

# 第16回 日本ヒスタミン学会

プログラム・講演要旨集

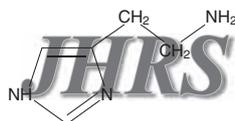
会 期 ◆ 2012年 10月19日金・20日土

会 場 ◆ 岡山プラザホテル

代表幹事 ◆ 見尾 光 庸 就実大学薬学部薬効解析学分野







# 第16回 日本ヒスタミン学会

## プログラム・講演要旨集

日 時：2012年**10月19日**金・**20日**土

会 場：**岡山プラザホテル**

(岡山県岡山市中区浜2-3-12)

学会場：2階「吉備の間」

役員会場・本部：3階「花葉の間」

懇親会場：9階「後楽の間」

代表幹事：**見尾 光庸**(就実大学薬学部薬効解析学分野)

主 催：日本ヒスタミン学会

共 催：就実大学

協 賛：日本薬学会、日本薬理学会

後 援：岡山県薬剤師会、岡山県病院薬剤師会

第16回日本ヒスタミン学会 事務局

就実大学薬学部薬効解析学分野

〒703-8516 岡山県岡山市中区西川原1-6-1

TEL & FAX：086-271-8354

E-mail：jhrs16@shujitsu.ac.jp

ホームページ：[http://www.jhrs.umin.jp/index\\_nextmeeting.html](http://www.jhrs.umin.jp/index_nextmeeting.html)

## 第16回日本ヒスタミン学会組織委員会

---

五味田 裕 就実大学副学長 薬学部長

千堂 年昭 岡山大学病院教授 薬剤部長

田中 智之 岡山大学医歯薬学総合研究科教授

西堀 正洋 岡山大学医歯薬学総合研究科教授

西村多美子 就実大学薬学部教授

見尾 光庸 就実大学薬学部教授 委員長(代表幹事)

森 秀治 就実大学薬学部教授

(五十音順)

# はじめに

第16回日本ヒスタミン学会

代表幹事 見尾 光庸

(就実大学薬学部 薬効解析学分野 教授)

2012年10月19～20日の2日間、岡山プラザホテルにおいて、第16回日本ヒスタミン学会を主催する運びとなりました。岡山での本学会開催は、岡山大学薬学部の亀井教授による第3回(平成10年)、岡山大学医学部の西堀教授による第10回(平成18年)以来です。

ご承知のように、日本ヒスタミン学会は、田坂賢二岡山大学名誉教授、佐伯清美岡山大学名誉教授、故和田博大阪大学名誉教授を中心に昭和54年より平成7年まで、年1回、岡山市の岡山プラザホテルにて開催されていたヒスタミン研究会を発展的に解消し、平成8年に設立された学会です。ヒスタミンという一つの化合物をキーワードに様々な分野の研究者が一堂に会する唯一の学会です。今回は、かつてのヒスタミン研究会当時と同じ会場で開催することにいたしました。これを受けて、学会のテーマは「原点に帰る」とさせていただきます。このテーマを選んだ理由は、単に会場の問題だけではありません。日本ヒスタミン学会は、若手研究者の育成に熱心であられた和田教授のご遺志を継いで、毎年優秀な発表を行った若手研究者を表彰する「和田記念賞」も設けています。私ごとになりますが、私自身、研究者としての出発点はかつてのヒスタミン研究会であり、ヒスタミン研究会・日本ヒスタミン学会を通じて、多くの先生方に育てられ、また同世代の研究者と互いに鍛えあってきたと思っております。今年度は、初日の一般講演は Young Investigator Session として、和田賞の対象となる若手の先生方にご発表していただくことにいたしました。座長も若手の先生方にお任せいたします。この学会を通じて、若手研究者の方々が交流しかつ切磋琢磨していただくこと、これも「原点に帰る」という言葉に込めた願いです。

この学会の楽しみは、自分の専門分野だけでなく、中枢神経系から免疫系や消化器系まで、また、基礎から臨床医学まで、幅広い分野の研究者と出会い、多様な演題を聴くことだと思っています。今年度も多くの先生方の充実したご発表と、それに続く活発なご討論を期待しております。

最後になりましたが、本学会の開催にあたり各方面から多くの支援を頂戴いたしました。ここに深く感謝申し上げます。

2012年10月吉日

# お知らせとお願い

参加者の皆様へ

## 1. 受付

10月19日(金)11時40分より学会場(2階「吉備の間」)前にて受付を行います。参加登録をされていない方は、受付で当日参加費10,000円(学生は5,000円)をお支払いください。学生の方は必ず学生証をご提示ください。

※学会場への入場の際には、必ず参加章をご着用ください。

注：事前にお振込み頂いた方は、参加費をお支払い頂く必要はございません。

## 2. 参加章・講演要旨集

講演要旨集と参加章を当日受付で配布いたしますので、お受け取りください。

## 3. 懇親会

10月19日(金)18時40分より、岡山プラザホテル9階「後楽の間」にて行います。事前参加登録をされていない方は、受付にて参加費6,000円(学生は5,000円)をお支払いの上、ご参加ください。

## 4. 幹事会

幹事会は、10月19日(金)11時50分より、岡山プラザホテル3階「花葉の間」にて行います。

## 5. その他

### 1) クローク

1階ホテルフロント横のクロークをご利用ください。貴重品はお預かりできませんので、あらかじめご了承ください。また、万が一の盗難や破損事故等が発生した場合には、学会事務局は責任を負いかねます。ご了解ください。

### 2) 撮影

カメラ、ビデオ等による会場内におけるスライドの撮影はご遠慮ください。

### 3) マスコミ、プレスなどによる取材

取材を希望される場合には、事前に事務局にお知らせください。

## 発表者・座長の先生へのご案内

本学会における発表は、パソコンとプロジェクターを用いた発表に限ります。音声の使用はできません。発表に際しましては、原則として発表者ご自身のパソコンをお持ち込みいただきます。発表30分以上前までに受付をお済ませください。パソコンとプロジェクターの接続は、mini-Dsub15コネクター(右図)を使用いたします。この端子を備えていないパソコンの場合には、各自でアダプターをご用意ください。

Windows版のパワーポイント(2000/XP/2003/2007/2010)で作成された発表データを持ち込まれる場合に限り、発表データのみをUSBメモリにてお持ち込みいただき、事務局で用意したノートパソコン(OSはWindows 7です)を使用してお講演いただくことが可能です。データのみお持ちいただく場合には、事前に事務局までご連絡ください。

患者の個人情報に抵触する可能性のある内容は、患者あるいはその代理人からインフォームド・コンセントを得た上で、患者の個人情報が特定されないよう十分留意して発表して下さい。

発表時間は質疑応答を含め、以下の通りです。

- 一般演題 ..... 講演時間10分、質疑応答5分
- ミニレビュー ..... 講演時間25分、質疑応答5分
- ワークショップ ..... 講演時間20分(質疑応答含む)

座長・各演者の方は、プログラムに示した講演時間を厳守して下さいますようお願いいたします。

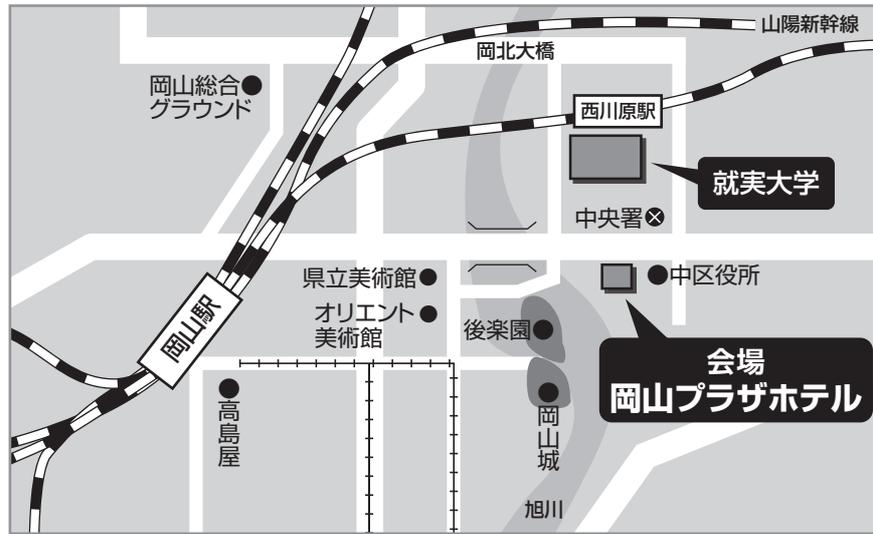
演者の方は、

講演用のパワーポイント原稿のチェック等のため、学会本部(3階「花葉の間」)を控室としてご利用ください。

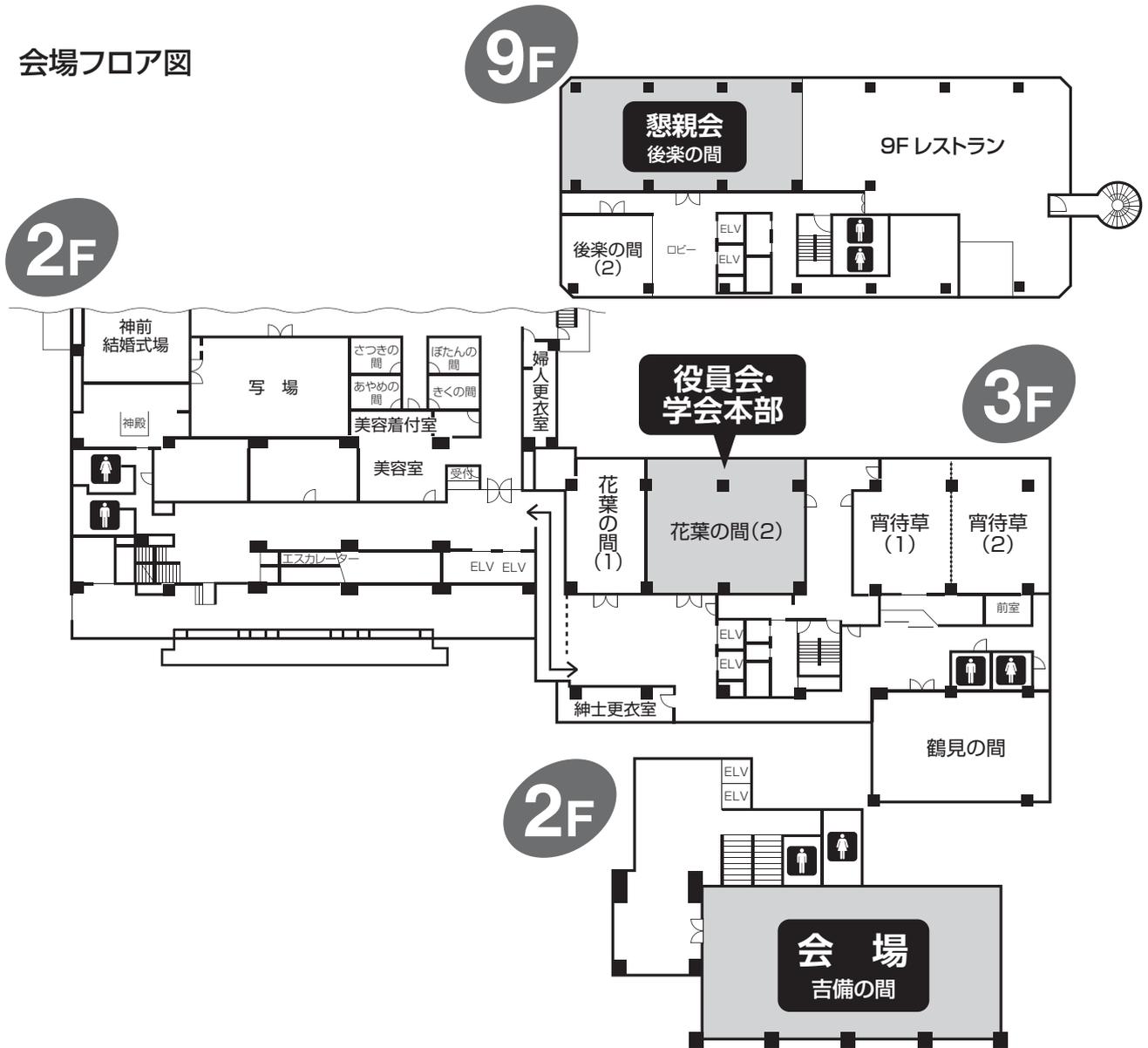


# 会場案内図

## 会場へのアクセス



## 会場フロア図





# プログラム

10月19日(金)

11:40 受付開始

12:50 開会のあいさつ 代表幹事 見尾 光庸(就実大学薬学部)

