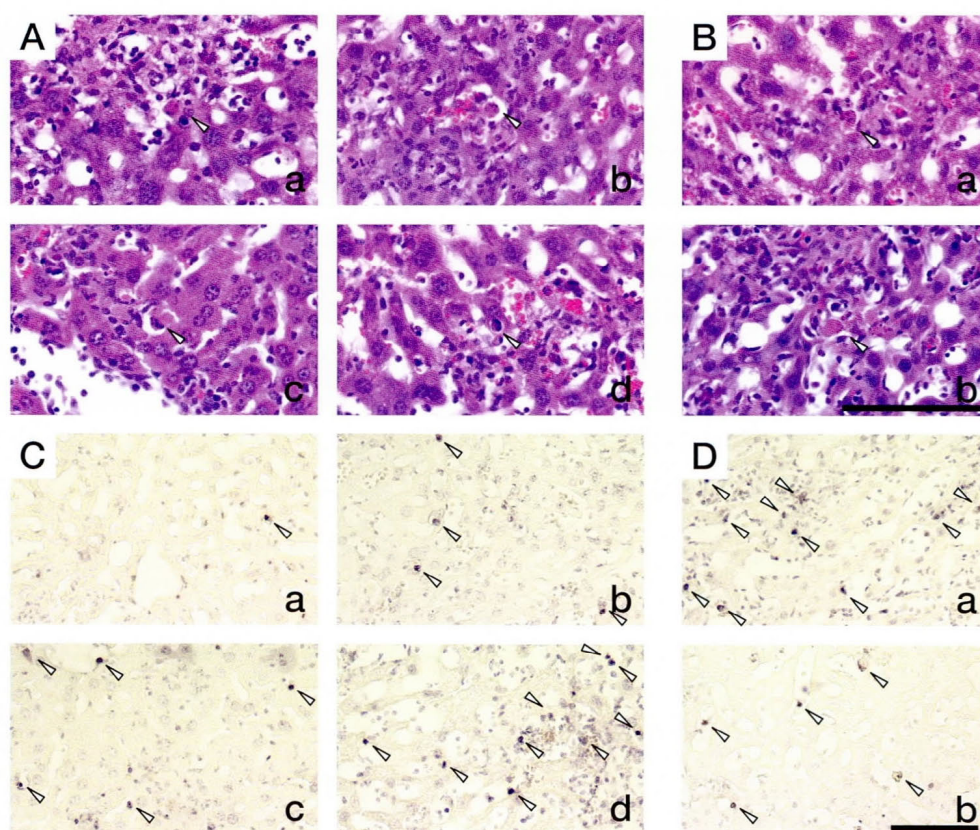


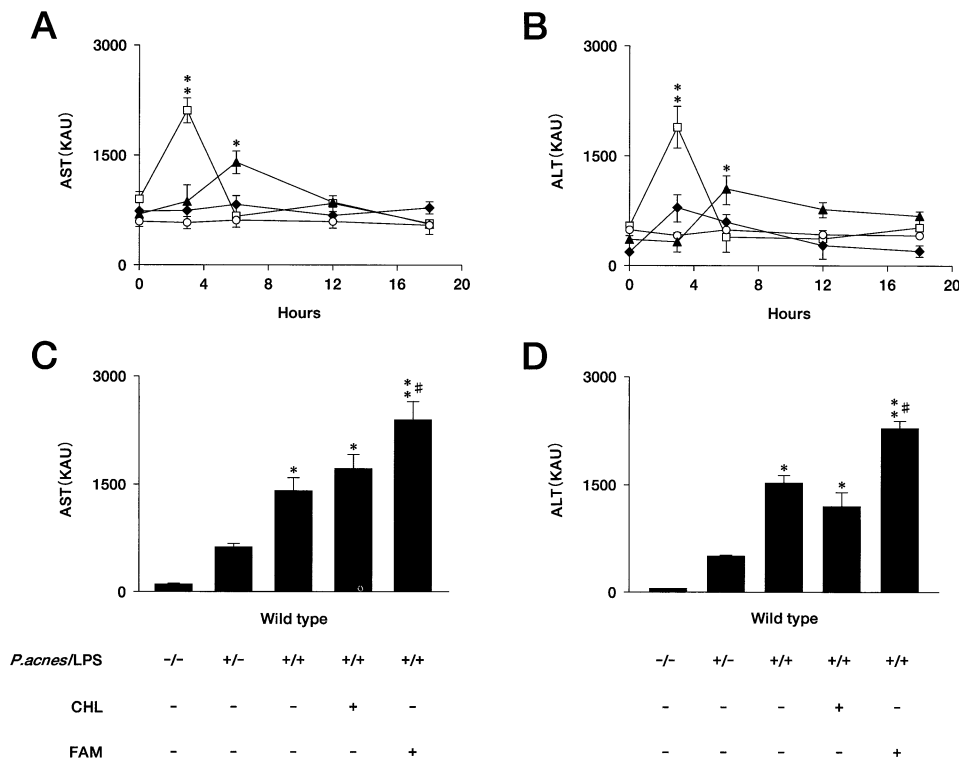
图 4

図3 *P. acnes*-LPS 誘発性肝炎による野生型マウス肝臓における HDC 免疫陽性細胞の局在

二重免疫染色のために凍結組織切片は PFA で固定され、その切片は抗 HDC、抗 CD68 (A, B), もしくは抗 HDC、抗 CD3 (C) 抗体との組み合わせでインキュベート後 DTAF (HDC), Cy3 (CD68および CD3) によって標識された 2 次抗体を添加した。矢印は HDC 陽性細胞を示す。(Copyright 2004. The American Gastroenterological Association. Reproduced with permission from ref. 37)

 図4 野生型マウスと HDC^{-/-}マウスの肝臓における組織学的変化

LPS 投与後 6 時間の時点で³⁶⁾、肝臓組織を 10%ホルマリン固定し組織学的検討を加えた。A, 野生型マウスの肝臓組織 Hematoxylin-Eosin 染色 (a ; *P. acnes* 単独処置, b ; *P. acnes*-LPS, c ; *P. acnes*-LPS および *d*-chlorpheniramine ; d ; *P. acnes*-LPS, c ; *P. acnes*-LPS および famotidine)。C, 同 TUNEL 染色 B, HDC^{-/-}マウスの肝臓における Hematoxylin-Eosin 染色 (a ; *P. acnes*-LPS, b ; *P. acnes*-LPS および histamine)。D, 同 TUNEL 染色。矢印はアポトーシス細胞を示す。(Copyright 2004. The American Gastroenterological Association. Reproduced with permission from ref. 37)


 図5 *P. acnes*-LPS 誘発性肝炎による野生型マウスと HDC^{-/-}マウス血漿 AST および ALT レベルの変化

