

氏 名 孫 鵬遠

授与した学位 博士

専攻分野の名称 薬学

学位記授与番号 博甲第 4114 号

学位授与の日付 平成 22 年 3 月 25 日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第 5 条第 1 項該当)

学位論文の題目 Vascular pharmacological study on histamine H<sub>3</sub> receptor-mediated vascular responses in rat mesenteric resistant arteries

(ラット腸間膜動脈抵抗血管におけるヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体を介する血管反応に関する血管薬理学的研究)

論文審査委員 教授 川崎 博己 教授 龜井 千晃 准教授 田中 智之

#### 学位論文内容の要旨

Histamine H<sub>3</sub> receptors have been suggested to be involved in various vascular responses and modulation of release of various neurotransmitters both in the central and peripheral nervous system. However, involvement of histamine H<sub>3</sub> receptor in vascular responses and its mechanism in rat mesenteric resistance arteries are still unclear. Therefore, the present study was designed to investigate the histamine H<sub>3</sub> receptor-mediated vascular responses using the selective agonist, *R*-(-)- $\alpha$  methylhistamine ( $\alpha$ -methylhistamine), in the rat mesenteric vascular bed and mechanisms underlying the responses mediated by histamine H<sub>3</sub> receptors. Also, the effect of  $\alpha$ -methylhistamine on perivascular nerve neurotransmission including adrenergic and calcitonin gene-related peptide (CGRP)-containing (CGRPergic) nerves was investigated.

In preparations with intact endothelium, perfusion of  $\alpha$ -methylhistamine (1–100  $\mu$ M) for 1 min produced a concentration-dependent vasodilation. This vasodilation was abolished by chemical endothelium removal with sodium deoxycholate, indicating that these vasodilator responses were endothelium-dependent. Additionally, this vasodilator response was attenuated by histamine H<sub>3</sub> receptor antagonists, thioperamide and clobenpropit, but it did not by chlorpheniramine (a histamine H<sub>1</sub> receptor antagonist) and cimetidine (a histamine H<sub>2</sub> receptor antagonist), suggesting that the vasodilator response was mainly mediated *via* endothelium histamine H<sub>3</sub> receptors. Furthermore, treatment with L-NAME (a nitric oxide (NO) synthase inhibitor), indomethacin (a cyclooxygenase inhibitor), tetraethylammonium (a nonselective K<sup>+</sup>-channel blocker) and high KCl (30 mM) significantly inhibited this endothelium-dependent vasodilation. These findings suggest that activation of histamine H<sub>3</sub> receptors in the endothelium releases mainly endothelium-derived relaxing factors (EDRFs) to induce endothelium-dependent vasodilation. In preparations with resting tension,  $\alpha$ -methylhistamine (10–100 nM) significantly decreased periarterial nerve stimulation (PNS; 2–8 Hz)-induced vasoconstriction and norepinephrine (NE) release in the perfusate without affecting vasoconstriction induced by exogenously injected NE (0.5–1.0 nmol). These reduction responses were canceled by clobenpropit (a histamine H<sub>3</sub> receptor antagonist, 1  $\mu$ M). These results suggest that stimulation of H<sub>3</sub> receptors located in rat perivascular nerves inhibit presynaptically neurotransmission of adrenergic nerves by decreasing neurogenic NE release. Additionally, in preparations with active tone, PNS (1–2 Hz)-induced vasodilator response was inhibited by  $\alpha$ -methylhistamine (100–1000 nM) perfusion without affecting vasodilation induced by exogenously injected CGRP (5 pmol). These reduction responses were also canceled by clobenpropit (30 nM). These results suggest that stimulation of H<sub>3</sub> receptors located in rat perivascular nerves inhibit presynaptically neurotransmission of CGRP nerves by decreasing neurotransmitters.

In conclusion, the present study suggests that stimulation of histamine H<sub>3</sub> receptors on the vascular endothelium of the rat mesenteric resistance artery induces endothelium-dependent vasodilation, which is mediated by NO of EDRFs and partially by PGI<sub>2</sub> and EDHFs. It is also suggested that histamine H<sub>3</sub> receptors located on adrenergic and CGRPergic nerves in rat mesenteric resistance arteries play an inhibitory role in perivascular nerve neurotransmission, leading to attenuate neurogenic vasoconstriction and vasodilation.

## 論文審査結果の要旨

ヒスタミンは4種の受容体(H<sub>1</sub>,H<sub>2</sub>,H<sub>3</sub>,H<sub>4</sub>)を介して生理作用をあらわすが、H<sub>3</sub>受容体の血管反応については十分に明らかにされていない。そこで本研究は、ラット腸間膜動脈抵抗血管におけるヒスタミン H<sub>3</sub> を介する血管反応について、選択的 H<sub>3</sub> 受容体作動薬  $\alpha$  methylhistamine を用いて検討した。その結果、以下の結果と結論を得た。正常内皮保持標本において  $\alpha$  methylhistamine は濃度依存的な弛緩反応を生じた。この弛緩反応は H<sub>3</sub> 受容体アンタゴニストにより抑制されたが H<sub>2</sub> および H<sub>1</sub> 受容体アンタゴニストによって抑制されなかった。 $\alpha$  methylhistamine による弛緩反応は内皮細胞除去によって消失し、NO 合成阻害薬 L-NAME およびプロスタノイド合成酵素阻害薬 indomethacin によって抑制された。さらに、高濃度 KC 1 溶液、K チャネル抑制薬 tetramethylammonium によって一部抑制された。以上の結果、 $\alpha$  methylhistamine による血管弛緩反応は内皮依存性であることが明らかにされ、ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体の刺激は、主として内皮由来弛緩因子である NO とプロスタノイドを遊離し、一部内皮由来過分極因子を遊離し、これらの因子を介して発現していることを明らかにしている。さらに、血管周囲神経機能に及ぼす H<sub>3</sub> 受容体の作用について検討し、 $\alpha$  methylhistamine が交感神経から遊離される伝達物質 noradrenaline の遊離を抑制することで交感神経伝達を抑制的に調節することを明らかにしている。さらに、血管拡張神経の CGRP 神経の伝達も抑制することを明らかにし、血管周囲神経の伝達機構に対して抑制的な調節をしていることを明らかにしている。本研究は、ラット腸間膜動脈においてヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体の血管作用を詳細に解析し、その作用機序が内皮細胞および血管周囲神経を介している可能性を示唆する有意義な論文で、博士の学位に値すると判断した。