

# Histamine とその類似化合物のモルモット 顎下腺に対する cyclic AMP 増加作用

岡山大学医学部薬理学教室（主任：佐伯清美教授）

村 上 真 人

（昭和57年12月24日受稿）

**Key words:** Submandibular gland,  
Histamine H<sub>2</sub> receptor,  
Cyclic AMP, Metiamide,  
Mepyramine,

## 結 言

Histamine は、哺乳類の唾液腺において、分泌促進作用を示し<sup>1),2)</sup>、いわゆる機能的血管拡張にも役割を果たしているといわれている<sup>3)</sup>。しかし、唾液腺組織の histamine 受容体の特性は十分には解明されていない。

adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate (cyclic AMP) は、ある種のホルモンやオータコイドの作用においていわゆる second messenger の働きをしているのではないかということが広く推測されている。たとえば、胃粘膜<sup>4)-6)</sup>、心筋<sup>7)-9)</sup>、脂肪細胞<sup>10)</sup>、白血球<sup>11)</sup>、表皮<sup>12)</sup> のような多くの末梢組織において、histamine は H<sub>2</sub> 受容体<sup>13)</sup> を活性化することによって、cyclic AMP の産生を促す。ところがモルモットの脳では、H<sub>2</sub> 受容体だけでなく H<sub>1</sub> 受容体<sup>14)</sup> もまた histamine によって惹起される cyclic AMP 含量の増加に関与しているといわれている<sup>15)-17)</sup>。唾液腺において、もしも事実このような histamine 受容体が adenylate cyclase の活性化に関与しているとすれば、histamine 添加後に唾液腺の cyclic AMP レベルがどのように変化するかを測定することにより、これらの組織に存在する histamine 受容体のタイプを解明するうえで有益な情報が得られるのではないかと考えられる。そこで、今回の研究では、細切したモルモット顎下腺組織の cyclic AMP レベルに及ぼす histamine

とその類似化合物の効果を追求し、あわせて histamine 拮抗薬ならびに histamine 代謝酵素阻害薬の cyclic AMP 反応に対する影響についても検討した。

## 実験材料および方法

### 1. 動物

実験動物としては、5～8 週齢で体重 220～300 g の雌 Hartley 系モルモット（静岡県実験動物農業協同組合）を使用した。動物は使用前 16～24 時間絶食させ、水は自由に与えた。

### 2. 薬物および試薬

histamine dihydrochloride, 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX), aminoguanidine bicarbonate および quinacrine hydrochloride は半井化学（京都）より購入した。mepyramine maleate は ICN 社（Plainview, 米国 NY）から、牛血清アルブミン（fraction V）は Armour 社（Kankakee, 米国 IL）から、cyclic AMP は Sigma 社（St. Louis, 米国 MO）から、[8-<sup>3</sup>H] adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate (27.5 Ci / mmole) は Radiochemical Centre (Amersham, 英国 Bucks) からそれぞれ購入した。metiamide, 4-methylhistamine dihydrochloride および 2-(2-pyridyl)ethylamine dihydrochloride は Dr. W. A. M. Duncan (Smith Kline and French Laboratories, Welwyn Garden City 英国 Herts) より贈与されたものである。他の試薬は市販品を使

用した。

### 3. 顎下腺切片のインキュベーション

モルモットの頭部を強打し、頸動脈より脱血致死させた。両側の顎下腺をすばやく摘出し、冷却し、一片が2 mm以下の小片に細切した。数匹の動物から得た顎下腺切片を一緒にして各々の実験に用いた。組織片は後の操作を敏速に行うために、10-mlのガラスホモジナイザーの中でインキュベートした。約100 mgの組織片を4.5 mlのmodified Krebs-Henseleit Ringer bicarbonate液 (NaCl, 118 mM; KCl, 4.7 mM; CaCl<sub>2</sub>, 2.5 mM; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.2 mM; MgSO<sub>4</sub>, 1.2 mM; NaHCO<sub>3</sub>, 25 mM; glucose, 11.7 mM)の中に浮遊させ、95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>混合ガスを泡立たせることによって十分に酸素を供給しながら、37°Cで30分間インキュベートした。30分間のプレインキュベーションの終了時に、浮遊媒液を捨て、あらかじめ95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>ガスを通気しておいた、IBMX(10<sup>-3</sup> M)を含む新鮮な37°Cのmodified Krebs-Henseleit液4.5 mlに取り替えた。そして、十分な通気と37°Cでのインキュベーションを再開した。特にことわらない限り、インキュベーションは10分間続行した。薬物の効果を検討する場合、histamineとその類似化合物はインキュベーションの期間中のみ添加し、histamine拮抗薬およびhistamine代謝酵素阻害薬はプレインキュベーションとインキュベーションの両期間とも添加した。インキュベーション終了後、浮遊媒液を捨て、4.5 mlの冷7%トリクロロ酢酸を加え、氷槽中でホモジナイズした。ホモジネートの2 mlずつを2本の試験管に入れ、cyclic AMPの定量に用いた。また残りの一部を蛋白質の定量に用いた。