野生型マウスの血漿 AST および ALT レベルの経時変化を測定した (A, B)。野生型マウスを *P. acnes* 単独 (○), *P. acnes*-LPS (▲) で処置し, HDC^{-/-}マウスを *P. acnes*-LPS (□) もしくは *P. acnes*-LPS および histamine (4 mg/kg, s.c.) (◆) で処置した。*P. acnes* 単独処置群との有為差は* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ であった。*d*-chlorpheniramine (4 mg/kg, s.c.) (CHL) もしくは famotidine (5 mg/kg, s.c.) (FAM) 処置した野生型マウスの LPS 処置 6 時間後の血漿中 AST および ALT レベルを測定した (C, D)。*P. acnes* 単独処置群との有為差は* $P < 0.05$ であった。*P. acnes*-LPS 処置群との有為差は# $P < 0.05$ であった。(Copyright 2004. The American Gastroenterological Association. Reproduced with permission from ref. 37)

ミンオキシダーゼによる酸化的脱アミノ化という二つの経路を経て不活化されると考えられている²³⁾。メチル化によって産生される *t*-MH は、哺乳動物における HA の主要な代謝物とされ^{21,28)}、この *t*-MH の上昇は HA の遊離とその代謝の増加を正確に反映している^{19,28)}。ゆえにこの病態モデルの肝臓において、極めて急速に HA の合成と遊離が増加していることが分かる。

免疫システム内には、動態の異なる二つの様式の HA

が存在するかもしれない^{11,29)}。一つは肥満細胞および好塩基球顆粒中の貯蔵型 HA で、もう一つはマクロファージや T 細胞で産生される誘導性 HA である^{30-32,34)}。本動物モデルにおいては、LPS 投与前後で肝臓内肥満細胞数に変化が無いこと、また観察された HA 動態から判断して、この病態モデルの肝臓で一過性に増加した HA は誘導性 HA の特徴を持っていることが分かる。事実免疫二重染色法で、HDC 陽性細胞は CD 68