---

## Young Investigator Session

---

- 13:00～13:15 **Y01** スギ花粉症患者の薬物療法における抗ヒスタミン薬の位置づけ  
—臨床効果から見たその有用性と臨床薬理学的考察—  
○清水 香奈子、青井 典明、清水 保彦、Qu Yin Fei、田村 優希江、  
川内 秀之  
島根大学医学部耳鼻咽喉科
- 13:15～13:30 **Y02** リポプロテイン刺激による上皮細胞からのIL-8産生における  
抗ヒスタミン薬の抑制効果と臨床的意義  
○清水 保彦、青井 典明、清水 香奈子、淵脇 貴史、森倉 一朗、川内 秀之  
島根大学医学部耳鼻咽喉科
- 13:30～13:45 **Y03** UVBによるマウス耳介浮腫に対する抗酸化物質の効果  
○富岡 まなみ、宇野 賢太郎、廣田 あゆ子、見尾 光庸  
就実大学薬学部薬効解析学分野
- 13:45～14:00 **Y04** 抗酸化物質の抗炎症作用に関する研究：compound48/80誘発性  
炎症モデルにおける比較  
○宇野 賢太郎、富岡 まなみ、廣田 あゆ子、見尾 光庸  
就実大学薬学部薬効解析学分野
- 14:00～14:15 **Y05** ナノ粒子と生体成分との相互作用：アレルギー治療への応用の可能性  
○廣田 あゆ子、富岡 まなみ、宇野 賢太郎、見尾 光庸  
就実大学薬学部薬効解析学分野
- 14:15～14:30 **Y06** マウス金属アレルギーへのヒスタミンの関与  
○金原 正敬<sup>1,2)</sup>、黒石 智誠<sup>1)</sup>、白石 大祐<sup>1)</sup>、谷内 一彦<sup>3)</sup>、大津 浩<sup>4)</sup>、  
山本 照子<sup>2)</sup>、遠藤 康男<sup>1)</sup>、菅原 俊二<sup>1)</sup>  
1) 東北大学大学院歯学研究科・口腔分子制御学、2) 同研究科・顎口腔矯正学、  
3) 同医学系研究科・機能薬理、4) 同工学研究科・応用量子医工学
- 14:30～14:45 **Y07** 花粉症におけるアレルギー疾患感受性遺伝子群  
○大岸 弘敬<sup>1)</sup>、水口 博之<sup>1)</sup>、北村 嘉章<sup>2)</sup>、近藤 勇人<sup>1)</sup>、黒田 若菜<sup>3)</sup>、  
吉田 陽香<sup>1)</sup>、宮本 裕子<sup>1)</sup>、服部 将史<sup>1)</sup>、武田 憲昭<sup>2)</sup>、福井 裕行<sup>1)</sup>  
1) 徳島大院・ヘルスバイオサイエンス研究部分子情報薬理、2) 同耳鼻咽喉科学、  
3) 屋島総合病院

- 14:45～15:00 **Y08** HMGB1誘導性のヒト単球の活性化に対するヒスタミンの効果  
 ○大島 佳奈<sup>1)</sup>、劉 克約<sup>2)</sup>、和氣 秀徳<sup>2)</sup>、森 秀治<sup>3)</sup>、西堀 正洋<sup>2)</sup>、高橋 英夫<sup>1)</sup>  
 1) 近畿大学・医学部・薬理学、2) 岡山大院・医歯薬総合・薬理学、  
 3) 就実大学・薬学部
- 15:00～15:15 **Y09** ヒスタミンによる腫瘍細胞のNKG2D リガンド発現抑制  
 ○田中 志典<sup>1,2)</sup>、黒石 智誠<sup>1)</sup>、遠藤 康男<sup>1)</sup>、菅原 俊二<sup>1)</sup>  
 1) 東北大学大学院歯学研究科口腔分子制御学分野、  
 2) 東北大学大学院歯学研究科歯学イノベーションリエゾンセンター
- 15:15～15:30 **Y10** マウス咬筋長時間活動におけるヒスタミンの役割：ブラキシズムと顎関節症の抗ヒスタミン薬による予防・治療を視野にした基礎研究  
 ○米田 博行<sup>1,2)</sup>、土谷 昌広<sup>3)</sup>、八百板(新島) 富紀枝<sup>4)</sup>、佐々木 啓一<sup>2)</sup>、菅原 俊二<sup>1)</sup>、遠藤 康男<sup>1)</sup>  
 1) 東北大学大学院歯学研究科・口腔分子制御、2) 同・口腔システム補綴、  
 3) 同・加齢歯科、4) 東北薬科大学・薬理
- 15:30～15:45 **Y11** ニッケル線誘発炎症におけるヒスタミンの役割とヒスチジン脱炭酸酵素の誘導  
 ○岸本 祐、高野 貴幸、浅川 三喜、沖田 喜幸、平澤 典保  
 東北大学大学院薬学研究科生活習慣病治療薬学分野
- 15:45～16:00 **Y12** ヒト由来ヒスチジンデカルボキシラーゼの基質認識機構  
 ○新田 陽子<sup>1)</sup>、小森 博文<sup>2)</sup>、樋口 芳樹<sup>2)</sup>、植野 洋志<sup>3)</sup>  
 1) 兵庫県大学環境人間、2) 兵庫県大院生命理学、3) 奈良女子大生活環境
- 16:00～16:15 **Y13** H<sub>4</sub>受容体選択的マウス搔痒行動の特徴  
 ○富士原 翔太、溝口 広一、渡辺 千寿子、米澤 章彦、櫻田 忍  
 東北薬科大学・機能形態学教室
- 16:15～16:30 **Y14** ヒトアストロサイトによるヒスタミン除去機構について  
 ○吉川 雄朗<sup>1)</sup>、長沼 史登<sup>1)</sup>、飯田 智光<sup>1)</sup>、中村 正帆<sup>1)</sup>、笠島 敦子<sup>2)</sup>、笹野 公伸<sup>2)</sup>、谷内 一彦<sup>1)</sup>  
 1) 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野、  
 2) 東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野
- 16:30～16:45 **Y15** 胃におけるうま味シグナリングによるヒスタミン神経系の活性の変化  
 ○石塚 智子<sup>1)</sup>、裕 哲崇<sup>2)</sup>、大和谷 厚<sup>3)</sup>、大浦 清<sup>1)</sup>  
 1) 大阪歯科大学歯学部薬理学講座、  
 2) 朝日大学歯学部口腔機能修復学講座口腔生理学分野、  
 3) 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

---

## Mini Review

---

座長：前山 一隆（愛媛大学医学部）

16:50～17:20 MR

### ヒスタミンシグナルを標的とする天然物由来抗アレルギー化合物を用いた細胞内創薬ターゲットの探索

○水口 博之、福井 裕行

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子情報薬理学分野

---

## 特別講演

---

座長：服部 裕一（富山大学大学院医学薬学研究部）

17:30～18:30 SL

### ヒスタミンの血管作用

川崎 博己

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

18:30 1日目終了・移動

18:40～20:30 懇親会



- 11:05~11:20 **03** ハロゲン化ジニトロベンゼンによる脱顆粒応答の解析  
真鍋 洋平<sup>1)</sup>、柿木 彩<sup>1)</sup>、穂刈 敏史<sup>1)</sup>、吉村 麻里江<sup>1)</sup>、宮地 弘幸<sup>2)</sup>、  
○田中 智之<sup>1)</sup>  
1) 岡山大学院：医歯薬・生体応答制御、2) 有機医薬品開発
- 
- 座長：田中 智之(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)
- 11:20~11:35 **04** マスト細胞活性化における GlcNAc 糖鎖の役割について  
加藤 佑基、○西村(鈴木)多美子  
就実大学薬学部薬理学教室
- 11:35~11:50 **05** 肥満細胞顆粒中の $\beta$ ヘキソサミニダーゼは細菌のペプチドグリカンを分解する  
○福石 信之、村上 真也、松井 敦聡、赤木 正明  
徳島文理大学薬学部薬理学教室
- 
- 座長：西堀 正洋(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)
- 11:50~12:05 **06** 高コレステロール食慢性投与による脳コレステロール合成と  
ヒスタミン神経細胞への影響(i)  
○森脇 千夏<sup>1,3)</sup>、千葉 政一<sup>1)</sup>、北村 和裕<sup>2)</sup>、魏 会興<sup>1)</sup>、青佐 泰志<sup>1)</sup>、  
伊奈 啓輔<sup>2)</sup>、後藤 孔郎<sup>1)</sup>、正木 孝幸<sup>1)</sup>、加隈 哲也<sup>1)</sup>、浜口 和之<sup>1)</sup>、  
藤倉 義久<sup>2)</sup>、原 政英<sup>1)</sup>  
1) 大分大学医学部総合内科学第1講座、2) 大分大学医学部分子解剖学講座、  
3) 中村学園大学短期大学部
- 12:05~12:20 **07** 中枢性1型ヒスタミン受容体を介した精神的ストレス誘発性気管支喘息悪化  
○奥山 香織、怡土 達也、河野 資、大河原 雄一、高柳 元明、大野 勲  
東北薬科大学病態生理学教室
- 12:20 閉会の辞・次期会長挨拶
- 12:35 終 了

# Young Investigator Session

スギ花粉症患者の薬物療法における抗ヒスタミン薬の位置づけ  
—臨床効果から見たその有用性と臨床薬理的考察—

○清水 香奈子、青井 典明、清水 保彦、Qu Yin Fei、田村 優希江  
川内 秀之  
島根大学医学部耳鼻咽喉科

スギ花粉症患者はここ10年で10%増加し、2008年の全国調査では全国民の26.5%と報告されている。1986年ケトチフェンの季節前投与の有効性が報告されて以降、スギ花粉症患者に対する第2世代抗ヒスタミン薬を含んだ初期療法が治療法として普及している。初期療法の効果としては、過敏性の亢進の抑制、症状発現時期を遅らせる、症状終了を早める、症状を軽減させると報告されている。

一般に初期療法の有用性の機序として考えられているものは、抗ヒスタミン薬のインバースアゴニストとしての作用である。H<sub>1</sub>受容体はG蛋白共役受容体(GPCR)の受容体の一種であり、GPCRは活性型と不活性型との平衡で共存し、ヒスタミンは活性型と強い親和性を持つため活性型へシフトさせ、抗ヒスタミン薬は不活性型に強い親和性を持つため不活性型にシフトするという考え方で、つまりスギ花粉の飛散が開始した時点から徐々にI型アレルギー反応の準備状態ができてくるところを未然に防ぐという考えである。

またスギ花粉症患者においては、スギ花粉症時期における鼻粘膜のH<sub>1</sub>受容体mRNAの発現の亢進が報告されており、福井らは抗ヒスタミン薬による初期療法を行った患者では鼻粘膜におけるH<sub>1</sub>受容体mRNAの発現の亢進が抑制されると報告している。

一方で、抗ヒスタミン薬にはH<sub>1</sub>受容体拮抗作用の他に、種々の免疫学的修飾作用が報告されている。我々はマウス骨髄由来肥満細胞(BMMC)を用い、非鎮静性第2世代抗ヒスタミン薬の作用を検討している。非鎮静性第2世代抗ヒスタミン薬は、高親和性IgE受容体の架橋刺激によるBMMCの脱顆粒およびサイトカイン産生を、H<sub>1</sub>受容体非依存性に抑制した。つまり第2世代抗ヒスタミン薬は肥満細胞のStabilizerとしての作用を併せて持っており、飛散前に内服することで、反応相で一番最初に応答する細胞としての肥満細胞の脱顆粒およびサイトカイン産生を抑制することも、第2世代抗ヒスタミン薬による初期療法の作用機序の1つと考えられる。

文献的考察を含めて、第2世代抗ヒスタミン薬が初期療法として用いられる基礎となる部分を報告する。

### Y02

### リポタンパク質刺激による上皮細胞からの IL-8 産生における 抗ヒスタミン薬の抑制効果と臨床的意義

○清水 保彦、青井 典明、清水 香奈子、淵脇 貴史、森倉 一朝、川内 秀之  
島根大学医学部耳鼻咽喉科

---

自然免疫において上皮細胞は病原体に対するバリアーであるだけでなく、近年 Toll-like receptor (TLR) を介したサイトカイン産生の誘導によって、生体防御に関わると考えられている。菌体成分の上皮への付着により、上皮細胞から IL-8 などのケモカインが産生され、好中球や単球の遊走が誘導される。

感染初期における菌体成分の認識機構として、TLR4 は LipidA などの菌体成分、TLR2 は Lipoprotein などの菌体成分を認識する。

これまでに第2世代の抗ヒスタミン薬である cetirizine が気道上皮細胞からの IL-8 産生を抑制することが報告され、その抗炎症作用が注目されている。また第2世代の抗ヒスタミン薬の1つと分類される oxatomide についてもヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬としての作用を示すだけでなく、肥満細胞からのサイトカイン産生を抑制するという報告がある。そこで我々は、Lipoprotein 刺激による *in vitro* での上皮細胞の IL-8 産生能に及ぼす oxatomide の影響について検討したので報告する。

○富岡 まなみ、宇野 賢太郎、廣田 あゆ子、見尾 光庸  
就実大学薬学部薬効解析学分野

**【目的】** UVB 領域の紫外線は皮膚に発赤や浮腫などの急性炎症反応を惹起させることが知られており、これにはラジカル反応が関与すると考えられている。当研究室ではアスコルビン酸やトコフェロールなどの抗酸化物質がいくつかの炎症反応に対して抑制効果を示すことを以前より報告してきた。そこで、UVB 照射によってマウス耳介に浮腫を惹起させ、それに対する抗酸化物質の効果について検討した。

**【実験方法】** 6週齢の ICR 系雄性マウスの耳介の厚さ、平均径をそれぞれシクネスゲージ、ノギスを用いて測定した。UVB を2時間照射したのち、経時的に耳介の厚さと平均径を測定した。抗酸化物質として、アスコルビン酸、トコフェロールをそれぞれ経口投与した。UVB 照射前のみ抗酸化物質を投与する群、照射後にのみ抗酸化物質を投与する群、UVB 照射後の投与から1日1回経口投与を継続する群、UVB 照射前・後より1日1回経口投与を継続する群で比較検討した。UVB 照射前後の耳介の厚さから浮腫率を算出した。ヘマトキシリン-エオシン染色をした組織標本を作製し、組織レベルでの評価も行った。