### 4. cyclic AMPの抽出と定量

Yokoyamaらの方法<sup>18)</sup>でcyclic AMP試料精製し、cyclic AMPを定量した。

### 5. 蛋白質の定量

ホモジネートの蛋白質含量は牛血清アルブミンを標準にして、Lowryらの方法<sup>19)</sup>により測定した。

## 実験成績

### 1. 細切顎下腺のcyclic AMPレベルに及ぼすhistamineの効果の時間経過

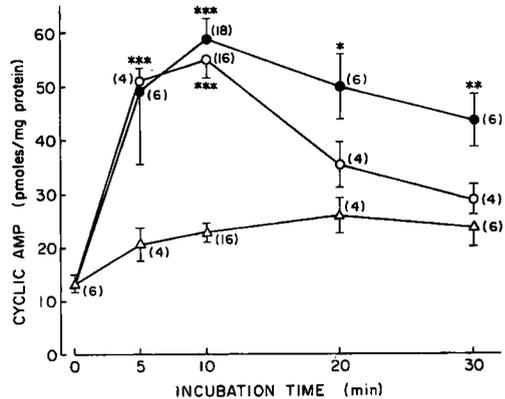


図1 モルモット顎下腺切片のcyclic AMPレベルに及ぼすhistamineの効果の時間経過

結果は平均値±標準誤差で、括弧内の数字は実験例数。IBMX(10<sup>-3</sup> M)単独(△); IBMX(10<sup>-3</sup> M) + histamine(10<sup>-4</sup> M) (○); IBMX(10<sup>-3</sup> M) + histamine (10<sup>-3</sup> M) (●)。星印はIBMX単独との間にStudent *t*-試験により有意差があることを示す。  
\* P < 0.05, \*\* P < 0.02, \*\*\* P < 0.001.

histamine(10<sup>-4</sup>および10<sup>-3</sup> M)は、IBMX(10<sup>-3</sup> M)存在下でモルモット顎下腺組織片のcyclic AMP含量を増加させた(図1)。histamineの効果はインキュベーション開始後10分で最高に達し、その後下降した。そこで、以後の実験では組織片のインキュベーションの期間は10分間とした。

### 2. histamine, 4-methylhistamine および 2-(2-pyridyl) ethylamine のcyclic AMPに及ぼす効果の用量-反応関係

図2 Aに示すように、histamineはIBMX(10<sup>-3</sup> M)の存在下で組織cyclic AMPレベルを用量依存的に増加させた。その増加は、10<sup>-6</sup> Mおよびそれ以上の濃度で有意であった。histamineの効果は、約10<sup>-3</sup> Mで最高に達した。histamineによる組織cyclic AMP含量の最大増加は、対数用量-反応曲線から求めると約36 pmoles/mg proteinで、同曲線から得られたhistamineのED<sub>50</sub>値は約1.3 × 10<sup>-5</sup> Mであった。

4-methylhistamineおよび2-(2-pyridyl)ethylamineの効果の用量-反応曲線は図2 Bに示してある。用量-反応曲線から求めた4-methylhistamineによるcyclic AMPの最大増加は約50 pmoles/mg proteinであった。4-methylhistamineのED<sub>50</sub>値(約2.2 × 10<sup>-5</sup> M)は、hista-

