

平成 22 年 5 月 13 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2010

課題番号：19591194

研究課題名 (和文) ヒスタミン第 4 受容体のアレルギー疾患における作用

研究課題名 (英文) Effects of histamine H4 receptor on allergic diseases

研究代表者

清家 正博 (SEIKE MASAHIRO)

相模女子大学短期大学部・食物栄養学科・教授

研究者番号：50346714

研究代表者の専門分野：免疫・アレルギー学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、膠原病・アレルギー・感染症内科学

キーワード：アレルギー性皮膚炎、ヒスタミン、H4 受容体、肥満細胞、好酸球

1. 研究計画の概要

アレルギー疾患におけるヒスタミンの H4 受容体を介する作用について、マウスにアレルギー性皮膚炎を発症させ、H4 受容体拮抗剤や作動剤の効果を検討する。

2. 研究の進捗状況

マウスの背部にハプテンを反復塗布して慢性アレルギー性接触皮膚炎を発症させ、野生型マウスにはヒスタミン H4 受容体拮抗剤をヒスタミン欠如マウスには H4 受容体作動剤をそれぞれ投与して、慢性アレルギー反応における病変部の病理組織、炎症細胞浸潤と炎症性サイトカイン、血中 IgE に対する H4 受容体の作用について検討した。

野生型マウスに H4 受容体拮抗剤を投与すると、皮膚病理組織において表皮肥厚と海綿状変化が緩和され、炎症細胞数が減少した。特に肥満細胞と好酸球の減少が顕著であった。病変部においては抗 IgE 抗体と抗 H4 受容体抗体に対して共に陽性である細胞を認め、肥満細胞が H4 受容体を発現していることが確認できた。病変部の Th2 サイトカイン (IL-4、5、6) と血中 IgE が減少したのに対して、Th1 サイトカイン (IFN- γ 、IL-12) はむしろ増加した。ヒスタミン欠如マウスに H4 受容体作動剤を投与すると、逆に皮膚病変は増悪した。Th2 サイトカインと IgE は増加し、Th1 サイトカインは減少傾向にあった。

ハプテンで 1 回惹起するだけの contact hypersensitivity 反応では H4 受容体の関与は認められなかった。

以上の結果から、慢性アレルギー反応において、ヒスタミンは H4 受容体を介して肥満細胞や好酸球を病変部に遊走させ、Th2 優位

にすることで病勢を悪化させていることがわかった。アトピー性皮膚炎などの慢性アレルギー疾患において、H4 受容体拮抗剤が有効である可能性を示唆している。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

H4 受容体を介してヒスタミンがマウスにおける慢性アレルギー性接触皮膚炎を増悪させることが証明された。当初の予定では、次にアトピー性皮膚炎に近い動物モデルである NC/Nga マウスを用いる予定であったが、ヒスタミンの作用を解明する点から H1 と H4 受容体の相互作用について検討することに変更した。

4. 今後の研究の推進方策

(1)慢性アレルギー性接触皮膚炎を発症させたマウスに H1 と H4 受容体拮抗剤を併用して、皮膚病理組織、炎症細胞、サイトカイン、血中 IgE 等について測定する。

(2)慢性アレルギー性接触皮膚炎を発症しているマウスに新たに別部位にアレルギー病変を引き起こし、急性病変部での Th17 反応と H4 受容体の関係について検討する。

(3)慢性アレルギー性皮膚炎の皮膚病変部と支配神経が配位する脊髄後角の神経に対する、H4 受容体の関与について検討する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕（計 1 件）

M Seike, K Furuya, M Omura, K Hamada-Watanabe, A Matsushita, H Ohtsu, Histamine H4 receptor antagonist ameliorates chronic allergic contact dermatitis induced by repeated challenge, *Allergy*, 65, 319-326, 2010, 査読有

〔学会発表〕（計 1 件）

清家正博、接触皮膚炎におけるヒスタミンの H4 受容体を介する作用、第 52 回日本皮膚科学会高知地方会例会、平成 20 年 9 月 13 日、高知市