**【結果・考察】** 対照群の動物に UVB を照射すると、耳介の厚みは照射前の約1.3倍まで増大し、3日後には耳介の直径が収縮し、その後脱落した。アスコルビン酸200mg/kg もしくはトコフェロール50mg/kg を UVB 照射前後のいずれか1回のみ投与した群では、耳介の炎症は抑制されなかった。アスコルビン酸を連日投与した群では、単回投与群に比べやや抑制効果がみられた。トコフェロールの単回投与群では、照射後のみに投与した群に比べ照射前のみ投与した群の方がやや抑制効果を示した。これに対し、トコフェロールの連日投与群では浮腫を生じるものの次の脱落や極端な萎縮は生じないことが示された。

以上の結果より、UVB による炎症反応において、ラジカル反応は反応初期だけでなく炎症の遅発期までを通じて関与していることが示唆された。V.C 投与群では耳介の脱落を抑制することができなかったが、V.E 投与群では耳介の脱落を抑制することができた。このことは、V.E が細胞膜上での不飽和脂肪酸の酸化防止作用を有しており、この作用による構造保持作用を持ち得ることに起因するものと考えられた。今回の研究により、抗酸化ビタミンは UVB 照射後の連日投与が単回投与よりも有効であることが明らかになった。

## 抗酸化物質の抗炎症作用に関する研究： compound48/80 誘発性炎症モデルにおける比較

○宇野 賢太郎、富岡 まなみ、廣田 あゆ子、見尾 光庸  
就実大学薬学部薬効解析学研究室分野

**【目的及び背景】** これまでに本研究室では、マウスの耳介に惹起させた即時型ならびに遅発性の炎症モデルにおいて、抗酸化作用を有する化合物が抑制効果を示すことを明らかにしてきた。本研究ではこの機序を解明するために、肥満細胞に選択的に作用しヒスタミン遊離を惹起する compound48/80 を用いて、肥満細胞を介した炎症反応に対する抗酸化物質の効果を *in vivo* で検討した。

**【実験材料及び方法】** 実験には、6～8週齢の ICR 系雄性マウスを用いた。起炎剤として compound48/80 (1.0mg/mL)、コントロールとして生理食塩水を使用した。抗酸化物質としてルチン、ケルセチン、アスコルビン酸、トコフェロール、アセチルシステインを、対照薬としてジフェンヒドラミン、シプロヘプタジン、プレドニゾロン、インドメタシンを使用した。抗酸化物質および対照薬を蒸留水に溶解し経口投与した。その30分後に、左右の耳介に生理食塩水、compound48/80を20 $\mu$ Lずつ皮下注射し、シクネスゲージを用いて、投与30分後、60分後、90分後、120分後と経時的に耳介の厚さを測定した。最大反応が観測された compound48/80 投与90分後の値を用い、反応前後の耳介の厚さから浮腫率を算出した。

**【結果及び考察】** ルチンは20mg/kg以上の用量で、用量依存性的かつ有意な浮腫抑制効果を示した。ケルセチンは投与量20, 100mg/kgにおいて有意に耳介浮腫を抑制したが、用量依存的な作用は見られなかった。アスコルビン酸は用量依存的な浮腫抑制効果を示し、200mg/kgにおいて有意な抑制作用を示した。トコフェロールも投与量50mg/kgにおいて有意な抑制作用を示した。一方、アセチルシステインは耳介浮腫に対し全く抑制効果を示さなかった。対照薬として用いたジフェンヒドラミン、シプロヘプタジン、プレドニゾロンはいずれも有意に耳介浮腫を抑制したが、インドメタシンは全く抑制効果を示さなかった。ルチン、ケルセチン、アスコルビン酸、トコフェロールといった、それぞれ構造も作用機序も大きく異なる抗酸化物質が強い抑制効果を示したことから、compound48/80による炎症惹起にはフリーラジカルの形成が深く関わっている事が示唆された。ジフェンヒドラミンおよびシプロヘプタジンが抑制効果を示したことから、compound48/80による炎症惹起にはヒスタミン及びH<sub>1</sub>受容体が関与している事が確認された。ステロイド性抗炎症薬であるプレドニゾロンは、肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離やサイトカイン産生を抑制する作用を持つ可能性が示唆されており、ヒスタミン遊離を抑制することで耳介浮腫を抑制していると考えられた。しかし、COX 阻害薬であるインドメタシンは全く抑制効果を示さず、compound48/80による炎症惹起にプロスタグランジン類の生成が関与している可能性は極めて低いと考えられた。

## ナノ粒子と生体成分との相互作用：アレルギー治療への応用の可能性

○廣田 あゆ子、富岡 まなみ、宇野 賢太郎、見尾 光庸

就実大学薬学部薬効解析学分野

**【目的】**化粧品素材として用いられるナノ粒子には、表面積の大きさから物質吸着担体となり得るものがあり、化学伝達物質やアレルゲンを吸着すれば、アレルギー治療の新たな手段となり得る。本研究では、種々なナノ粒子を用いて、化学伝達物質や抗原タンパク質の物質吸着特性、肥満細胞からのヒスタミン遊離反応に対する影響について検討を行った。

**【方法】**実験には、酸化チタン、酸化亜鉛、シリカならびにこれらを各種表面処理したナノ粒子を用いた。物質吸着能の評価には、卵白アルブミン (pI=4.7)、ウシ血清アルブミン (pI=4.8~5.6)、チトクロム c (pI=10.25)、ヒスタミン (pKa=9.75 (NH<sub>3</sub>), pKa=6.04 (imidazole))、スギ花粉を使用し、それぞれの吸着率を3種類の pH (7.4, 6.0, 5.0) にて求めた。スギ花粉の吸着の様子は光学顕微鏡に接続した CCD カメラにて撮影し、imageJ にて画像解析を行った。また、compound48/80 によるラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対するナノ粒子の作用を検討した。

**【結果・考察】**正に帯電すると考えられる酸化チタンや酸化亜鉛のナノ粒子には、pI の低い卵白アルブミン、ウシ血清アルブミンが高い吸着率を示した。一方、負に帯電すると考えられるシリカ粒子やシリカ処理を行った粒子に対しては pI の高いチトクロム c やヒスタミンが高い吸着率を示した。pI の低いタンパク質では、pH が高い方が吸着率が高く、pI の高いタンパク質では pH の低い方が吸着率が高い傾向にあった。スギ花粉は、正に帯電するナノ粒子によく吸着した。これらの結果から、ナノ粒子は主に静電結合でタンパク質やヒスタミンを吸着すると考えられた。compound48/80 による肥満細胞からのヒスタミン遊離に対し、負に帯電すると考えられるナノ粒子は抑制的な効果を示した。これは、compound48/80 が正電荷をもつ塩基性物質であるため、ナノ粒子が compound48/80 を吸着したことによると考えられた。一方、正電荷を持つナノ粒子は肥満細胞を刺激してヒスタミン遊離を惹起させたことから、炎症を増悪させるリスクも考えられた。ナノ粒子は直接肌に塗布する化粧品や日焼け止めクリームに含まれており、特にバリアとなる角質層が脱落した状態では、アトピー性皮膚炎などを増悪させる可能性も考えておく必要がある。今回の実験結果より、ヒスタミン遊離物質や抗原を吸着するナノ粒子の開発や、アレルギー治療への新たな治療戦略が期待される。

○金原 正敬<sup>1,2)</sup>、黒石 智誠<sup>1)</sup>、白石 大祐<sup>1)</sup>、谷内 一彦<sup>3)</sup>、大津 浩<sup>4)</sup>、  
山本 照子<sup>2)</sup>、遠藤 康男<sup>1)</sup>、菅原 俊二<sup>1)</sup>

1) 東北大学大学院歯学研究科・口腔分子制御学、2) 同研究科・顎口腔矯正学、  
3) 同医学系研究科・機能薬理、4) 同工学研究科・応用量子医学

**【背景と目的】** 金属アレルギーは、他のハプテンの場合と同様に T 細胞主役の疾患と考えられているが、その発症機序の詳細は未だ明確ではない。研究に有用な動物モデルがなかったことから、これまでの金属アレルギー研究は著しく制限され、ヒト感作リンパ球を用いた *in vitro* 実験による研究が主体であった。近年、私達は lipopolysaccharide (LPS) をアジュバントとする Ni アレルギーマウスモデルの作製に成功し、Ni アレルギーはマスト細胞欠損マウス (W/W<sup>v</sup>) でも発症するが、ヒスタミン合成酵素 histidine decarboxylase (HDC) 欠損マウスでは極めて弱いことを報告した<sup>1)</sup>。本研究ではこのモデルを用いて、金属アレルギーへのヒスタミンの関与についてさらに検討した。

**【方法】** 1mM NiCl<sub>2</sub> と 1μg/ml LPS との等量混合液を腹腔内注射し(感作)、10日後、1mM NiCl<sub>2</sub> を耳介に皮内注射(challenge)した。薬物は感作または challenge 1h 前に静脈内投与した。細胞移入実験では、ドナーマウス脾細胞を尾静脈より移入し、24h 後 1mM NiCl<sub>2</sub> を challenge した。

**【結果】** Wild type (WT) C57BL/6 マウスでは、感作の有無に関わらず、1 mM 以上の NiCl<sub>2</sub> 自体が投与初期に一過性炎症(transient inflammation: TI)を誘導した。LPS と NiCl<sub>2</sub> の混合投与は TI の発症に影響しなかった。H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬とマスト細胞膜安定化薬は、TI を抑制し、以後の Ni アレルギーも抑制した。この抑制効果は、これらの薬物を TI 鎮静後(Ni 投与 6 h 後)に投与した場合は、観察されなかった。WT マウスでは、TI におけるマスト細胞の脱顆粒が観察されたが、TI は W/W<sup>v</sup> でも観察された。HDC-KO・H<sub>1</sub> 受容体-KO・WT マウス間の細胞移入実験で、感作・惹起の両過程へのヒスタミンの関与が示されたが、5mM NiCl<sub>2</sub> の challenge では結果は不安定であった。

**【考察】** (i) W/W<sup>v</sup> とは異なり、WT では NiCl<sub>2</sub> 自体が、マスト細胞ヒスタミンが関与する TI を誘導し、以後の Ni アレルギーはこの TI に依存する。(ii) 高濃度 NiCl<sub>2</sub> の challenge は実験条件によっては Ni アレルギーの判定ミスを起こし得る。

Reference:

- 1) Sato N, Kinbara M, Kuroishi T, Kimura K, Iwakura Y, Ohtsu H, Sugawara S, Endo Y. Lipopolysaccharide promotes and augments metal allergies in mice, dependent on innate immunity and histidine decarboxylase. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 743-751.

### 花粉症におけるアレルギー疾患感受性遺伝子群

○大岸 弘敬<sup>1)</sup>、水口 博之<sup>1)</sup>、北村 嘉章<sup>2)</sup>、近藤 勇人<sup>1)</sup>、黒田 若菜<sup>3)</sup>、  
吉田 陽香<sup>1)</sup>、宮本 裕子<sup>1)</sup>、服部 将史<sup>1)</sup>、武田 憲昭<sup>2)</sup>、福井 裕行<sup>1)</sup>

1) 徳島大院 HBS 研究部分子情報薬理学、

2) 同耳鼻咽喉科学、

3) 屋島総合病院

---

アレルギーは、遺伝子の発現異常を伴う難治性の多因子疾患であり、花粉症は代表的なアレルギー疾患である。その主要な症状は、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体 (H1R) を介して引き起こされる。我々は過去の臨床研究において、花粉症患者鼻粘膜中の H1R 遺伝子発現レベルと症状の重症度が相関することを見出し、H1R 遺伝子がアレルギー疾患感受性遺伝子であることを明らかにした。さらに、ヒスチジン脱炭酸酵素 (HDC) 及び IL-5 の遺伝子発現レベルが H1R のそれと高い相関性を示すことを見出した。これらの結果より、複数の遺伝子が同一のシグナルによって発現調節を受ける、すなわち、アレルギー疾患感受性遺伝子群を形成するということが示唆された。そこで、TDI 感作鼻過敏症モデルラットにおいて、症状の悪化と相関して複数の遺伝子発現が亢進するかについて今回検討した。

その結果、H1R, HDC, IL-4 及び IL-5 の各遺伝子発現が症状と相関し、さらに、抗ヒスタミン薬の長期投与によってこれらの発現レベルと症状が強力に抑制されるということが明らかとなった。

以上より、この動物モデルにおいてもアレルギー疾患感受性遺伝子群の発現亢進が症状の重篤度と関連し、また、疾患感受性遺伝子群の発現亢進が抗ヒスタミン薬によって抑制されるということが見出された。これは、ヒトにおけるアレルギー疾患感受性遺伝子が、この動物モデルにおいても反映されていることを意味する。つまり、この遺伝子群の病理学的意義を解明する際に、この動物モデルは非常に有用であることが今回証明された。

今後、このモデルを用いることによって、新たな疾患感受性遺伝子やその発現を調節するシグナルタンパクの同定、さらにはその抑制薬となり得る天然物や化合物の発見を実現することができると期待される。

○大島 佳奈<sup>1)</sup>、劉 克約<sup>2)</sup>、和氣 秀徳<sup>2)</sup>、森 秀治<sup>3)</sup>、西堀 正洋<sup>2)</sup>、  
高橋 英夫<sup>1)</sup>