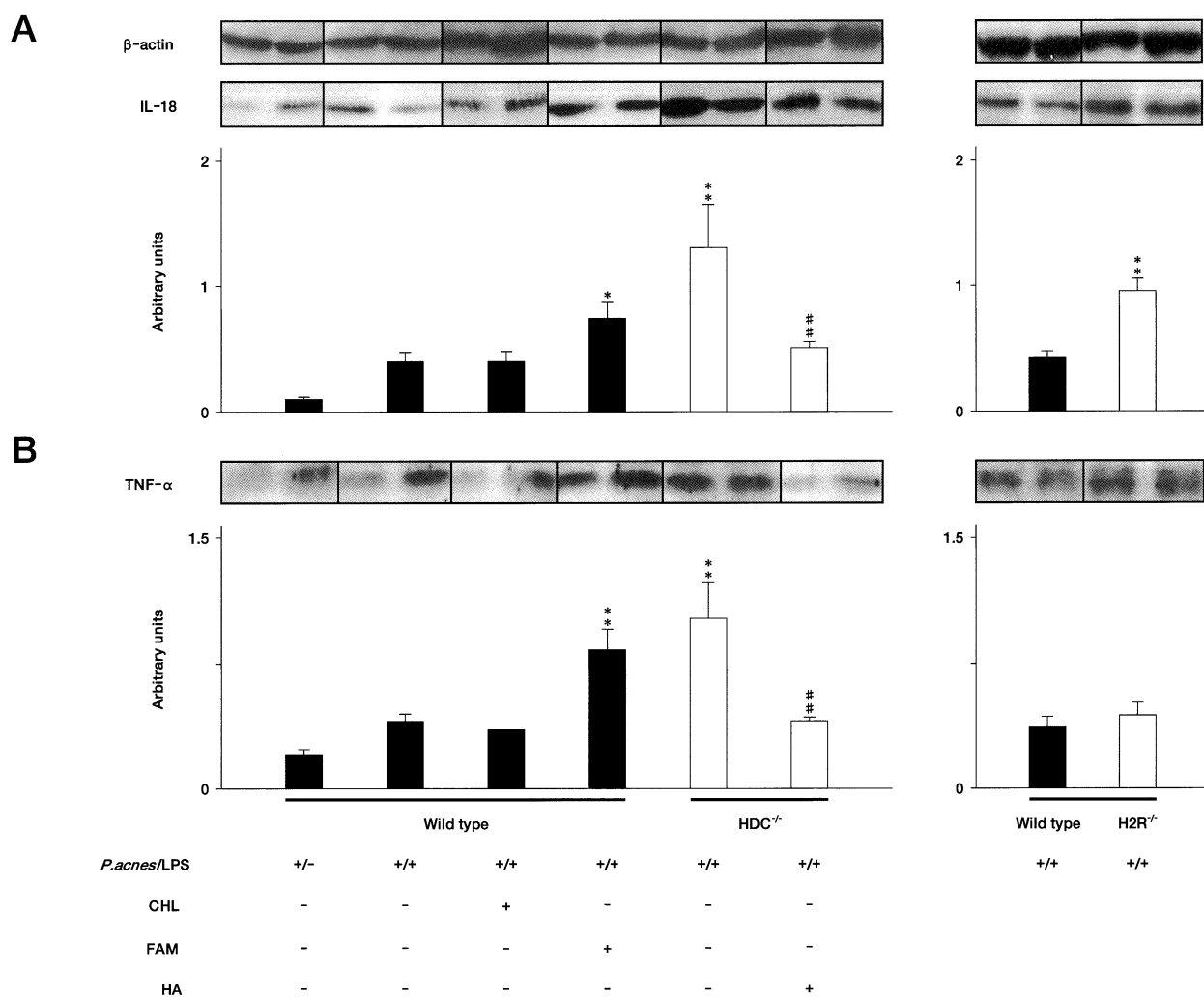


図6 *P. acnes*-LPS 処置した野生型マウス、HDC^{-/-}マウス、H₂R^{-/-}マウスの肝臓における proIL-18および TNF- α の発現
LPS 投与 3 時間後の肝臓組織ホモジネートを等蛋白量電気泳動し抗 IL-18抗体 (A) および抗 TNF- α 抗体 (B) を用いて Western blotting を行い定量化した。 *P. acnes*-LPS 処置した野生型マウスとの有為差は *P < 0.05, **P < 0.01であった。 *P. acnes*-LPS 処置した HDC^{-/-}マウスとの有為差は##P < 0.01であった。(Copyright 2004. The American Gastroenterological Association. Reproduced with permission from ref. 37)