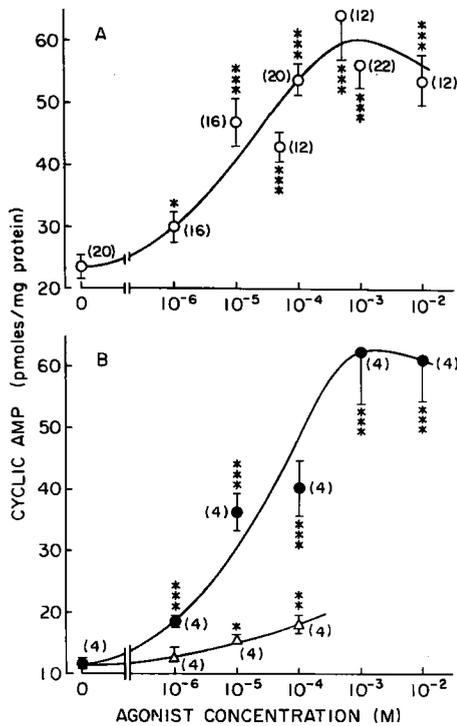


図2 モルモット顎下腺切片の cyclic AMP レベルに及ぼす histamine, 4-methylhistamine および 2-(2-pyridyl)ethylamine の効果の用量-反応曲線  
 A: histamine. B: 4-methylhistamine (●) と 2-(2-pyridyl)ethylamine (△). 30分間のプレインキュベーション後, 組織片を IBMX(10<sup>-3</sup> M) 存在下で各活性薬と10分間インキュベートした. 結果は平均値±標準誤差で, 括弧内の数字は実験例数. IBMX 単独存在下での基礎レベルと比較して有意差: \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001.

mine の ED<sub>50</sub>値にかなり近かった.

2-(2-pyridyl)ethylamine は histamine および 4-methylhistamine と比較して, はるかに効力が弱かった.

3. histamine と 4-methylhistamine の効果に対する metiamide および mepyramine の影響  
 metiamide は, 10<sup>-5</sup> M の濃度で histamine (10<sup>-4</sup> M) の cyclic AMP 増加効果を有意に抑制し, 10<sup>-4</sup> M では histamine の効果を大部分遮断した(表1).

一方, mepyramine は 10<sup>-7</sup> M の濃度で histamine (10<sup>-4</sup> M) の効果を全然抑制しなかった.

metiamide は 4-methylhistamine の cyclic AMP 増加効果も抑制した(表2). metiamide は 10<sup>-4</sup> M の濃度では, 同濃度の 4-methylhistamine の効果をほとんど完全に遮断した.

4. histamine の効果に対する aminoguanidine と quinacrine の影響

aminoguanidine(10<sup>-4</sup> M) と quinacrine(10<sup>-4</sup> M) の併用は histamine(5 × 10<sup>-5</sup> M) の cyclic AMP 増加効果に有意な影響を及ぼさなかった. また, これらの化合物は, それ自身では cyclic AMP の基礎レベルに有意な効果を及ぼさなかった(表3).

考 察

histamine 受容体には2つのタイプがあるということがひろく認められている. すなわち,

表1 histamine によるモルモット顎下腺切片の cyclic AMP レベルの上昇に対する metiamide と mepyramine の効果. 30分間のプレインキュベーション後, 組織片は IBMX(10<sup>-3</sup> M) を含む, histamine 添加あるいは非添加媒液中で10分間インキュベートした. metiamide と mepyramine はプレインキュベーションとインキュベーションの両期間を通して添加した. 括弧内の数字は実験例数を示す.

Drugs (Concentration)	Basal Level Mean ± SEM	Cyclic AMP (pmoles / mg protein)	
		Histamine (10 <sup>-4</sup> M)	
		Mean ± SEM	Increment <sup>a</sup>
Control	17.4 ± 0.7 (3)	65.6 ± 9.9 (4)	48.2
Metiamide(10 <sup>-5</sup> M)	16.3 ± 1.6 (4)	40.8 ± 2.5 (5) <sup>b</sup>	24.5
Control	25.1 ± 1.3 (4)	56.2 ± 7.2 (4)	31.1
Metiamide(10 <sup>-4</sup> M)	27.3 ± 1.5 (4)	31.9 ± 2.1 (4) <sup>c</sup>	4.6
Control	30.1 ± 3.3 (4)	63.0 ± 5.3 (4)	32.9
Mepyramine(10 <sup>-7</sup> M)	24.2 ± 0.9 (4)	66.4 ± 3.0 (4)	42.2

a 基礎レベルからの増加分を表す. b 対照値と比較して P<0.05. c 対照値と比較して P<0.02.