1) 近畿大学・医学部・薬理学、

2) 岡山大院・医歯薬総合・薬理学、

3) 就実大学・薬学部

**【目的】** High Mobility Group Box-1 (HMGB1) は、核内でクロマチン構造の維持機能や転写活性調節、DNA 修復等の機能を果たすが、近年、壊死組織や活性化マクロファージより遊出しサイトカイン様活性を示し、慢性炎症性疾患の増悪に関与することが明らかになった。HMGB1 の受容体には、receptor for advanced glycation end product (RAGE)、toll-like receptor (TLR) -2、TLR-4がある。HMGB1は敗血症をはじめ、脳梗塞などの循環器系疾患、アレルギー症、腎不全、アルツハイマー病といった疾患で増加しており、発症・進展に深く関与している。また、HMGB1は単球の接着分子の発現誘導をして、T細胞を活性化する。一方、ヒスタミンも炎症病変部に存在し、抗炎症効果が示唆されているがその作用機序はまだ明らかになっていない。今回、我々は、HMGB1 誘導性の単球の活性化に対するヒスタミンの効果を検討し以下の知見を得た。

**【方法】** ヒト末梢血単核球を用意して、HMGB1 (10 $\mu$ g/ml) およびヒスタミン (0.01-10 $\mu$ M) を添加し、24時間後、単球膜上接着分子 (ICAM-1, B7, CD40) 発現と上清中サイトカイン (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) 産生を測定した。

**【結果】** ヒスタミンは、単球の HMGB1 誘導性の接着分子発現増強を抑制した。このヒスタミンの効果には H<sub>2</sub> 受容体が関与していた。

**【考察】** 慢性炎症性疾患病変部において、ヒスタミンは炎症抑制物質としての役割りを果たしていると考えられる結果を得た。

○田中 志典<sup>1,2)</sup>、黒石 智誠<sup>1)</sup>、遠藤 康男<sup>1)</sup>、菅原 俊二<sup>1)</sup>

1) 東北大学大学院歯学研究科口腔分子制御学分野、

2) 東北大学大学院歯学研究科歯学イノベーションリエゾンセンター

**【目的】** NK 細胞は自然免疫に関わる細胞で、ウイルス感染細胞や一部の腫瘍細胞を認識し、傷害する。NK 細胞の細胞傷害活性は活性化シグナルと抑制シグナルの間のバランスにより調節され、NKG2D は主要な活性化型受容体である。ヒスタミンは炎症メディエーターとしてよく知られるが、ヘルパー T 細胞バランスを調節するなど免疫反応でも活躍する。興味深いことに、黒色腫、直腸癌、乳癌などのヒト腫瘍組織では周囲の正常組織と比べヒスタミン濃度が上昇する。ヒスタミンは腫瘍細胞や周囲の肥満細胞により産生され、腫瘍増殖を促進すると考えられるが、そのメカニズムは不明である。我々は、ヒスタミンがヒト単球系白血病細胞株 THP-1 の NKG2D リガンド (MICA/B および ULBP1) 発現を抑制することを見出し、この現象が腫瘍免疫回避機構として働くものと予想し、その機構を調べた。

**【方法】** THP-1 細胞をヒスタミン (100  $\mu$ M) 刺激し、NKG2D リガンドの発現抑制をフローサイトメトリーにより解析した。また、ヒスタミン刺激した THP-1 細胞を蛍光色素 (カルセイン AM) で標識し、ヒト NK 細胞と 4 時間共培養後、残存する THP-1 細胞の蛍光強度を測定することで、NK 細胞による細胞傷害活性を評価した。

**【結果】** THP-1 細胞の MICA/B および ULBP1 発現は 8 時間以上のヒスタミン刺激で有意に抑制された。リアルタイム PCR 解析から、ヒスタミン刺激は MICA/B および ULBP1 の mRNA 量や、MICA/B の翻訳を阻害することが知られる microRNA (miR-93 および miR-20a) 発現量に影響しないことが明らかとなった。NKG2D リガンドは、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の作用により切断 (shedding) されることが知られるが、MMP 阻害薬 GM6001 はヒスタミンによる MICA/B 発現抑制を阻害しなかった。また、アクチン重合阻害薬サイトカラシン B もヒスタミンによる MICA/B 発現抑制を阻害しなかったことから、NKG2D リガンドが膜輸送により内在化され膜表面の発現が抑制されるという機序も否定された。他方、プロテアソーム阻害薬ボルテゾミブは、ヒスタミンによる MICA/B および ULBP1 発現抑制を阻害した。また、免疫沈降法により、ヒスタミン刺激が MICA/B のユビキチン化を促進することが確認された。さらに、ヒト NK 細胞との共培養実験において、ヒスタミン前処理された THP-1 細胞は、NK 細胞の細胞傷害活性に対する感受性が低下することが示された。

**【結論】** 以上の結果は、ヒスタミン刺激が腫瘍細胞のユビキチン-プロテアソーム経路を活性化し、NKG2D リガンドの分解を促進することで NKG2D 発現を抑制し、腫瘍免疫回避に寄与することを示唆する。

## マウス咬筋長時間活動におけるヒスタミンの役割：ブラキシズムと顎関節症の抗ヒスタミン薬による予防・治療を視野にした基礎研究

○米田 博行<sup>1,2)</sup>、土谷 昌広<sup>3)</sup>、八百板(新島) 富紀枝<sup>4)</sup>、佐々木 啓一<sup>2)</sup>、菅原 俊二<sup>1)</sup>、遠藤 康男<sup>1)</sup>

1) 東北大学大学院歯学研究科・口腔分子制御、2) 同・口腔システム補綴、3) 同・加齢歯科、4) 東北薬科大学・薬理

**【背景と目的】** 咬筋の痛みと硬直は顎関節症(TMD)の主要な症状であり、原因としてブラキシズムや長時間の食いしばり等が考えられている。長時間の筋肉活動には筋肉微小循環の機能維持が必要と思われる。ヒスタミン(H)は炎症における微小循環調節因子であり、発痛物質でもある。私達はchlorphenylamine(中枢-末梢性H<sub>1</sub>受容体拮抗薬)がTMDに有効であることを以前報告した<sup>1)</sup>。Hはその貯蔵部位からの遊離またはhistidine decarboxylase(HDC)の誘導による新たな産生により供給される。IL-1は顎関節症に関連する炎症性サイトカインと考えられているが(患者関節液に検出)、筋肉も含め種々の組織で強力なHDC誘導作用をもつ<sup>1,2)</sup>。私達はマウス咬筋の長時間活動におけるH・HDC・IL-1の役割を検討した。

**【方法】** マウスを細い筒に閉じ込め(R: restraint) 出口をプラスチック板で閉じると、マウスは脱走用の隙間を作るため、この板を自発的に長時間咬み砕き続ける(G: gnawing) (R+G+ と呼称)。板の減少量は咬筋活動量(MMA)を反映する<sup>3)</sup>。尾をテープで筒に固定しマウスがプラスチック板に届かない様にした場合(R+G-)と、RもGもなしの場合(R-G-)をコントロールとした。この実験系を用いてヒスタミン関連実験を行なった。また、大腿四頭筋との比較を目的に、強制歩行実験<sup>4)</sup>も検討した。

**【結果】** Fexofenadine(末梢性H<sub>1</sub>受容体拮抗薬)はMMAを減少し、pyrilamine(中枢-末梢性H<sub>1</sub>受容体拮抗薬)も減少傾向を示した(有意差なし)。H<sub>1</sub>受容体KOマウスとHDC-KOマウスの咬筋運動量は対照マウスよりも低値を示した。R+G+は咬筋にHDCを誘導した。R+G+でのMMAにはマスト細胞欠損W/W<sup>v</sup>マウスとコントロール+/+マウスに有意差は見られなかった。しかし、R+G+によるHDC誘導は、W/W<sup>v</sup>マウスでは僅かであった。強制歩行による大腿四頭筋でのHDC誘導もW/W<sup>v</sup>マウスでは僅かであった。

**【考察】** 上記結果は以下を示唆する。(a)Hは咬筋の長時間活動の維持に貢献する。(b)筋肉の長時間活動は、筋肉中のマスト細胞にHDCを誘導する。(c)IL-1は非マスト細胞にもHDCを誘導することから、関節液にIL-1が検出されるTMD患者では、関節内の非マスト細胞由来Hも病態に関与すると思われる。(d)末梢性H<sub>1</sub>受容体拮抗薬はTMDの治療やブラキシズムの減少・予防に有効と思われる。

## References:

- 1) Watanabe et al. 1999. Possible involvement of histamine in muscular fatigue in temporomandibular disorders: animal and human studies. *J Dent Res* 78: 769-775.
- 2) Endo Y. 1989. Induction of histidine and ornithine decarboxylase activities in mouse tissues by recombinant interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Biochem Pharmacol* 38: 1287-1292
- 3) Ayada et al. 2002. Gnawing behavior of a mouse in a narrow cylinder: a simple system for the study of muscle activity, fatigue, and stress. *Physiol Behav* 77: 161-166
- 4) Nijijima-Yaoita et al. 2012. Roles of histamine in exercise-induced fatigue: favouring endurance and protecting against exhaustion. *Biol Pharm Bull* 35: 91-97.

## ニッケル線誘発炎症におけるヒスタミンの役割と ヒスチジン脱炭酸酵素の誘導

○岸本 祐、高野 貴幸、浅川 三喜、沖田 喜幸、平澤 典保  
東北大学大学院薬学研究科生活習慣病治療薬学分野

**【目的】**ニッケルは多くの合金に含まれ、広く用いられている金属であるが、アレルギー性および起炎性が高いことが知られている。しかし、ニッケルイオンにより誘発される炎症の初期応答についてはほとんど明らかにされていない。ヒトにおいてはニッケルイオンは TLR4 のヒスチジン残基に結合しこれを活性化するが、マウスにおいては該当する部位にヒスチジンはなく、このような作用は認められないことが報告されている。しかし、ニッケルはマウスにおいても強い炎症を引き起こす。今回、ニッケルの作用機構を明らかにすることを目的として、ニッケル線をマウス背部皮下に implantation するニッケル線誘発炎症モデルを用い、ニッケルによる炎症反応におけるヒスタミンの役割とヒスチジン脱炭酸酵素 (HDC) 誘導機構について解析した。

**【方法】**ニッケル線 (φ 0.8mm × 5mm) を C57BL/6 マウスの背部皮下に implantation した。一定時間後、ニッケル線周囲組織から mRNA を抽出し、RT-PCR 法により HDC 及び種々サイトカインの発現を解析した。また、周囲組織中のニッケルイオン濃度を Newport Green を用いて測定した。血管透過性亢進反応は Evans blue を用いて測定した。またマウスマクロファージ細胞株 RAW264 を塩化ニッケルで刺激し、HDC mRNA の発現を解析した。

**【結果】**ニッケル線を C57BL/6 マウスの背部皮下に implantation すると、8時間頃より白血球浸潤、血管透過性の亢進がみられ、3日後ではニッケル線周囲組織で壊死がみられた<sup>1)</sup>。組織中のニッケル濃度も有意に増加し、ニッケル線からニッケルが溶出していることが確認された<sup>2)</sup>。ニッケル線 implantation 後4時間以降、周囲組織において HDC mRNA レベルの増加が認められた。また、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体欠損マウスおよび HDC 欠損マウスではこの時期の血管透過性は部分的に低下した<sup>1)</sup>。

HDC の発現機構を明らかにするために、炎症組織中の TNF- $\alpha$ 、MCP-1、IL-6 mRNA レベルを解析したところ、いずれの発現増大も認められた。一方、RAW264細胞を塩化ニッケルあるいはリポポリサッカライド (LPS) で刺激すると、LPS 刺激の場合には HDC の誘導が認められたが、塩化ニッケル刺激では HDC の発現は増加しなかった。

**【考察】**ニッケル線誘発炎症では、HDC の誘導が生じ、産生されたヒスタミンがニッケルによる血管透過性亢進反応の少なくとも一部に関与していることが示唆された。塩化ニッケル単独では RAW264細胞の HDC 発現を誘導しなかったことから、炎症局所での HDC 発現誘導は炎症性サイトカインの産生を介している可能性が示唆された。

#### References:

- 1) Hirasawa N. et al., J. Biomed. Mater. Res 93A: 1306-1311 (2010)
- 2) Tanaka R. et al., J. Dermatol. Sci. 62:50-57 (2011)

○新田 陽子<sup>1)</sup>、小森 博文<sup>2)</sup>、樋口 芳樹<sup>2)</sup>、植野 洋志<sup>3)</sup>

1) 兵庫県大学環境人間、

2) 兵庫県大院生命理学、

3) 奈良女子大生活環境

**【目的】** ヒスタミンは生体中で唯一ヒスチジンデカルボキシラーゼ (HDC) を介して生成される。HDC は基質特異性が高く、ヒスチジン以外のアミノ酸の脱炭酸を触媒するという報告はされていない。芳香族アミノ酸デカルボキシラーゼ (AroDC) は、ドーパミンやセロトニンを生成する酵素として知られ、HDC とのアミノ酸配列相同性は50% 以上である。HDC と AroDC はその高い相同性にも関わらず異なる基質を認識することが長年謎とされてきた。今回ヒト由来 HDC の結晶化を行い、HDC の基質特異性を調べ、AroDC との違いを検討した。

**【方法】** HDC は C 末端約 20kDa を欠損した状態が活性型と考えられている。そこでヒト HDC の C 末端アミノ酸残基 478-662 番を欠損させたアミノ酸残基 2-477 番と GST の融合タンパク質となるようプラスミド設計し、大腸菌に融合タンパク質を発現させた。菌体破碎後、アフィニティー精製、GST の切除、イオン交換精製を行った。変異体も同様に精製を行った。