陽性のクッパー細胞あるいはマクロファージであることが明らかにされた。FAM が肝臓における IL-18産生を含むサイトカイン応答を増強し、肝傷害を増悪させたという現象は、クッパー細胞やマクロファージにおいて、内因性に産生された HA による H₂R 刺激が、肝臓における炎症反応を抑制するということを示唆している。

HDC^{-/-}マウスにおける HA 合成誘導の欠如は、FAM 処置した野生型マウスで観察されたような重篤な肝炎を惹起した。HA 投与した HDC^{-/-}マウスでは致死率が顕著に回復したが、おそらくは *P. acnes*-LPS 肝傷害において内因性 HA がサイトカイン産生カスケードを強力に抑制し、肝細胞保護作用を示すものと推測さ

れる。*P. acnes* の前投与は 1 週間後に投与される少量の LPS に対する感受性を増加させ、重篤な致死性肝炎を誘発する^{3,5,12}。*P. acnes* のプライミングの効果は、IL-12, IFN- γ を含む複数のサイトカインに依存していることが報告されている^{24,26}。IFN- γ はクッパー細胞やマクロファージの LPS に対する感受性を高め、これらの細胞からの IL-18, TNF- α の産生が増強される。IL-18, IL-12は相乗的に肝臓の Th₁細胞を刺激し IFN- γ の産生を亢進する。つまり反応相における IL-18, IL-12, IFN- γ , TNF- α の産生は相互に依存性がある。FAM と HA は野生型および HDC^{-/-}マウスにそれぞれ LPS 投与前後に投与されているのでこれらの薬物は反応相に作用しているはずである。事実、

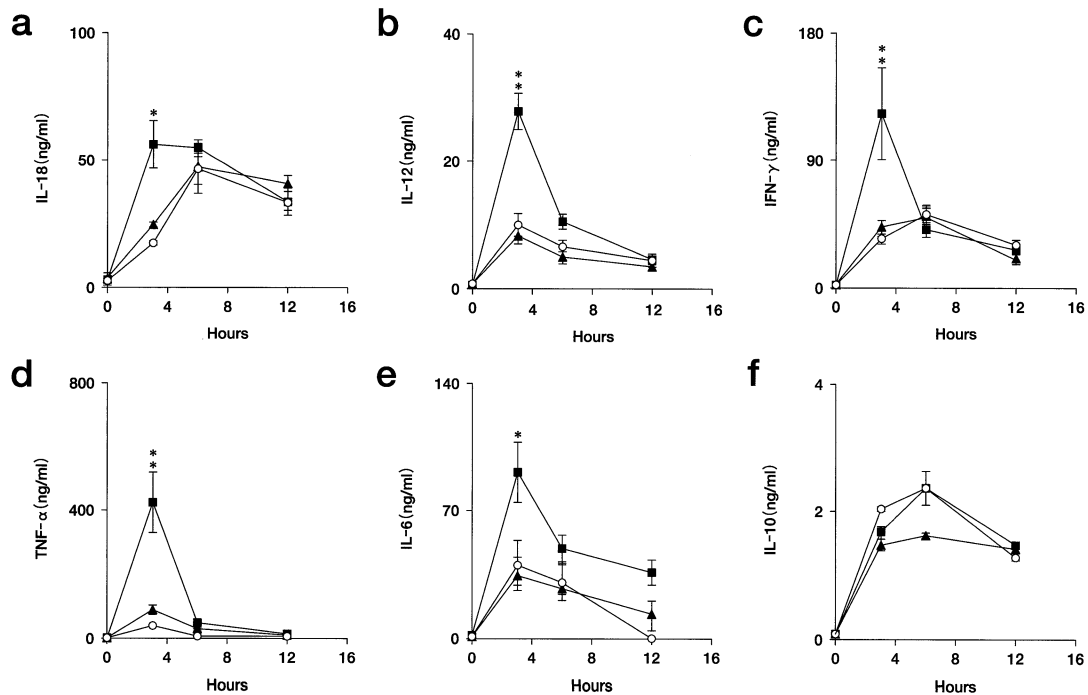


図7 *P. acnes*-LPS 処置した野生型マウス血漿サイトカイン反応に対する *d*-chlorpheniramine および famotidine の効果
d-Chlorpheniramine (4 mg/kg, s.c.) (▲) もしくは famotidine (5 mg/kg, s.c.) (■) は LPS 処置前10分処置後2時間の時点で投与し各時点で血漿サイトカインレベルを ELISA 法にて測定した. saline 処置群 (○) との有差は* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ であった.
 (Copyright 2004. The American Gastroenterological Association. Reproduced with permission from ref. 37)