表2 4-methylhistamineによるモルモット顎下腺切片の cyclic AMP レベルの上昇に対する metiamide の効果。組織片は IBMX( $10^{-3}$  M) 存在下で、4-methylhistamine 添加あるいは非添加媒液中で10分間インキュベートした。metiamide はプレインキュベーションとインキュベーションの両期間を通して添加した。括弧内の数字は実験例数を示す。

Drugs (Concentration)	Basal Level Mean $\pm$ SEM	Cyclic AMP (pmoles/mg protein)	
		4-Methylhistamine ( $10^{-4}$ M)	
		Mean $\pm$ SEM	Increment <sup>a</sup>
Control	14.5 $\pm$ 0.6 (4)	60.1 $\pm$ 12.0 (4)	45.6
Metiamide( $10^{-5}$ M)	15.9 $\pm$ 1.0 (4)	26.0 $\pm$ 2.1 (3)	10.1
Control	25.1 $\pm$ 1.3 (4)	64.0 $\pm$ 6.6 (4)	38.9
Metiamide( $10^{-4}$ M)	27.3 $\pm$ 1.5 (4)	30.2 $\pm$ 3.3 (4) <sup>b</sup>	2.9

a 基礎レベルからの増加分を表す。 b 対照値と比較して  $P < 0.005$

表3 histamine によるモルモット顎下腺切片の cyclic AMP レベルの上昇に対する aminoguanidine と quinacrine の併用効果。組織片は IBMX( $10^{-3}$  M) の存在下で、histamine 添加あるいは非添加媒液中で10分間インキュベートした。aminoguanidine および quinacrine はプレインキュベーションとインキュベーションの両期間を通して添加した。括弧内の数字は実験例数を示す。

Drugs (Concentration)	Basal Level Mean $\pm$ SEM	Cyclic AMP (pmoles/mg protein)	
		Histamine ( $5 \times 10^{-5}$ M)	
		Mean $\pm$ SEM	Increment <sup>a</sup>
Control	30.1 $\pm$ 3.3 (4)	56.4 $\pm$ 5.3 (4)	26.3
Aminoguanidine( $10^{-4}$ M) + Quinacrine ( $10^{-4}$ M)	26.6 $\pm$ 1.4 (4)	55.4 $\pm$ 6.1 (4)	28.8

a 基礎レベルからの増加分を表す。

Ash と Schild<sup>14)</sup>によって最初に名づけられ  $H_1$  受容体と Black ら<sup>13)</sup>によって定義された  $H_2$  受容体がそれである。

4-methylhistamine は選択的な  $H_2$  受容体活性薬であり<sup>13)</sup>、2-(2-pyridyl)ethylamine は 2-methylhistamine よりもさらに選択的な  $H_1$  受容体活性薬である<sup>20), 21)</sup> 今回の実験では、histamine も、4-methylhistamine も強力な phosphodiesterase 阻害薬である IBMX<sup>22)</sup> 存在下で、細切モルモット顎下腺の cyclic AMP 含量を明らかに増加させた。ところが、2-(2-pyridyl)ethylamine は顎下腺における cyclic AMP の蓄積をわずかにしか刺激しなかった。metiamide は  $H_2$  拮抗薬であり、その解離定数 ( $K_D$ ) は単離したモルモット心房についての算定では  $9.2 \times 10^{-7}$  M、ラットの子宮では  $7.5 \times 10^{-7}$  M である<sup>23), 24)</sup>。  $H_1$  拮抗