**【結果と考察】** 精製した HDC を SDS-PAGE で確認したところ、凝集がみられたため、分子表面に変異を導入し、分子間相互作用を改変した。その結果、凝集することなく分子量の均一なタンパク質試料を大量調製することができた。変異の導入により酵素活性は変化しなかった。変異体の結晶化を試みたところ、ヒスチジンメチルエステル (HME) との複合体で結晶が得られた。結晶構造解析から、活性中心部位での HME と補酵素であるピリドキサルリン酸との複合体の位置を決定できた。既に結晶構造が得られているブタ由来 AroDC と CarbiDOPA との複合体と今回の HDC と HME との複合体とで活性中心部位を比較すると、基質周辺のアミノ酸残基は一つを除いて一致していた。HDC の 354 番目のセリン残基は、AroDC での相当する残基はグリシンであった。そのセリン残基をグリシンに置換した HDC の変異体を作成し、酵素活性を調べたところ、変異前に比べてヒスチジンに対する親和性が減少した一方、ドーパからドーパミンを生成する酵素活性が100倍以上となった。さらにセロトニンの生成も確認できた。このことから、Ser354 は HDC の基質特異性に大きく寄与する残基であると考えられた。

## Y13 H<sub>4</sub>受容体選択的マウス搔痒行動の特徴

○富士原 翔太、溝口 広一、渡辺 千寿子、米澤 章彦、櫻田 忍  
東北薬科大学・機能形態学教室

**【目的】** アレルギー性疾患に伴う搔痒は、主にヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体を介して発現すると考えられてきた。しかし近年、ヒスタミン H<sub>4</sub> 受容体が同定され、搔痒性疾患に対するその関与が注目され始めている。H<sub>4</sub> 受容体は、マスト細胞や樹状細胞、T 細胞など免疫細胞を中心に発現し、かゆみの発現に関わるケラチノサイトの分化に伴いその発現が増強されることが知られている。また、H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬に非感受性である substanceP 誘発 scratching 行動に対し、H<sub>4</sub> 受容体拮抗薬である JNJ7777120 は抑制作用を示すことが報告され、H<sub>4</sub> 受容体を介した搔痒反応の存在が示唆されている。そこで本研究では、H<sub>4</sub> 受容体作動薬である 4-methylhistamine を用い、マウスにおける H<sub>4</sub> 受容体を介した搔痒行動の検討を行った。

**【方法】** 実験には ddY 系雄性マウスを使用した。マウスをあらかじめ測定用の透明プラスチックケージ (22 × 15 × 12.5cm) に 1 匹ずつ入れ、約 1 時間順応させ、自発運動が消失した後に 4-methylhistamine を背部皮内に投与した。投与直後から 5 分間隔で 30 分間 scratching 行動を観察し、その持続時間を累積時間として計測した。

**【結果・考察】** ヒスタミン H<sub>4</sub> 受容体作動薬である 4-methylhistamine を背部皮内投与することにより、4-methylhistamine の用量依存的に scratching 行動が発現した。4-methylhistamine 誘発 scratching 行動は、ヒスタミン H<sub>4</sub> 受容体拮抗薬である JNJ7777120 の皮下前処置により用量依存的に抑制された。またこの scratching 行動は、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬である chlorpheniramine の皮下前処置によって抑制されず、H<sub>1</sub> 受容体欠損マウスにおいて抑制されなかったことから、4-methylhistamine 誘発 scratching 行動はヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体を介していないことが示唆された。以上本研究の結果から、4-methylhistamine 誘発 scratching 行動は、ヒスタミン H<sub>4</sub> 受容体を選択的に介した反応であり、ヒスタミン H<sub>4</sub> 受容体を介して搔痒行動が発現することが明らかとなった。

○吉川 雄朗<sup>1)</sup>、長沼 史登<sup>1)</sup>、飯田 智光<sup>1)</sup>、中村 正帆<sup>1)</sup>、笠島 敦子<sup>2)</sup>、  
笹野 公伸<sup>2)</sup>、谷内 一彦<sup>1)</sup>

1) 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野、

2) 東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野

シナプス間隙に放出された神経伝達物質を除去することは神経系の恒常性維持のため極めて重要なプロセスである。ヒスタミンは神経伝達物質の一つとして脳内で様々な生理作用を發揮しているが(*Physiol Rev* 88:1183-1241,2008)、ヒスタミンの除去機構については不明な点が多い。これまで齧歯類を用いた実験においてアストロサイトがその除去に関与していることが報告されていたことから(*Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 357:49-53, 1998, *Inflamm Res.* 52:S03-06,2003等)、今回我々は初代培養ヒトアストロサイトを用いて、ヒスタミン除去機構の解明に着手した。

まずヒスタミン不活化酵素の一つである histamine *N*-methyltransferase (HNMT) について検討した。これまで HNMT の細胞内局在については諸説あり、細胞膜に存在し細胞外のヒスタミンを不活化するとの報告(*J Neurochem* 82:1262-71, 2002)や細胞質に存在し細胞内に輸送されたヒスタミンを代謝するとの報告がなされている。免疫染色や細胞分画法を用いてヒト HNMT の細胞内局在について検討したところ、ヒト HNMT は細胞質のみに存在し、細胞膜には存在しないことが明らかとなった。また細胞質に存在する HNMT が実際にヒスタミン代謝活性を有していることも確認できた。従ってヒスタミンを除去するためには、ヒスタミンを細胞内に輸送することが必須であると考えられた。

そこで、ヒスタミンを輸送するトランスポーター(*J Pharmacol Exp Ther* 335:743-753, 2010)の発現を RT-PCR 法で検討したところ、ヒトアストロサイトは organic cation transporter 3 (OCT3) と plasma membrane monoamine transporter (PMAT) を発現していることが明らかとなった。また [<sup>3</sup>H] ヒスタミンを用いた取り込み実験を行い、ヒトアストロサイトによるヒスタミン取り込みにはこれら2つのトランスポーターが重要であることを明らかにした。更に OCT3 と PMAT の阻害剤である decynium22 をマウス個体に投与することにより、実際に脳内の細胞外ヒスタミン濃度が上昇することを、*in vivo* microdialysis 法を用いて確認した。

以上のことから、脳内ヒスタミンは OCT3 と PMAT を介して細胞内に輸送され、その後細胞質に発現する HNMT で不活化されると考えられた。従ってヒスタミン神経系の恒常性維持にはアストロサイトに発現する OCT3、PMAT、HNMT が協調して機能することが重要ではないかと思われた。

○石塚 智子<sup>1)</sup>、裕 哲崇<sup>2)</sup>、大和谷 厚<sup>3)</sup>、大浦 清<sup>1)</sup>

1) 大阪歯科大学歯学部薬理学講座、

2) 朝日大学歯学部口腔機能修復学講座口腔生理学分野、

3) 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

**【目的】** 近年、種々の味覚受容体が消化管においても発現しており、消化管における味質の受容が中枢に影響を及ぼすことが明らかになりつつある。うま味を呈する L- グルタミン酸は食物中にタンパク質が存在するシグナルとして働き、0.06M L- グルタミン酸ナトリウム (MSG) 溶液を胃内投与すると、迷走神経胃枝の求心性活動が上昇することが示されている (Uneyama et al., 2006)。さらに、胃において複数の種類の代謝型グルタミン酸受容体 (mGluRs) の発現が認められていること (Nakamura et al., 2010) から、胃内に存在する mGluRs がうま味物質のセンサーとして働くことと推測されているが、うま味物質による消化管刺激のシグナルが脳内の神経伝達物質の挙動にどのような変化をもたらすかについては不明である。

われわれはこれまでに、口腔内への味覚刺激によってヒスタミン神経系の活性が変化することを示しており、うま味による消化管刺激によってもヒスタミン神経系の活性が変化する可能性が考えられる。そこで、本研究ではうま味溶液胃内投与がラット内側視索前野におけるヒスタミン遊離動態に及ぼす影響を *in vivo* マイクロダイアリシス法を用いて検討した。

**【方法】** 前日から24時間絶食させたウイスター系雄性ラットをウレタン (1.2g/kg, ip) にて麻酔し、ダイアリシスプローブを内側視索前野に刺入した。プローブにはリンゲル液を流速  $1\mu\text{L}/\text{min}$  で灌流した。基礎遊離を1時間測定後、ラットの胃内に体重100gあたり0.1mLの0.06M MSG溶液を流速  $1\text{mL}/\text{min}$  で10分間投与し、投与2時間後までサンプルの回収を行ってヒスタミン遊離を観察した。さらに、迷走神経の求心性入力の影響を検討するため、ダイアリシス直前にラットを開腹し、食道の両側を走行している迷走神経を胃の真上付近で切断したラットを用いて同様の実験を行った。次に、関与する mGluRs のサブタイプを明らかにするため、うま味受容体として知られている mGluR1 ならびに mGluR4 の作動薬 (mGluR1: キスカル酸、mGluR4: L-AP4) を同様に胃内投与し、その際のヒスタミン遊離動態を観察した。

**【結果および考察】** MSG 溶液の胃内投与によってヒスタミン遊離に有意な減少が見られたが、迷走神経切断を行ったラットではヒスタミン遊離低下の反応が消失していた。キスカル酸投与では  $0.2\text{mM} \cdot 0.5\text{mM}$  投与群で有意なヒスタミン遊離の低下が見られ、L-AP4 投与では  $0.2\text{mM}$  投与群で同様のヒスタミン遊離の低下が観察された。以上の結果より、うま味溶液中に含まれる L- グルタミン酸は胃内に存在する mGluR1 ならびに mGluR4 に結合し、迷走神経から中枢への求心性入力を介して内側視索前野のヒスタミン活性を変化させている可能性が示唆された。

# Mini Review

## ヒスタミンシグナルを標的とする天然物由来抗アレルギー化合物を用いた細胞内創薬ターゲットの探索

○水口 博之、福井 裕行

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子情報薬理学分野

アレルギー疾患は遺伝子の異常発現を伴う多因子疾患であり、遺伝子発現レベルが症状の重篤性に寄与するアレルギー疾患感受性遺伝子の発現亢進を抑制する化合物は良い治療薬になりうる。我々は、鼻過敏症モデルラット及び花粉症患者による研究から、鼻過敏症症状とヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体 (H1R) 遺伝子発現レベルが正の相関性を示し、H1R 遺伝子が疾患感受性遺伝子であることを明らかにした。また、HeLa 細胞において、ヒスタミン刺激により H1R 遺伝子発現が亢進し、これが、PKC  $\delta$  /ERK/PARP-1 シグナルを介することを明らかにした。さらに、天然物医薬より H1R 遺伝子発現抑制成分を見出し、緑茶、和漢薬苦参及びつくしから H1R 遺伝子発現抑制成分としてエピガロカテキンガレート、マーキアイン及びアピゲニンを同定した。マーキアイン及びアピゲニンは、ヒスタミン刺激に伴う PKC  $\delta$ -Tyr<sup>311</sup> のリン酸化を抑制し、ゴルジ体への移行を抑制した。マーキアイン及びアピゲニンについて、その H1R 遺伝子発現抑制機構を詳細に解析した結果、これらの化合物の標的タンパクとして熱ショックタンパク 90 (HSP90) を同定した。マーキアイン及びアピゲニンは、HSP90 と結合し、PKC  $\delta$  のゴルジ体への移行を抑制することで、H1R 遺伝子発現を抑制することが明らかとなった。そこで、HSP90 阻害薬のヒスタミンシグナルに及ぼす影響を検討した。その結果、HSP90 阻害薬 17AAG は PMA 刺激に伴う H1R 遺伝子発現亢進を抑制し、PKC  $\delta$ -Tyr<sup>311</sup> のリン酸化及び、ゴルジ体への移行も抑制した。以上の結果から、PKC  $\delta$ 、HSP90 及び PARP-1 がアレルギー疾患において新規創薬ターゲットとなりうることが明らかとなった。

