

貯蔵型と誘導性ヒスタミン

西 堀 正 洋

ヒスタミンが、スギ花粉やダニ抗原によるアレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎におけるメディエーターの一つであることはよく知られている。これら I 型アレルギー疾患における症状は、肥満細胞や好塩基球の細胞膜上に結合した特異的 IgE 抗体とアレルゲンとの結合によって開始される肥満細胞や好塩基球の活性化の結果、これらの細胞にあらかじめ貯蔵されていたメディエーター物質の開口分泌による放出と、細胞の活性化によって新たに合成放出される活性物質の作用の結果であると考えられる。ヒスタミンは肥満細胞や好塩基球の顆粒内の代表的貯蔵アミンである。生体内にはこの他に胃粘膜の腸クロム親和性細胞様細胞 (ECL) や中枢神経系の視床下部後部に位置する乳頭隆起核の神経細胞がヒスタミンを産生し、それぞれ胃酸分泌と脳内神経伝達において重要な生理機能を果たしている。ECL の場合は食事摂取やガストリン刺激によって、ヒスタミンの合成活性が上昇することが知られており、ヒスタミン合成酵素 (ヒスチジン脱炭酸酵素; HDC) が発現誘導されることが示唆されている。

一方、貯蔵型ヒスタミンとは異なり、ヒスタミンの合成活性は証明されるが貯蔵プールそのものが見出せない存在様式が以前から Kahlson や Schayer らによって指摘されていた¹⁾。つまり、組織を適当な緩衝液で破碎して HDC 活性を測定すると高い活性が検出されるのに組織のヒスタミンは殆ど検出できないというものである。このような存在様式のヒスタミンは、蛋白合成の盛んな組織、損傷あるいは治

癒過程の組織に検出されると言われてきた。さらに、HDC 活性の誘導が LPS や IL-1 β , TNF- α , GM-CSF, IL-18, IL-12 などのサイトカイン類によっても生じることが明らかとなり、生体防御反応と誘導性ヒスタミンの関連性が注目されるようになってきた。このような HDC の誘導現象の解析と誘導細胞の同定には日本人研究者の寄与が特に大きかった²⁾。また同時に、肥満細胞と好塩基球以外の細胞がヒスタミンを産生するという考え方とそれを指示する実験データに対しての逆風も強かった³⁾。抗 HDC 抗体を用いた免疫組織化学的手法あるいは in situ hybridization でこれまでにマクロファージ, T および B リンパ球, 好中球, 血管内皮細胞などが HDC 発現誘導細胞として同定されてきている。

先に述べた誘導性ヒスタミンの存在様式の特徴を別の言い方で表現すると、このタイプのヒスタミンは産生後安定的な貯蔵プールへ入らず、直ちに細胞外に放出されるといえる。オータコイドとしてヒスタミンはその拡散範囲において 4 種類の受容体サブタイプ (H₁~H₄) に作用しうる。哺乳動物ではヒスタミンは S-adenosylmethionine 依存性のメチル化とジアミンオキシダーゼによる脱アミノ的酸化で不活性化されるが、周囲組織への取り込みも含め代謝処理速度は産生速度より十分高いと考えられ、酵素誘導が起こった場合にも組織ヒスタミンのレベルは一般的には上昇しない。一方、ヒスタミンの代謝物を測定すると (測定の煩雑さから敬遠されてきた)、HDC の酵素誘導が生じた組織でそのレベルが一過性に上昇していることが証明された。これらの事実から、誘導性に産生されるヒスタミンの代謝回転速度は、抗原刺激のない条件下の肥満細胞ヒスタミンの代謝回転速度よりむしろ大きいことが明らかになっ

表1 貯蔵型と誘導性ヒスタミンの比較

	細胞	刺激	HDC 活性/ヒスタミン含量
顆粒内貯蔵型 ヒスタミン	肥満細胞 好塩基球 ECL	抗原 fMLP ガストリン	低い
誘導性 ヒスタミン	単球 マクロファージ T, Bリンパ球	LPS サイトカイン類	高い

てきた。またこれまでに報告された誘導酵素の発現細胞の多くが免疫担当細胞であることから、誘導性ヒスタミンによる免疫応答調節作用が注目されるようになってきている。表1に細胞顆粒内貯蔵型ヒスタミンと誘導性ヒスタミンの特徴を比較しまとめた。

貯蔵型ヒスタミンがI型アレルギー反応の重要なメディエーターであることは冒頭触れたとおりである。興味深いことにI型アレルギー反応の症状発現に与る効果器受容体は殆どがH₁受容体サブタイプである。つまり、内皮依存性血管拡張や血管透過性亢進にもとづく粘膜腫脹、1次知覚神経終末の刺激後、軸索反射や神経反射を介して起炎症性ペプチド神経伝達物質の放出はいずれもH₁受容体刺激を介した反応である。ノーベル賞を授与されたSir James Blackによる消化性潰瘍治療薬シメチジンの開発はマウスの胃酸分泌抑制活性を非H₁受容体アッセイ法の一つとして用いたが、受容体拮抗薬の登場で薬理的に特徴付けられたH₂受容体が、液性免疫と細胞性免疫をともに調節することが動物実験で報告されてきた。免疫応答の調節に与るヒスタミン受容体サブタイプはH₂であるとする報告がこれまでのところ圧倒的に多く、炎症反応に関与するのがH₁受容体であるのと好対照をなしている。H₁受容体とH₂受容体のヒスタミンに対する親和性には大きな差はないので、in vivoにおけるそれぞれの受容体刺激の相対的な強さは、ヒスタミン産生細胞と当該受容体発現標的細胞の組み合わせとその距離によると考えられる。この観点からすると、単球/マクロファージ、リンパ球で誘導性に産生されるヒスタミンが自己分泌的あるいは傍分泌的に近傍の免疫担当細胞に働きかけると考える

のは自然である。APC-T cell 相互作用に寄与する副刺激因子の発現やサイトカイン産生が外因性にえられたヒスタミンによって調節されることが明らかにされてきている。今後誘導性ヒスタミンによる免疫応答調節を直接的に証明する必要がある。

シメチジンは第一世代のH₂受容体拮抗薬である。肝チトクロームP450薬物代謝酵素群に対する抑制作用から、他の薬物との併用投与で代謝的薬物間相互作用を生じる代表薬であるが、消化性潰瘍の治療以外に多くの臨床応用例の報告がある薬物でもある。これらのいわゆる保険外適用例の中にヒスタミンの新しい薬理作用についてのヒントが潜んでいるかもしれない。薬物の新しい作用の発見には注意深い臨床観察が重要である所以である。スウェーデンエーテボリ大学のHellstrand教授のグループは長年にわたるヒスタミン研究の結果として、ヒスタミンによるNK活性の亢進には、単球/マクロファージ産生性の活性酸素分子種によるNK細胞障害をヒスタミンが救済するというモデルを提出している²⁾。この考え方をもとに、すでに複数種の癌についてヒスタミンによる免疫治療の治験が欧米で進行中である。治験の結果が待たれるところである。彼等の治験における薬物としてのヒスタミンの投与が誘導性ヒスタミンの作用を模倣するものなのかどうか、興味を持たれるところである。

文 献

- 1) 西堀正洋編：日本薬理学会雑誌 (2001) 118, 5-35.
- 2) Mellqvist UH, et al.: Blood (2000) 96, 1961-8.