薬 mepyramine のモルモット回陽で histamine との拮抗から得られた  $pA_2$  値は 9.3 である<sup>25)</sup>。この値から  $K_B$  値を計算すると  $1.75 \times 10^{-9}$  M となる。histamine および 4-methylhistamine の cyclic AMP 増加効果は metiamide ( $10^{-5}$  および  $10^{-4}$  M) によって遮断された。しかしながら、mepyramine は  $10^{-7}$  M の濃度で顎下腺の histamine に対する cyclic AMP 反応に遮断効果を示さなかった。これらの結果を総合すると、モルモットの顎下腺における cyclic AMP 上昇反応を媒介する histamine 受容体は、 $H_2$  型の特徴をもっているものと結論できる。

顎下腺切片の cyclic AMP 上昇反応には、比較的高濃度の活性薬が必要であった。今回の実験で活性薬のこのような高濃度が必要であったのは、活性薬が組織を通過して受容体に向って

ゆっくり拡散するためであるかもしれない。たとえば、胃粘膜切片でも cyclic AMP の増加を証明するには比較的高濃度の histamine が必要とされる<sup>4)</sup>。しかし、単離した壁細胞についての研究では、histamine は生理的レベル ( $ED_{50}$  値は約  $10^{-6} M$ ) で十分 cyclic AMP の産生を刺激することが観察されている<sup>26)</sup>。したがって今回の成績は、比較的高濃度の活性薬を使用して得られたものではあるが、その重要性を看過することはできない。

aminoguanidine は histaminase の強力な阻害薬であり<sup>27)</sup>、quinacrine は histamine N-methyltransferase 阻害薬である<sup>28)</sup>。これらの histamine 代謝酵素の活性を著しく抑制するのに十分と思われる濃度の aminoguanidine と quinacrine を一緒に反応液に加えたが、 $ED_{50}$  値に近い濃度の histamine の cyclic AMP 効果を増強しなかった。したがって、histamine や 4-methylhistamine の用量-反応曲線の勾配がゆるやかなのは、これらのアミンが低濃度で代謝によって分解されるためであるとは考えにくい。同様に、4-methylhistamine の最大効果が histamine のそれを上回っていることも、4-methylhistamine の代謝速度が histamine のそれよりも遅いためであるというふうには説明できそうにない。

今回の成績は、histamine と 4-methylhistamine の相対的活性に関して、他の組織を用いて得られた従来の成績との間にくい違いがある。Black ら<sup>13)</sup>は、モルモットの心房の収縮頻度、ラットの子宮の弛緩およびラットの胃酸分泌を指標にして測定した、 $H_2$  活性薬としての 4-methylhistamine の活性は、それぞれ histamine の活性の 43.0、25.3 および 38.9% であると報告している。Johnson と Mizoguchi<sup>9)</sup>によれば、モルモット心室の adenylyl cyclase 活性に対する刺激効力は、4-methylhistamine の方が histamine よりも明らかに弱い。4-methylhistamine は、モルモットの脳切片における cyclic AMP 蓄積刺激効果でも histamine に比べて活性が弱い<sup>15), 17)</sup>。

Hirschowitz ら<sup>29)</sup>は、高度に選択的な  $H_2$  受容体活性薬と histamine の相対的効力および最大

効果は、イヌにおける胃酸分泌刺激と心拍数増加ではかなり異っていることを観察した。そして彼らは、自分達の成績が、ある一つの作用を指標として比較した場合、個々の  $H_2$  活性薬によって効果に相違があるのは勿論であるが、 $H_2$  作用であるという点では共通であっても、ある一つの  $H_2$  活性薬の異なった臓器あるいは組織に対する  $H_2$  作用には、かなりの非均質性が存在することを示すものと結論している。今回の成績と他の組織について報告されている成績との違いは、このような見解を支持するように思われる。

モルモット顎下腺の  $H_2$  受容体がどのような細胞に分布しており、この型の受容体の刺激による細胞内 cyclic AMP レベルの上昇が具体的に細胞のいかなる機能に関係しているかの解明は将来の課題である。

## 要 約

モルモット顎下腺切片の cyclic AMP 含量に及ぼす histamine とその類似化合物の効果、およびこの効果に対する histamine 拮抗薬ならびに histamine 代謝酵素阻害薬の影響をしらべ、次の成績を得た。

1) 被検の histamine 受容体活性薬は cyclic AMP レベルを用量依存的に上昇させた。histamine と 4-methylhistamine の  $ED_{50}$  値はそれぞれ約  $1.3 \times 10^{-5} M$  および  $2.2 \times 10^{-5} M$  であった。4-methylhistamine の最大効果は histamine のそれを上回った。