# 特別講演

川崎 博己

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

生体内活性物質 histamine は強力な血管作動性アミンであり、炎症やアレルギーのメディエーターであるために、これらの症状の発現時には、発赤、腫脹、血圧下降などの血管作用が症状として現れる。血管における histamine 由来の反応は、複雑で、血管の収縮および拡張反応ばかりでなく、種差、投与経路、濃度に依存した反応が現れることが知られている。しかし、これらの発現機序についての詳細な解析はなされていない。我々は、細小動脈の抵抗血管に富むラット腸間膜動脈血管床の灌流標本を用いて histamine の血管作用を解析した。内皮細胞が正常である標本において、灌流圧を指標に histamine を低濃度から灌流すると、濃度依存的で histamine  $H_1$  受容体を介した1相からなる灌流圧減少、すなわち弛緩反応が出現する。内皮細胞を除去した標本では、1相の弛緩反応は消失し、3相から成る血管反応、すなわち初期の小さな弛緩(第1相)後に続く血管収縮反応(第2相)、その後の持続的な弛緩反応(第3相)に変化する。この3相性反応は、薬理的解析の結果、第1相は血管平滑筋上の histamine  $H_2$  受容体を介する反応、第2相の収縮反応と第3相の弛緩反応は、血管周囲神経を介した反応で histamine  $H_1$  受容体が関与していることが明らかとなった。さらに、histamine は histamine  $H_3$  受容体を介して内皮依存性弛緩反応を生じることが明らかになっている。また、histamine  $H_3$  受容体の刺激は、血管周囲神経の交感神経と血管拡張性神経である CGRP 神経の神経伝達を抑制する。以上のように、ラット腸間膜動脈では、histamine は、血管部位に分布する各種 histamine 受容体を刺激するために血管反応が異なる。そのために、選択的な histamine 受容体拮抗薬を用いた場合、histamine の血管作用を抑制できない。例えば、選択的な histamine  $H_1$  受容体拮抗薬を用いた場合でも、histamine は histamine  $H_2$  と  $H_3$  受容体を介する血管弛緩反応が残存するので、血管弛緩反応が起る。一方、histamine は血管周囲神経に対しても histamine  $H_1$  受容体を介して作用し、持続性の血管弛緩反応を起こす。この反応には、CGRP 神経ばかりでなく、TRPV1 受容体および prostanoids が関与している可能性が考えられている。最近、我々は histamine が交感神経に取込まれ、取込まれた histamine が神経活動によって遊離され、血管作用を起こすことを見出した。CGRP 神経をカプサイシンで枯渇させた CGRP 神経除去腸間膜動脈灌流標本では、血管周囲神経刺激によって交感神経性血管収縮反応のみが観察されるが、histamine を一時的に灌流し、histamine がない状態で血管周囲神経を刺激すると収縮反応に続く弛緩反応が出現するようになる。この弛緩反応は交感神経を遮断すると消失するので、交感神経を介した反応である。また、内皮細胞の除去標本および histamine  $H_1$  受容体拮抗薬存在下でも出現しない。さらに、交感神経取込み阻害薬(desipramine)存在下に histamine を灌流しても、弛緩反応は出現しない。これらの結果は、histamine がカテコールアミントランスポーターを介して交感神経終末に取り込まれて貯蔵され、同神経の刺激により遊離され、内皮細胞依存性の血管弛緩反応を起こしていることを示唆している。従って、アレルギー反応部位では、肥満細胞から遊離された histamine は直接的に血管作用を発現するばかりでなく、周囲の交感神経に取込まれ、同神経活動によって遊離され弛緩反応を起こすことになる。この反応は、アレルギー反応における遅延性や持続性の弛緩反応を説明できる機序であり、新たな histamine の血管作用である可能性を示唆する。以上、histamine は histamine  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  受容体を介して特徴ある血管作用を起こす。そのために、histamine が遊離される部位によって出現する血管反応が異なる。Histamine の血管作用を解明することは、アレルギー反応の症状が画一的でないことを理解することになり、治療にも有効と考えられる。

# Work Shop

アレルギー性鼻炎治療における抗ヒスタミン薬の役割  
— 抗ヒスタミン薬の開発の歴史から観た変遷 —

## WS1 抗ヒスタミン薬の開発の歴史

○川内 秀之、青井 典明

島根大学医学部耳鼻咽喉科学教室

アレルギー性鼻炎(スギ花粉症)の治療における抗ヒスタミン薬の使用の歴史は古い。今回は、本ワークショップで耳鼻咽喉科医の立場で、抗ヒスタミン薬の通年性アレルギー性鼻炎や季節性花粉症患者の治療における抗ヒスタミン薬の経緯について、簡潔にまとめてみたい。

上気道のアレルギー性炎症(アレルギー性鼻炎、喘息)の治療において、最初に使用されたのは、1942年に Halpern が開発したフェンベンザミンであったが、その後多くの研究開発が進み、第1世代の抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミン、プロメタジン、クロフェニラミンが開発された。しかし、これらの薬剤は、副作用として、中枢神経系の副作用とされる鎮静作用、眠気、倦怠感などを来し、さらにはヒスタミンと類似の受容体構造をもつアセチルコリン受容体にも結合するため、抗コリン作用としての、口渇、粘膜乾燥感、閉尿、便秘などを来すことが指摘された。そのため、これらの副作用を軽減すべく、 $H_1$ 受容体に選択性の高い安全な  $H_1$ 拮抗薬の開発が進み、副作用(中枢神経作用)の少ない  $H_1$ 拮抗薬である第2世代の抗ヒスタミン薬が続々と開発され登場してきたのは周知のとおりである。第1世代と第2世代の名称は、もともと、中枢へ移行する際に通過する血液脳関門への影響、多くは脂溶性(lipophilic)の低下を目指した、両性の化学的性質がその性質の区別をしているものと考えられる。副作用における問題点として、神経や筋肉に分布するイオンチャンネルに対する阻害作用も考慮に入れねばならない。第1世代の抗ヒスタミン薬はこの阻害作用もあるが、第2世代の抗ヒスタミン薬は、第1世代に比べて、この阻害作用が少ないとされている。さらに第2世代の抗ヒスタミン薬は  $H_1$ 受容体に対する選択性が高く、常用量が比較的少量となっているため、抗コリン作用による副作用の発現が低い。さらに中枢神経抑制作用や抗コリン作用のない抗ヒスタミン薬の開発が進められ、脳内より末梢の  $H_1$ 受容体に選択性が高く、脂溶性が低く脳血液関門を透過しにくい、肥満細胞からのメディエーター遊離抑制作用も合わせ持つ、いわゆる  $H_1$ 受容体拮抗薬も登場している。その第2世代抗ヒスタミン薬でも中枢への移行は薬剤により異なり、分子量の大きさ、脂溶性などの性質に加え、最近の研究では血液脳関門における輸送系の1つであるP糖蛋白の関与なども指摘されている。理想的な抗ヒスタミン薬の条件をまとめると、①即効性があり、効果が持続する、②副作用(眠気、作業効率の低下など)が少ない、③長期投与ができる(安全性)、投与回数が1日1~2回でコンプライアンスがよい、といったポイントが挙げられる。

発表では、日本でアレルギー性鼻炎の治療において開発されたきた抗ヒスタミン薬について、演者が30年以上にわたって関わってきた本薬剤の開発治験や臨床現場での使用の状況を中心に紹介したい。

# WS2 抗ヒスタミン薬の基礎と薬理

岡野 光博

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学

---

アレルギー性鼻炎治療に用いる抗ヒスタミン薬は  $H_1$  受容体拮抗薬である。鼻粘膜では、 $H_1$  受容体は主に血管内皮細胞、上皮細胞および神経終末に発現している。一方、粘膜下腺での発現は否定的である。

抗ヒスタミン薬はアレルギー性鼻炎の三主徴であるくしゃみ、鼻漏、鼻閉に効果がある。鼻粘膜における  $H_1$  受容体の局在から、くしゃみや鼻漏に対する抗ヒスタミン薬の効果は主に知覚神経の  $H_1$  受容体を介した間接作用である。鼻腔内へ分布する分泌神経である後鼻神経を切断すると、抗原誘発による鼻漏が抑制されることはこれを支持する。また鼻閉に対する効果は血管内皮細胞への直接作用が主体であり、血管透過性や血管拡張を抑制する。

さらに抗ヒスタミン薬は、 $H_1$  受容体を介さずに抗炎症作用を発揮する。例えば、T細胞からの IL-5 などの Th2 サイトカイン産生はエピナスチンなどの抗ヒスタミン薬の添加によりを抑制されるが、IL-5 産生は 2-PEA などの選択的  $H_1$  受容体アゴニストの添加では有意な変動を示さない。

アレルギー性鼻炎の中でもスギ花粉症では、初期療法の重要性が指摘されている。これは本格的な症状や鼻粘膜炎症の発現を来していない花粉飛散初期より治療を進めるものである。特に抗ヒスタミン薬については初期療法に関するエビデンスが集積している。その背景として、抗ヒスタミン薬のインバースアゴニスト作用が初期療法の治療ストラテジーに合致しているものと思われる。

以上、本ワークショップでは耳鼻咽喉科医の立場から、アレルギー性鼻炎における抗ヒスタミン薬の作用について概説したい。

# WS3 アレルギー性鼻炎治療における抗ヒスタミン薬使用の変遷

萩野 敏

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

---

鼻アレルギー診療ガイドラインにあるようにアレルギー性鼻炎の治療において、抗ヒスタミン薬(抗ヒ薬)はきわめて重要な位置を占めている。しかし効果は確実であるが、同時に眠気などの副作用を生ずる場合も少なくない。そのようなことからガイドラインにおいても第2世代抗ヒ薬の使用が薦められているが、第1世代抗ヒ薬が使われる場合も依然少なくない。今回まず、治療のために抗ヒスタミン薬を服薬している1,000人以上を対象にしたアンケート結果を報告する。それによると第1世代抗ヒ薬は第2世代に比べ有意に眠気の頻度・程度とも高率であった。また第2世代抗ヒ薬においても効果、眠気の頻度は微妙に異なっていた。

次にスギ花粉症に罹患した患者は少なからず日常生活の障害も受け労働効率も低下するとされている。その検討において、スギ花粉症の初期治療薬として抗ヒスタミン薬を用いた場合、第1世代抗ヒ薬は第2世代に比べ、スギ花粉症患者の労働生産性を更に低下させる傾向が認められた。実際の臨床におけるこのような現状について報告する。

# WS4 他のアレルギー治療薬との比較検討と併用療法の在り方

原田 保

川崎医科大学耳鼻咽喉科学

---

アレルギー性鼻炎治療で最も重要な薬剤は、2009年度版の「鼻アレルギー診療ガイドライン」に示すごとく第2世代抗ヒスタミン薬である。ガイドラインに示されているが、病型により他の薬剤が必要な場合もしばしばある。特にロイコトリエン受容体拮抗薬(抗LT薬)が最もよく併用される薬剤である。今回我々は、抗LT薬を2009年、2010年、2011年のスギ花粉症患者に使用し、抗ヒスタミン薬(抗ヒ薬)と比較し、治療効果あるいは副作用などに関して検討したので報告する。症状の評価のためJRQLQ質問票を用いた。2009年と2011年のスギ花粉飛散量は比較的大量であったが、2010年は少量であった。

**【結果】**抗LT薬は鼻・眼症状に有効であり、抗ヒ薬と比較して有意差はなかった。咳、たんなどの下気道症状においても有効であり、抗ヒ薬より優れた結果を示した。これらの結果をもとに併用薬剤の在り方に関して詳細に報告させていただく。



# Oral Session

## 01 アレルギー性気道炎症における好塩基球の関与に関する検討

○奈邊 健、松矢 好生、赤水 希衣、藤田 真理維、中川 知美、塩江 真代  
京都薬大・薬理

**【目的】** 気管支喘息の病態における肥満細胞の役割は広く研究されてきたが、好塩基球の役割に関しては明らかではない。本研究では、抗原の反復投与によるアレルギー性気道炎症モデルにおいて、肺に浸潤する好塩基球を定量する方法を確立するとともに、即時性喘息 (early asthmatic response, EAR) および遅発性喘息 (late asthmatic response, LAR)、肺への好酸球および好中球の浸潤、ならびにインターロイキン (IL)-4 の産生における好塩基球の関与の有無について、好塩基球を枯渇する抗体である抗 Fc $\epsilon$ RI 抗体、MAR-1 を用いて検討した。

**【方法】** Balb/c マウスに、抗原 (卵白アルブミン) + 水酸化アルミニウムゲルを、day 0、14 および 28 に腹腔内投与することによって感作した。Day 35、36、37 および 40 に、抗原溶液を 1 日 1 回、計 4 回、気管内投与することにより反応を惹起した。肺組織中の好塩基球は、1 および 4 回目の反応惹起の前あるいは後に摘出した肺を酵素処理し、フローサイトメーターによって IgE<sup>+</sup> c-kit<sup>-</sup> CD49b<sup>+</sup> cells を検出することにより定量した。EAR および LAR の発症は、4 回目の反応惹起の前後に、ダブルフロープレティスモグラフ法を用いて specific airway resistance (気道抵抗) を経時的に測定することによって観察した。肺組織中への好酸球および好中球の浸潤は、4 回目の反応惹起後に気管支肺胞洗浄 (BAL) し、洗浄液 (BALF) 中の白血球を分別定量することにより測定した。BALF 中の IL-4 は、ELISA によって定量した。抗 Fc $\epsilon$ RI 抗体、MAR-1 は、day 34~37 あるいは day 37~39 の期間中に、1 日 2 回、10 $\mu$ g/animal の用量で腹腔内投与した。

**【成績】** 好塩基球 (IgE<sup>+</sup> c-kit<sup>-</sup> CD49b<sup>+</sup> cells) は、3 回の反応惹起により (4 回目の反応惹起の前までに) 肺組織中に有意に増加した。MAR-1 の投与は、上記のいずれの投与スケジュールによっても、好塩基球の増加を完全に抑制した。4 回目の反応惹起 10 分後における気道抵抗の上昇 (EAR) は、MAR-1 の投与によって抑制されたが、惹起 2~4 時間後における気道抵抗の上昇 (LAR) は、MAR-1 によって抑制されなかった。また、肺組織への好酸球および好中球の浸潤は、いずれも MAR-1 によって抑制されなかった。一方、4 回目惹起 4 時間後の BALF 中には、好塩基球に由来すると考えられる IL-4 の明らかな増加が観察され、これは MAR-1 による好塩基球の枯渇によって約 50% 抑制された。

**【考察】** 感作マウスの気道に抗原を反復惹起することによって、肺に好塩基球が浸潤することが明らかになった。MAR-1 はこの好塩基球浸潤を完全に抑制できることが明らかとなった。一方、好塩基球は、EAR の発症に関与するが、LAR ならびに肺への好酸球および好中球の浸潤には関与しないことが示唆された。