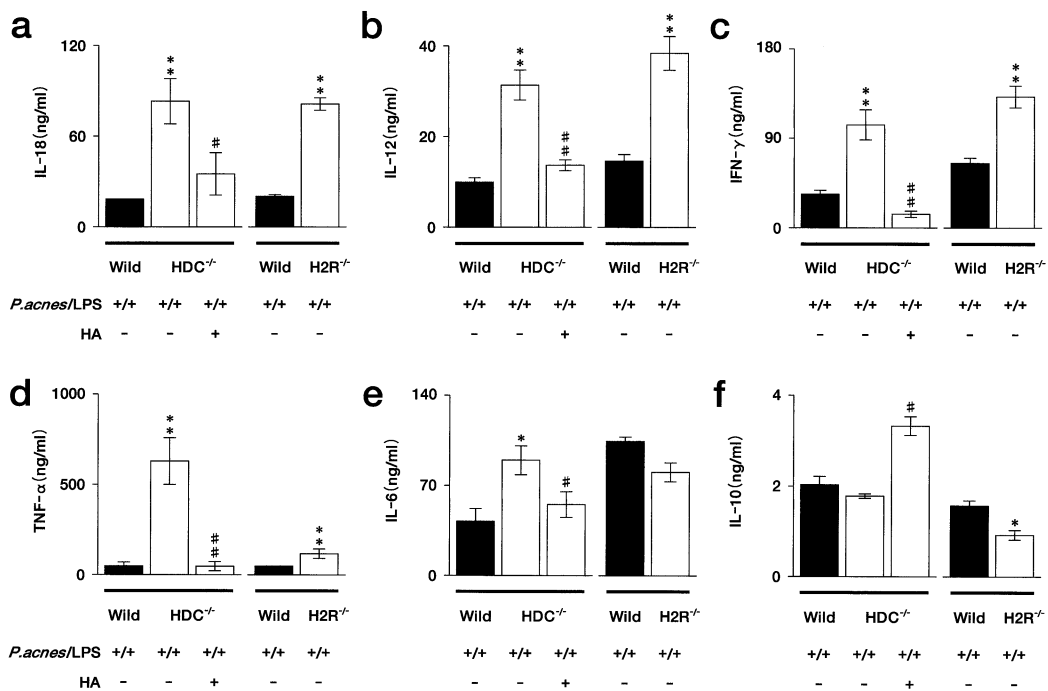


図8 *P. acnes*-LPS 処置した HDC^{-/-}マウス, H₂R^{-/-}マウスにおける血漿サイトカインレベルの変化
 HDC^{-/-}マウスに histamine (4 mg/kg, s.c.) (HA) を LPS 処置前10分, 処置後2時間の時点で投与し, LPS 処置3時間後の時点で HDC^{-/-}マウス, H₂R^{-/-}マウスの血漿サイトカインレベルを ELISA 法にて測定した. 野生型マウスとの有差は* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ であった. *P. acnes*-LPS 処置群との有差は# $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ であった. (Copyright 2004. The American Gastroenterological Association. Reproduced with permission from ref. 37)

肝臓における proIL-18と TNF- α レベルが FAM 投与と HA 投与によって正反対の方向に著しく変化することをウエスタンブロット法で確認した。従って HA の作用部位の一つとして反応性を高められたクッパー細胞あるいはマクロファージ上の H₂R が推定され、この H₂R 刺激は反応相における、IL-18と TNF- α の過剰な産生を減少させると考えられる。IL-18は IL-12と協同的に IFN- γ の産生を強力に促すのである³³⁻³⁵。ゆえに、HA が LPS 投与後早期のクッパー細胞、マクロファージの活性化を H₂R 受容体刺激を介して制御することによって、結果としてサイトカイン産生カスケードを効果的に減弱させると考えられる。AST, ALT の上昇が HDC^{-/-}マウスにおいて野生型マウスに比べて急激であることは、誘導性 HA による負のフィードバック機構が欠如しているためと考えられる。この考え方は、血漿中サイトカイン反応を両マウス間で比較したデータによっても裏付けされている。