2) 2-(2-pyridyl)ethylamine は histamine や 4-methylhistamine と比較して、効果はるかに劣っていた。

3) metiamide は histamine および 4-methylhistamine による cyclic AMP レベルの上昇を著しく抑制した。しかし、mepyramine は無効であった。

4) aminoguanidine と quinacrine の併用は、histamine の cyclic AMP レベル上昇効果に対して影響を及ぼさなかった。

以上の成績は、モルモット顎下腺には、cyclic AMP 増加を媒介する  $H_2$  型の histamine 受容体が存在することを示唆する。

稿を終えるに臨み御指導、御校閲を賜った佐伯清美教授に深甚の謝意を表します。さらに直接御指導、

御教示を賜った横山純、瀬尾幸一郎両博士に心から御礼申し上げます。

## 文 献

1. Emmelin, N.: Action of histamine upon salivary glands. In *Handbook of Experimental Pharmacology* vol. 18/1, ed. M. Rocha e Silva, Springer-Verlag, Berlin, pp. 294–301, 1966.
2. Lorenz, W., Haubensak, G., Hutzel, M. and Werle, E.: Histaminliberierung in Gl. submaxillaris und Pankreas durch Parasympathicomimetica, Peptidhormone, Histamin und Mepyramin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Exp. Pathol.* **260**, 416–437, 1968.
3. Erjavec, F.: The role of histamine in functional vasodilatation in submandibular gland of the cat. *Agents Actions* **9**, 71–72, 1979.
4. Karppanen, H. O. and Westermann, E.: Increased production of cyclic AMP in gastric tissue by stimulation of histamine<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>)-receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **279**, 83–87, 1973.
5. Dousa, T.P. and Code, C.F.: Effect of histamine and its methyl derivatives on cyclic AMP metabolism in gastric mucosa and its blockade by an H<sub>2</sub> receptor antagonist. *J. Clin. Invest.* **53**, 334–337, 1974.
6. Major, J.S. and Scholes, P.: The localization of a histamine H<sub>2</sub>-receptor adenylate cyclase system in canine parietal cells and its inhibition by prostaglandins. *Agents Actions* **8**, 324–331, 1978.
7. Pösch, G., Kukovetz, W.R. and Scholz, N.: Specific inhibition by burimamide of histamine effects on myocardial contraction and cyclic AMP. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **280**, 223–228, 1973.
8. McNeill, J.H. and Verma, S.C.: Blockade by burimamide of the effects of histamine and histamine analogs on cardiac contractility, phosphorylase activation and cyclic adenosine monophosphate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **188**, 180–188, 1974.
9. Johnson, C.L. and Mizoguchi, H.: The interaction of histamine and guanylnucleotides with cardiac adenylate cyclase and its relationship to cardiac contractility. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **200**, 174–186, 1977.
10. Grund, V.R., Goldberg, N.D. and Hunninghake, D.B.: Histamine receptors in adipose tissue: Involvement of cyclic adenosine monophosphate and the H<sub>2</sub>-receptor in the lipolytic response to histamine in isolated canine fat cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **195**, 176–184, 1975.
11. Lichtenstein, L.M. and Gillespie, E.: Inhibition of histamine release by histamine controlled by H<sub>2</sub> receptor. *Nature* **244**, 287–288, 1973.
12. Iizuka, H., Adachi, K., Halprin, K.M. and Levine, V.: Histamine (H<sub>2</sub>) receptor-adenylate cyclase system in pig skin (epidermis). *Biochim. Biophys. Acta* **437**, 150–157, 1976.
13. Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., Ganellin, C.R. and Parsons, E.M.: Definition and antagonism of histamine H<sub>2</sub>-receptors. *Nature* **236**, 385–390, 1972.
14. Ash, A.S.F. and Schild, H.O.: Receptors mediating some actions of histamine. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **27**, 427–439, 1966.
15. Baudry, M., Martres, M.P. and Schwartz, J.C.: H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptors in the histamine-induced accumulation of cyclic AMP in guinea-pig brain slices. *Nature* **253**, 362–364, 1975.
16. Rogers, M., Dismukes, K. and Daly, J.W.: Histamine-elicited accumulations of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate in guinea-pig brain slices: Effect of H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-antagonists. *J. Neurochem.* **25**,