## 02 Traf3ip2/Act1欠損マウスの新規な搔痒モデル動物としての評価

○井上 俊夫<sup>1)</sup>、松島 芳文<sup>2)</sup>、村松 信<sup>1)</sup>、佐藤 卓美<sup>1)</sup>

1) 日本薬科大学生命医療薬学分野、

2) 埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所

**【目的】** 搔痒(かゆみ)は、皮膚や粘膜を搔破したくなるような不快な感覚と定義される。搔痒を伴う代表的な疾患として、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎および乾癬などの皮膚疾患、帯状疱疹や多発性硬化症に伴う神経障害、透析やモルヒネ投与に伴う全身性の搔痒などが挙げられる。これらは、いずれも搔痒によって死に至るものではないが、痛みと同様に患者のQOLを著しく低下させることが指摘されている。また、アトピー性皮膚炎ではitch-scratchサイクルを形成して搔痒の難治化を形成することも知られており、搔痒の発現メカニズムの研究がこれらの疾患のQOLを改善するためにも重要と考えられる。そこで、本研究では日本産野生マウス KOR1 から松島ら (Matsushima et al. J. Immunol. 2010) によって見出された Traf3ip2/Act1 欠損マウスが自発的に搔破行動を起こすことに着目し、新規な搔痒モデル動物としての有用性を評価した。

**【実験方法】** 実験には BALB/c コンジェニック系 Traf3ip2/Act1 欠損マウスおよびその野生型を用いた。搔痒行動は動物を観察ケージ内で10分間馴化させた後、ビデオカメラでマウスの行動を1時間録画し、再生時に搔破回数を目視で計測した。搔破部位および性差による搔痒行動の変化、薬物の効果は、搔痒行動が安定する8週齢以降の動物を使用した。各薬物は行動観察の1時間前に経口投与した。H<sub>1</sub>受容体の mRNA 発現量は、マウスの皮膚組織を採取し、Taqman プローブ法によるリアルタイム PCR により比較検討した。

**【結果・考察】** Traf3ip2/Act1 欠損マウスの搔痒行動を、顔面、背部および腹部に分けて評価した結果、生後4週齢頃から全身の搔痒行動を示し、顔面の脱毛および皮膚の肥厚が顕著であることなどが示された。さらに、各種抗ヒスタミン薬による搔痒行動に対する影響を検討した結果、第一世代抗ヒスタミン薬が搔痒行動を抑制したのに対し、第二世代抗ヒスタミン薬は抑制作用を示さないことが判明した。一方、 $\mu$ オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンおよび $\kappa$ 受容体作動薬であるナルフラフィンは、搔痒行動を用量依存的かつ有意に抑制した。また、Traf3ip2/Act1 欠損マウスの皮膚組織中の mRNA 発現量は、BALB/c マウスと比較して2倍に増加していることも明らかになった。以上の成績から、Traf3ip2/Act1 欠損マウスの搔痒行動は、末梢の H<sub>1</sub> 受容体が関与せずに惹起されている可能性が示唆された。

## 03 ハロゲン化ジニトロベンゼンによる脱顆粒応答の解析

真鍋 洋平<sup>1)</sup>、柿木 彩<sup>1)</sup>、穂刈 敏史<sup>1)</sup>、吉村 麻里江<sup>1)</sup>、宮地 弘幸<sup>2)</sup>、  
○田中 智之<sup>1)</sup>

1)岡山大学院・医歯薬・生体応答制御、  
2)有機医薬品開発

**【目的】** 合成化学物質や金属による接触性皮膚炎の発症は、日常生活や労働環境における問題の一つである。接触性皮膚炎におけるマスト細胞の関与の有無は長年議論の対象であったが、一連の研究から、実験プロトコルによっても発症機序は異なり、マスト細胞の関与が確認できる実験系とそうでないものがあるということが明らかにされている。一方、化学物質の中には、感作時に炎症応答を惹起するものがあることから、化学物質が直接マスト細胞を活性化するという機序が想定されている。そこで、本研究では接触性皮膚炎のモデル抗原がマスト細胞を直接活性化する可能性について検証した。

**【結果】** 接触性皮膚炎のモデル抗原9種類を用いて、脱顆粒および炎症性サイトカイン産生について評価した。生体内のマスト細胞は分布部位や成熟度の異なるヘテロ性を持つことから、複数の培養マスト細胞モデルを用いて化学物質の影響を検討した。その結果、2, 4- ジニトロクロロベンゼン (DNCB) がラット腹腔マスト細胞の脱顆粒を惹起することを見いだした。ハロゲン化2, 4- ジニトロベンゼンはいずれも脱顆粒誘導能を示し、誘導體を用いた検討からは、C1炭素原子の電子密度が低いほど脱顆粒能が高いという相関が得られた。DNCBあるいは2,4- ジニトロフルオロベンゼン (DNFB) による脱顆粒応答は、百日咳毒素、ホスホリパーゼC阻害剤、Ca<sup>2+</sup>キレーターであるBAPTA-AMの前処理によりいずれも有意に抑制された。また、DNCB、DNFBはいずれもサイトゾルCa<sup>2+</sup>レベルを増大させることが明らかとなった。

**【考察】** ハロゲン化ジニトロベンゼンは成熟マスト細胞の脱顆粒応答を惹起することが明らかとなった。最近DudeckらはDNFBを抗原とする接触性皮膚炎モデルで感作時に炎症応答が起こること、そしてそれはマスト細胞欠損マウスでは起こらないことを報告している(Immunity, 2011)。ハロゲン化ジニトロベンゼンは、三量体型Gタンパク質であるG<sub>i</sub>を通じて、ホスホリパーゼCを活性化し、Ca<sup>2+</sup>レベルの増大を介して脱顆粒応答を惹起していることが推察された。

加藤 佑基、○西村(鈴木)多美子

就実大学薬学部薬理学教室

**【目的】**すでに、ラットマスト細胞が、様々なレクチンで刺激され、活性化することが知られている。その中で、私共は、GlcNAc オリゴマー特異性レクチンであるチョウセンアサガオレクチン(DSA)が、IgE 受容体を介さず、Gi タンパク質を介した情報伝達系を活性化することにより、細胞内カルシウム動員、ヒスタミン遊離、およびプロスタグランジン D<sub>2</sub> 産生を惹起することを報告した。本研究では、DSA によるヒスタミン遊離における GlcNAc の重合度の影響や、Gal β 1-4GlcNAc 特異性のエリスリナレクチン(ECA)の作用を検討した。

**【方法】**SD 系雄性ラット腹腔細胞を Percoll で精製し、0.3mM CaCl<sub>2</sub> を含む HEPES-buffered Tyrode 液 (pH 7.40) 中で 30 μg/mL の DSA で 10 分間刺激し、遊離したヒスタミンを蛍光定量した。反応は 37℃ の水浴中に行ない、N-アセチルキトオリゴ糖は DSA を加える 5 分前に反応液に添加した。また、ECA 存在下でのヒスタミン遊離反応および ECA が DSA によるヒスタミン遊離に及ぼす影響を検討した。

**【結果】**重合度 2~6 の N-アセチルキトオリゴ糖は、それ自身ではマスト細胞からのヒスタミン遊離を惹起しなかった。しかし、重合度 2 から 4 の N-アセチルキトオリゴ糖 10mM、および重合度 5 または 6 の N-アセチルキトオリゴ糖 5mM は、いずれも DSA によるヒスタミン遊離を抑制した。そこで、重合度 2 の N-アセチルキトビオースおよび重合度 5 の N-アセチルキトペンタオースを取り上げ、用量依存性を比較した。N-アセチルキトペンタオースは 5 μM から、N-アセチルキトビオースは 50 μM から DSA によるヒスタミン遊離を抑制しはじめ、いずれも 500 μM で抑制が最大になった。次に、Gal β 1-4GlcNAc 特異性の ECA の作用を検討したところ、ECA は 10~300 μg/mL まででヒスタミン遊離活性を示さなかった。また、ECA (30 μg/mL) は、DSA によるヒスタミン遊離を抑制しないことが明らかになった。

**【考察】**すでに、DSA によるマスト細胞活性化はヒスタミン遊離を指標として、DSA の阻害糖である N-アセチルキトオリゴ糖のミクスチュア (1% (w/v)) で約 80%、N-アセチルラクトサミン 10mM で約 60% 抑制されることを報告した。本研究により、N-アセチルキトオリゴ糖ミクスチュアによる抑制作用は、ミクスチュアに含まれる N-アセチルキトビオースから N-アセチルキトヘキサオースのすべてによること、およびその抑制は濃度依存的事であることが示唆された。また、Gal β 1-4GlcNAc 糖鎖特異性の ECA はヒスタミン遊離を惹起せず、DSA によるヒスタミン遊離を抑制しなかったことから、DSA によるマスト細胞活性化には GlcNAc β 1-4GlcNAc のダイマー構造が関与することが示唆された。

## 05 肥満細胞顆粒中の $\beta$ ヘキソサミニダーゼは細菌のペプチドグリカン分解する

○福石 信之、村上 真也、松井 敦聡、赤木 正明  
徳島文理大学薬学部薬理学教室

**【目的】**  $\beta$ ヘキソサミニダーゼ ( $\beta$ -hex) は、N-acetylglucosamine (GluNAc) と N-acetyl-muramic acid (MurNAc) の間の  $\beta$ 1, 4 結合を切断する酵素であり、体内では神経細胞の lysosome に多く存在するほか、肥満細胞顆粒中にも多く含まれている。神経細胞ではスフィンゴ糖脂質代謝に重要であり、本酵素の欠損は著しい神経変性を引き起こすことが知られている。一方、肥満細胞では脱顆粒反応に伴い細胞外に放出されることから、脱顆粒の指標として広く用いられているものの、生理学的な役割については全く判っていない。我々は、細菌壁の構成成分である peptidoglycan が GluNAc と MurNAc の  $\beta$ 1, 4 結合を多く含む糖ペプチドである事に着目し、肥満細胞顆粒中に含まれる  $\beta$ -hex の役割について検討した。

**【方法】** C57BL/6 および  $\beta$ -hex 欠損マウスである  $hexb^{-/-}$  マウス大腿骨と下腿骨から骨髓細胞を採取し、定法により bone marrow-derived mast cells (BMMC) を得た。BMMC および  $hexb^{-/-}$ -BMMC の cell lysate を調製し、*Staphylococcus epidermidis* の培養液に添加して増殖曲線を比較した。また、*S.epidermidis* から抽出した peptidoglycan に  $\beta$ -hex または lysozyme を添加し、37°C で一定時間インキュベートして調製したサンプル中の GluNAc 含量を、LC/MS にて測定した。

**【結果】** *S.epidermidis* に BMMC lysate を加えて培養したところ、*S.epidermidis* の増殖は著しく阻害された。一方  $hexb^{-/-}$ -BMMC lysate を加えて培養しても菌の増殖は全く阻害されなかった。 $hexb^{-/-}$ -BMMC lysate に  $\beta$ -hex を添加した後、*S.epidermidis* に加えて培養したところ、BMMC lysate を加えた場合と同様に、菌の増殖が抑制された。これらの実験から *S.epidermidis* の増殖抑制に  $\beta$ -hex が関与していることが強く推測されたため、*S.epidermidis* に  $\beta$ -hex を添加して培養したが、菌の増殖は抑制されなかった。

肥満細胞中に含まれており、細菌増殖抑制作用が知られている lysozyme を  $\beta$ -hex と共に使用して *S.epidermidis* の増殖に対する影響を検討したところ、単独添加では菌の増殖が抑制されない lysozyme 濃度に  $\beta$ -hex を共存させると、菌の増殖がほぼ完全に抑制されることが判った。また、*S.epidermidis* から抽出した peptidoglycan に  $\beta$ -hex、lysozyme またはその両方を添加して 37°C で一定時間インキュベートして調製したサンプル中の GluNAc 含量を LC/MS にて測定したところ、 $\beta$ -hex と lysozyme を共存させた群では、 $\beta$ -hex 単独群や lysozyme 単独群と比較して GluNAc の遊離量が有意に多いことが判った。

**【考察】** 肥満細胞中の  $\beta$ -hex は単独では強い抗菌活性を示さないものの、lysozyme と協働することである種の菌に対して強い抗菌活性を示すようになることが判った。また、 $\beta$ -hex は、細胞壁の構成成分である peptidoglycan の分解を促進することにより抗菌活性を増強させることが示唆された。

## 06 高コレステロール食慢性投与による脳コレステロール合成とヒスタミン神経細胞への影響 (i)

○森脇 千夏<sup>1,3)</sup>、千葉 政一<sup>1)</sup>、北村 和裕<sup>2)</sup>、魏 会興<sup>1)</sup>、青佐 泰志<sup>1)</sup>、伊奈 啓輔<sup>2)</sup>、後藤 孔郎<sup>1)</sup>、正木 孝幸<sup>1)</sup>、加隈 哲也<sup>1)</sup>、浜口 和之<sup>1)</sup>、藤倉 義久<sup>2)</sup>、原 政英<sup>1)</sup>

1)大分大学医学部総合内科学第1講座、2)大分大学医学部分子解剖学講座、3)中村学園大学短期大学部

**【目的】** 高コレステロール(HC)食慢性投与による脳コレステロール合成とヒスタミン神経細胞への影響について検討した。

**【方法】** C57bl6 雄性10週齢マウスを用い、飼育4ヶ月にHC食(2%-)および対照食を経口慢性投与した。実験系は行動評価、脳組織の形態学的免疫組織化学的变化、糖・脂質代謝、視床下部ヒスタミン代謝、コレステロール代謝系について検討した。コレステロール代謝系の検討には、western blotting(WB)法を用いてHMG-CoA reductase ; HMGCR、AMP-activated protein kinase alpha1 ; AMPK  $\alpha$ 1、Histidine decarboxylase ; HDC、Brain-derived neurotrophic factor ; BDNF等を用いた。形態学的検討には、4% paraformaldehydeで灌流固定し、パラフィン切片とした。一次抗体はRabbit Anti HDC抗体(1%BSA-PBS)を用いた。HDC抗体は、Polyclonal Antibody to Histidine Decarboxylase (PROGEN Biotechnik GmbH, D-69123 Heidelberg)を用いた。二次抗体は、Envision(DAKO)を用い、DABで発色し光学顕微鏡にて観察・撮影した。