ヒト PBMC における IL-18誘導性の IL-12, IFN- γ , TNF- α の産生は、接着分子を介する細胞間相互作用に依存していること、さらに HA は H₂R 刺激を介して単球上 ICAM-1, CD 86 の発現を低下させ、その結果サイトカイン産生を抑制することが高橋らによって報告されている⁹。ヒト PBMC における LPS 誘導性の TNF- α 産生や、IL-18によって増強される MLR が単球上 ICAM-1, B 7 分子の発現抑制を介して HA によって制御されるという類似した現象の報告もある^{9,10}。これらの知見によって、我々は誘導性 HA がこの急性肝炎マウスの肝臓において、クッパー細胞や浸潤性単球/マクロファージ上の接着分子の発現を抑制することによって、細胞間相互作用をコントロールする可能性を仮説している³⁶。また我々は敗血症に伴って出現した劇症肝炎においては、患者の消化管出血予防のための H₂R 拮抗薬投与が肝炎増悪的に作用する可能性を指摘し、このような状況下での治療には H⁺-K⁺-ATPase 阻害薬への変更が必要であると考えている。現在、臨床症例についての後ろ向き調査を進めている。

結 論

本稿は、*P. acnes*-LPS 誘発性肝傷害に対して内因性誘導性 HA が、IL-18産生の制御を通じて肝細胞保護的な役割を担っていることを明確に証明した。HA は H₁受容体を介するアレルギー性炎症反応における仲介作用という病態生理学的な機能に加えて、H₂受容体刺

激を介して、過度の自然免疫応答に対する負の調節因子としての機能も担っているものと考えられる。

文 献

- 1) Galle PR, Hofmann WJ, Walczak H, Schaller H, Otto G, Stremmel W, Krammer PH, Runkel L : Involvement of the CD 95 (APO-1 /Fas) receptor and ligand in liver damage. *J Exp Med* (1995) **182**, 1223-1230.
- 2) Tsuji H, Harada A, Mukaida N, Nakanuma Y, Bluethmann H, Kaneko S, Yamakawa K, Nakamura SI, Kobayashi KI, Matsushima K : Tumor necrosis factor receptor p55 is essential for intrahepatic granuloma formation and hepatocellular apoptosis in a murine model of bacterium-induced fulminant hepatitis. *Infect Immun* (1997) **65**, 1892-1898.
- 3) Katschinski T, Galanos C, Coumbos A, Freudenberg MA : Gamma interferon mediates *Propionibacterium acnes*-induced hypersensitivity to lipopolysaccharide in mice. *Infec Immun* (1992) **60**, 1994-2001.
- 4) Smith SR, Calzetta A, Bankowski J, Kenworthy-Bott L, Terminelli C : Lipopolysaccharide-induced cytokine production and mortality in mice treated with *Corynebacterium parvum* . *J Leuk Biol* (1993) **54**, 23-29.
- 5) Tsutsui H, Matsui K, Kawada N, Hyodo Y, Hayashi N, Okamura H, Higashino K, Nakanishi K : IL -18 accounts for both TNF- α - and Fas ligand-mediated hepatotoxic pathways in endotoxin-induced liver injury in mice. *J Immunol* (1997) **159**, 3961-3967.
- 6) Yoneyama H, Harada A, Imai T, Baba M, Yoshie O, Zhang Y, Higashi H, Murai M, Asakura H, Matsushima K : Pivotal role of TARC, a CC chemokine, in bacteria-induced fulminant hepatic failure in mice. *J Clin Invest* (1998) **102**, 1933-1941.
- 7) Jutel M, Watanabe T, Klunker S, Akdis M, Thomet OA, Malolepszy J, Zak-Nejmark T, Koga R, Kobayashi T, Blaser K, Akdis CA : Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H 1 and H 2 receptors. *Nature* (2001) **413**, 420-425.
- 8) Takahashi KH, Yoshida A, Iwagaki H, Yoshino T, Itoh H, Morichika T, Yokoyama M, Akagi T, Tanaka N, Mori S, Nishibori M : Histamine regulation of IL-18-initiating cytokine cascade is associated with down regulation of ICAM-1 expression in human peripheral blood mononuclear cells. *J Pharmacol Exp Ther* (2002) **300**, 227-235.
- 9) Itoh H, Takahashi HK, Iwagaki H, Yoshino T, Morimoto Y, Saito S, Yagi T, Akagi T, Nishibori M, Tanaka N : Effect of histamine on intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and production of IFN- γ and IL-12 in mixed lymphocyte reaction stimulated with IL-18. *Transplantation* (2002) **74**, 864-870.