- 531-534, 1975.
17. Dismukes, K., Rogers, M. and Daly, J.W.: Cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate formation in guinea-pig brain slices: Effect of H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-histaminergic agonists. *J. Neurochem.* **26**, 785-790, 1976.
  18. Yokoyama, J., Seo, S., Taki, Y., Kurose, M., Murakami, M. and Saeki, K.: Effect of histamine on adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate levels in granulation tissue. *Biochem. Pharmacol.* **29**, 103-109, 1980.
  19. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**, 265-275, 1951.
  20. Durant, G.J., Ganellin, C.R. and Parsons, M.E.: Chemical differentiation of histamine H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptor agonists. *J. Med. Chem.* **18**, 905-909, 1975.
  21. Levi, R., Allan, G. and Zavec, J.H.: Cardiac histamine receptors. *Fed. Proc.* **35**, 1942-1947, 1976.
  22. Peytremann, A., Nicholson, W.E., Liddle, G.W., Hardman, J.G. and Sutherland, E.W.: Effects of methylxanthines on adenosine 3', 5'-monophosphate and corticosterone in the rat adrenal. *Endocrinology* **92**, 525-530, 1973.
  23. Black, J.W., Duncan, W.A.M., Emmett, J.C., Ganellin, C.R., Hesselbo, T., Parsons, M.E. and Wyllie, J.H.: Metiamide — an orally active histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist. *Agents Actions* **3**, 133-137, 1973.
  24. Parsons, M.E.: The evidence that inhibition of histamine-stimulated gastric secretion is a result of the blockade of histamine H<sub>2</sub>-receptors. In *International Symposium on Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Antagonists*, ed. C.J. Wood and M.A. Simkins, Smith Kline and French Laboratories Limited, Welwyn Garden City, pp. 207-216, 1973.
  25. Arunlakshana, O. and Schild, H.O.: Some quantitative uses of drug antagonists. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **14**, 48-58, 1959.
  26. Soll, A.H. and Wollin, A.: Histamine and cyclic AMP in isolated canine parietal cells. *Am. J. Physiol.* **237**, E 444-E 450, 1979.
  27. Buffoni, F.: Histaminase and related amine oxidases. *Pharmacol. Rev.* **18**, 1163-1199, 1966.
  28. Thithapandha, A. and Cohn, V.H.: Brain histamine N-methyltransferase purification, mechanism of action, and inhibition by drugs. *Biochem. Pharmacol.* **27**, 263-271, 1978.
  29. Hirschowitz, B., Rentz, J. and Molina, E.: Gastric and cardiac H<sub>2</sub> receptor effects of dimaprit and N<sup>1</sup>(Me), 5(Me)-histamine in conscious dogs. *Eur. J. Pharmacol.* **61**, 355-361, 1980.

**Cyclic AMP-increasing action of histamine and its analogues  
in the guinea pig submandibular gland**

**Masato MURAKAMI**

**Department of Pharmacology, Okayama University Medical School**

**(Director: Prof. K. Saeki)**

The effects of histamine and its analogues on the cyclic AMP levels in the submandibular glands of guinea pigs and the characteristics of the receptors which mediate such effects were investigated.

Histamine and 4-methylhistamine dose-dependently increased the cyclic AMP levels in chopped submandibular glands. The ED<sub>50</sub> values for histamine and 4-methylhistamine were approximately  $1.3 \times 10^{-5}$  M and  $2.2 \times 10^{-5}$  M, respectively. 4-Methylhistamine had a higher efficacy than histamine. 2-(2-Pyridyl)ethylamine was far less effective than either histamine or 4-methylhistamine.

Although metiamide markedly inhibited the cyclic AMP-increasing effects of histamine and 4-methylhistamine, mepyramine was completely ineffective. A combination of aminoguanidine and quinacrine had no influence on the effect of histamine on the cyclic AMP levels.

From these results it was concluded that histamine H<sub>2</sub>-receptors which mediate the cyclic AMP increase are present in the guinea-pig submandibular gland.