- 10) Morichika T, Takahashi HK, Iwagaki H, Yoshino T, Tamura R, Yokoyama M, Mori S, Akagi T, Nishibori M, Tanaka N : Effect of histamine on intercellular adhesion molecule - 1 and B 7 expression in lipopolysaccharide-stimulated human peripheral blood mononuclear cells. *J Pharmacol Exp Ther* (2003) **304**, 624-633.
- 11) Nishibori M, Takahashi KH, Mori S : The regulation of ICAM-1 and LFA-1 interaction by autacoids and statins : a novel strategy for controlling inflammation and immune responses. *J Pharmacol Sci* (2003) **92**, 7-12.
- 12) Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, Torigoe K, Okura T, Nukada Y, Hattori K, Akita K, Namba M, Tanabe F, Konishi K, Fukuda S, Kurimoto M : Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* (1995) **378**, 88-91.
- 13) Sakao Y, Takeda K, Tsutsui H, Kaisho T, Nomura F, Okamura H, Nakanishi K, Akira S : IL-18-deficient mice are resistant to endotoxin-induced liver injury but highly susceptible to endotoxin shock. *Int Immunol* (1999) **11**, 471-480.
- 14) Faggioni R, Cattley RC, Guo J, Flores S, Brown H, Qi M, Yin S, Hill D, Scully S, Chen C, Brankow D, Lewis J, Baikalov C, Yamane H, Meng T, Martin F, Hu S, Boone T, Senaldi G : IL-18-binding protein protects against lipopolysaccharide-induced lethality and prevents the development of Fas/Fas ligand-mediated models of liver disease in mice. *J Immunol* (2001) **167**, 5913-5920.
- 15) Tsutsui H, Matsui K, Okamura H, Nakanishi K : Pathophysiological roles of interleukin-18 in inflammatory liver diseases. *Immunol Rev* (2000) **174**, 192-209.
- 16) Ohtsu H, Tanaka S, Terui T, Hori Y, Makabe-Kobayashi Y, Pejler G, Tchougounova E, Hellman L, Gertsenstein M, Hirasawa N, Sakurai E, Buzas E, Kovacs P, Csaba G, Kittel A, Okada M, Hara M, Mar L, Numayama-Tsuruta K, Ishigaki-Suzuki S, Ohuchi K, Ichikawa A, Falus A, Watanabe T, Nagy A : Mice lacking histidine decarboxylase exhibit abnormal mast cells. *FEBS Lett* (2001) **502**, 53-56.
- 17) Hirasawa N, Ohtsu H, Watanabe T, Ohuchi K : Enhancement of neutrophil infiltration in histidine decarboxylase-deficient mice. *Immunology* (2002) **107**, 217-221.
- 18) Kobayashi T, Tonai S, Ishihara Y, Kog R, Okabe S, Watanabe T : Abnormal functional and morphological regulation of the gastric mucosa in histamine H₂ receptor-deficient mice. *J Clin Invest* (2000) **105**, 1741-1749.
- 19) Takeuchi Y, Nishibori M, Uomoto M, Iwagaki H, Nakaya N, Tanaka N, Saeki K : Increase in histidine decarboxylase activity in tissues of mice bearing Colon-26 tumor cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* (1999) **360**, 92-98.
- 20) Itoh Y, Oishi R, Adachi N, Saeki K : A highly sensitive assay for histamine using ion-pair HPLC coupled with postcolumn fluorescent derivatization : its application to biological specimens. *J Neurochem* (1992) **58**, 884-889.
- 21) Nishibori M, Oishi R, Saeki K : Histamine turnover in the brain of different mammalian species : implications for neuronal histamine half-life. *J Neurochem* (1984) **43**, 1544-1549.
- 22) Nishibori M, Tahara A, Sawada K, Sakiyama J, Nakaya N, Saeki K : Neuronal and vascular localization of histamine N-methyltransferase in the bovine central nervous system. *Eur J Neurosci* (2000) **12**, 415-424.
- 23) Beaven MA : Factors regulating availability of histamine at tissue receptors ; in *Pharmacology of histamine receptors*, Ganellin CR and Parsons ME eds, Bristol, Wright (1982) pp 103-145.
- 24) Tanaka Y, Takahashi A, Watanabe K, Takayama K, Yahata T, Habu S, Nishimura T : A pivotal role of IL-12 in Th1-dependent mouse liver injury. *Int Immunol* (1996) **8**, 569-576.
- 25) Matsui K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Hyodo Y, Hayashi N, Hiroishi K, Kawada N, Okamura H, Nakanishi K, Higashino K : *Propionibacterium acnes* treatment diminishes CD4⁺ NK1.1⁺ T cells but induces type I T cells in the liver by induction of IL-12 and IL-18 production from Kupffer cells. *J Immunol* (1997) **159**, 97-106.
- 26) Tsuji H, Mukaida N, Harada A, Kaneko S, Matsushita E, Nakanuma Y, Tsutsui H, Okamura H, Nakanishi K, Tagawa Y, Iwakura Y, Kobayashi K, Matsushima K : Alleviation of lipopolysaccharide-induced acute liver injury in *Propionibacterium acnes*-primed IFN- γ -deficient mice by a concomitant reduction of TNF- α , IL-12, and IL-18 production. *J Immunol* (1999) **162**, 1049-1055.
- 27) Shimizu Y, Margenthaler JA, Landeros K, Otomo N, Doherty G, Flye MW : The resistance of *P. acnes*-primed interferon gamma-deficient mice to low-dose lipopolysaccharide-induced acute liver injury. *Hepatology* (2002) **35**, 805-814.
- 28) Oishi R, Nishibori M, Itoh Y, Saeki K, Fukuda T, Araki Y : Histamine turnover in the brain of morphine-dependent mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* (1988) **337**, 58-63.
- 29) Endo Y : Simultaneous induction of histidine and ornithine decarboxylases and changes in their product amines following the injection of *Escherichia coli* lipopolysaccharide into mice. *Biochem Pharmacol* (1982) **31**, 1643-1647.

- 30) Takamatsu S, Nakashima I, Nakano K : Modulation of endotoxin-induced histamine synthesis by cytokines in mouse bone marrow-derived macrophages. *J Immunol* (1996) **156**, 778-785.
- 31) Ghosh AK, Hirasawa N, Ohtsu H, Watanabe T, Ohuchi K : Defective angiogenesis in the inflammatory granulation tissue in histidine decarboxylase-deficient mice but not in mast cell-deficient mice. *J Exp Med* (2002) **195**, 973-982.
- 32) Aoi R, Nakashima I, Kitamura Y, Asai H, Nakano K : Histamine synthesis by mouse T lymphocytes through induced histidine decarboxylase. *Immunology* (1989) **66**, 219-223.
- 33) Okamura H, Tsutsui H, Kashiwamura S, Yoshimoto T, Nakanishi K : Interleukin-18 : a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. *Adv Immunol* (1998) **70**, 281-312.
- 34) Munder M, Mallo M, Eichmann K, Modolell M : Murine macrophages secrete interferon gamma upon combined stimulation with interleukin (IL)-12 and IL-18 : A novel pathway of autocrine macrophage activation. *J Exp Med* (1998) **187**, 2103-2108.
- 35) Yoshimoto T, Takeda K, Tanaka T, Ohkusu K, Kashiwamura S, Okamura H, Akira S, Nakanishi K : IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th 1 cells, and B cells : synergism with IL-18 for IFN-gamma production. *J Immunol* (1998) **161**, 3400-3407.
- 36) Ikeda N, Mukaida N, Kaneko S, Fujioka N, Su S, Nariuchi H, Unoura M, Harada K, Nakanuma Y, Kobayashi K, Matsushima K : Prevention of endotoxin-induced acute lethality in *Propionibacterium acnes*-primed rabbits by an antibody to leukocyte integrin $\beta 2$ with concomitant reduction of cytokine production. *Infect Immun* (1995) **63**, 4812.
- 37) Yokoyama M, Yokoyama A, Mori S, Takahashi HK, Yoshino T, Watanabe T, Watanabe T, Ohtsu H, Nishibori M : Inducible histamine protects mice from *P. acnes*-primed and LPS-induced hepatitis through H_2 -receptor stimulation. *Gastroenterology* (2004) **127**(3), 892-902.