**【結果】** 2%HC食慢性投与によって血清総コレステロール量が上昇し、脳内コレステロール量、ヒスタミン含有量が低下し、社会性行動、短期記憶能が低下した。形態学的免疫組織化学的变化は、神経細胞の萎縮、細胞内ゴルジ複合体の空胞化が認められ、抗HDC陽性反応細胞が減少した。抗HDC陽性反応細胞は、視床下部第三脳室周囲核領域から腹内側核領域(E5-E4)での減少傾向がみられた。さらにWB法により、視床下部ではHMGCRなどのコレステロール合成経路がたんぱく質レベルで抑制され、同時にBDNF、HDC、AMPK  $\alpha$ 1が抑制されていた。

**【結論】** コレステロール慢性負荷が高次脳機能を含めた中枢神経系の機能不全に関与する可能性が示唆された。

## 中枢性H<sub>1</sub>型ヒスタミン受容体を介した精神的ストレス誘発性気管支喘息悪化

○奥山 香織、怡土 達也、河野 資、大河原 雄一、高柳 元明、大野 勲  
東北薬科大学病態生理学教室

**【目的】** 気管支喘息は、気道の慢性炎症性疾患である。気道炎症は気道に集積した好酸球や肥満細胞などの炎症細胞から遊離されるメディエーターによって惹起される。これらの炎症細胞は2型ヘルパー T リンパ球(Th2)より産生されるIL-4, IL-5, IL-13などのTh2サイトカインにより制御される。また、Th1より産生されるIFN- $\gamma$ などのTh1サイトカインはTh2反応に拮抗する。近年、ストレス性喘息の増加が懸念されているが、精神的ストレスによる喘息悪化の機序は不明である。一方、精神的ストレスによる視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA)系の活性化により分泌されるグルココルチコイド(GC)は、獲得免疫の成立過程において免疫応答バランスをTh2優位にすることが報告されている。さらに、中枢神経系においてHPA系を活性化させるメカニズムの1つに、ストレスにより遊離されたヒスタミンによるH<sub>1</sub>受容体の活性化が報告されている。そこで、精神的ストレスにより遊離されたヒスタミンが中枢神経系のH<sub>1</sub>受容体を介して喘息悪化を惹き起こすと仮説を立て検討した。

**【方法】** 拘束ストレス及び強制水泳ストレスを用いた精神的ストレス誘発性喘息モデルマウスを作成した。H<sub>1</sub>受容体拮抗薬(エピナスチン)は、各ストレス負荷の30分前に脳室内投与した。抗原吸入後、気管支肺胞洗浄液(BALF)中の炎症細胞数の算定により気道炎症を評価した。

**【結果】** ストレス非負荷群に比較し、ストレス負荷群では、気道炎症の有意な悪化が見られた。H<sub>1</sub>受容体拮抗薬の脳室内投与は、ストレスによる気道炎症悪化を有意に抑制した。また、ストレス非負荷群の気道炎症に対してはH<sub>1</sub>受容体拮抗薬の投与による有意な影響はなかった。

**【考察】** 精神的ストレスによる気管支喘息悪化の機序の1つに、中枢性H<sub>1</sub>受容体の活性化が関与する事が示唆された。

## 謝 辞

本学会の開催・運営にあたり、下記の団体ならびに企業より多大なご援助をいただきました。  
ここに心より感謝の意を表します。

第16回日本ヒスタミン学会

代表幹事 見尾 光庸

2012年10月

### 《協 賛》

株式会社大熊

岡山薬品工業株式会社

キッセイ薬品工業株式会社

興和創薬株式会社

第一三共株式会社

株式会社泰山堂書店

高園産業株式会社

ファルメデイコ株式会社

藤原薬局

株式会社メディカント

### 《学術集会助成》

公益財団法人 岡山医学振興会

### 《広 告》

株式会社オーパス サエラ薬局

サノフィ・アベンティス株式会社

高園産業株式会社

有限会社富永調剤薬局

株式会社廣川書店

藤原薬局

(50音順、敬称略、2012年9月18日現在)

## 第16回日本ヒスタミン学会 講演要旨集

---

代表幹事：見尾 光庸（就実大学薬学部薬効解析学分野）

事務局：就実大学薬学部薬効解析学分野

〒703-8516 岡山県岡山市中区西川原1-6-1

TEL & FAX：086-271-8354

E-mail：jh16@shujitsu.ac.jp

ホームページ：

[http://www.jhrs.umin.jp/index\\_nextmeeting.html](http://www.jhrs.umin.jp/index_nextmeeting.html)

出版： 株式会社セカンド  
http://www.secand.com/

〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F

TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025

# 新薬理学テキスト [第3版]

東北大学名誉教授 佐藤 進 編集  
就実大学薬学部教授 見尾 光庸 ほか著

B5判 550頁 7,140円

薬学教育の4年制から6年制への移行により、基礎薬学から臨床薬学への橋渡しとなる薬理学の習得の必要性はますます重視されている。本書は、“簡潔明瞭”な説明・記述を特徴とし、限られた時間内での薬理学講義のテキストとして使用され、効率のよい学習を目指している。

# わかりやすい免疫学

武庫川女子大学薬学部教授 市川 厚 編集  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授 田中 智之 編集

B5判 240頁 3,990円

本書は、はじめて免疫学を学ぶ学生を対象とし、免疫応答を個々の反応ではなく一連の流れとして理解した上で、日進月歩で進歩する医療、創薬での最先端の免疫について、これだけは知って欲しいという精選された項目を中心に図や逸話を用いながら興味をもって自己学習ができるように配慮された教科書です。

# 医薬品情報学—基礎から臨床へ—

徳島文理大学薬学部教授 岡野 善郎 編集  
徳島文理大学薬学部教授 京谷庄二郎 編集

就実大学薬学部教授 手嶋 大輔 ほか著  
就実大学薬学部教授 西村多美子 ほか著

B5判 240頁 3,780円

本書は、薬学生が医薬品情報の重要性を理解し必要な知識を得て、臨床の場でどのように応用するかに重点を置いた。そのため、本書は二部制にし、第I部は基礎編として、総論、医薬品開発と市販後の情報、情報の収集・評価等を中心に編集した。学生が単に知識を学ぶだけでなく、その理解度を高めるため随所に演習問題を取り入れ、薬学共用試験、国家試験に対応できるものとした。第II部は、応用編として学生が実務実習の場で医薬品情報を応用できるよう、情報の収集・評価・伝達に留まらず、リスクマネジメントから中毒情報、医療情報管理まで幅広い内容とし編集した。また、第I部と同じように随所に演習問題を取り入れており、初学者が興味をもって学べるように配慮した。



廣川書店

Hirokawa Publishing Company

113-0033 東京都文京区本郷3丁目27番14号

電話03(3815)3652 FAX03(3815)3650 <http://www.hirokawa-shoten.co.jp/>



アレルギー性疾患治療剤  
処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

**アレグラ<sup>®</sup>錠** 30mg  
60mg  
フェキソフェナジン塩酸塩製剤 ●薬価基準収載

allegra<sup>®</sup>

アレルギー性疾患治療剤  
処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

**アレグラOD錠** 60mg<sup>®</sup>  
フェキソフェナジン塩酸塩製剤 ●薬価基準収載

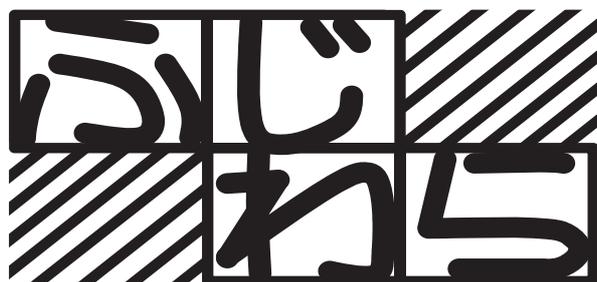
★効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については、現品添付文書をご参照ください。  
★資料は当社医薬情報担当者にご請求ください。

製造販売: サノフィ・アベンティス株式会社  
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

SANOFI

2012年6月作成 JP.FEX.12.06.07

～地域とともに～



薬局

処方箋 受け付けています



倉敷市福田町浦田2391  
(水島臨海鉄道浦田駅前)

TEL 086-455-1211



SAERA PHARMACY  
Hospital Life Station

# サエラの「わ」

サエラにはたくさんの「わ」があります  
スタッフのつながりがつくる「わ」  
店舗同士のつながりがつくる「わ」  
地域の方々とのつながりがつくる「わ」...  
全てをつないで大きな「わ」に

当社は人々が健康で幸せに暮らせる手助けをする為に  
努力を続けることができる仲間を求めています

つなげる ひろげる サエラの「わ」

店舗所在地  
大阪・兵庫・奈良  
東京・神奈川・千葉  
愛知・三重  
石川・富山・岡山



SAERA PHARMACY  
Hospital Life Station

## サエラ薬局

株式会社オーパス (サエラ薬局)  
〒541-0053  
大阪府大阪市中央区本町2-2-5本町第2ビル3階  
TEL 0120-338-510  
<http://www.web-saera.co.jp/>



岡山市・倉敷市・玉野市の市街地に18店舗展開中。



# 富永薬局グループ



こんにちは、富永調剤薬局です。  
当社は、地域の医療福祉の発展への貢献を目指し、  
岡山県内に18店舗の調剤薬局と7つの介護事業所を展開しています。

〈私たちの目指しているもの〉

## 1 安心と利便性の向上につながる、 医療と介護・福祉のワンストップサービス

薬局サービスと介護サービス、新規開業支援サービスを連携させた「ワンストップサービス」を通じて、安心と利便性に富んだ地域の医療と福祉の発展に貢献しております。

患者様やご利用者様からの「医療と介護・福祉の相談」を全ての窓口で対応させていただきます。

当社が直接提供していないサービスでも、責任持って必要なサービスの提供や紹介を行なっています。

### 【薬局店舗一覧】

岡山市：奉還町店・浜店・大元店・妹尾店・岡大病院前店  
労災病院前店・カインド大学町店・岡山日赤病院前店  
倉敷市：水島店・林店・笹沖店・中島店・白楽町店・沖新町店  
新倉敷店・カインド薬局老松店  
玉野市：玉店・宇野店

### 【薬局サービス】

18店舗  
医薬品の保険調剤  
OTC販売・バーチャル薬局  
在宅訪問服薬管理・指導  
24時間お薬電話相談

### 【介護サービス】

7事業所  
居宅介護支援・介護用品販売  
福祉用具レンタル・住宅改修  
訪問介護・ショートステイ  
デイサービス

### 【新規開業支援】

5支援  
開業プラン提案  
開建築施工工事  
医療機器提案・物件情報紹介  
広告・SPツール提案

## 2 ニーズに合わせ、継続的に行なう専門教育

地域のニーズに合った、より良いサービスを提供し続けるために、社員教育を充実させています。社員の経験に応じた各種研修や教育を行い、専門性を高め、その専門性を発揮できる環境整備も行なっています。

### 【薬剤師を対象にした研修の一例】

- サンデーセミナー：  
毎月1回、社内外の薬剤師を対象として公開セミナーを開催しています。  
大学教授や医療機関のドクターを講師に招き、専門知識や服薬指導、薬剤師の職能の向上を目指した講義を開催しております。また、薬剤師の専門教育だけでなく、これからの在宅医療を視野にいれ、介護部門と連携し、看護師やケアマネージャーも講師に幅広い研修を行なっています。
- 薬剤師あゆみの会：  
実務能力の高い薬局薬剤師を育成する「薬剤師あゆみの会」に所属し、薬剤師のキャリアに応じた4段階のプログラムで着実なキャリアアップを実現させます。

有限会社 富永調剤薬局

〒702-8055 岡山市南区築港緑町1-15-26 2階

Tel: 086-262-5475 Fax: 086-262-5491

Email: jinji@kusuriya.jp



健やかさの追求と未来の創造

# 祝 第16回日本ヒスタミン学会様

## 調剤業務を幅広くサポートする高園産業のシステム製品群のご紹介

病院調剤業務のトータルソリューションにより、安全・的確・迅速な調剤業務を実現し、薬剤師さまの負荷軽減、患者さまの待ち時間短縮を可能にします。

### プレフォーラム 処方チェックシステム **Preforum**



電子カルテ / オーダリングシステム

- 電子カルテ、オーダリングシステムと連携し、処方・注射オーダー時に、添付文書情報に基づいて病名、アレルギー、発現相互作用、患者状態、用量、など各種処方チェックが可能です。
- 薬品名、識別記号からDI情報の提供が可能です。



※Preforumの導入にあたっては、電子カルテ/オーダリングシステムのメーカーさまとの接続可否の確認が必要です。

### ソルネット 調剤支援システム **SOLNET**



- 電子カルテ、オーダリングシステムと連携し、病院さまの内規に沿ったかたちで薬袋、院内向け処方せんの発行が可能です。
- 錠剤包装機や調剤監査システム等、当社各種製品との連携が可能です。

### フォレストチャート 病棟薬剤業務支援システム **forestchart**

- 処方の薬剤部門チェック（オーダより2次チェック）
- 持参薬管理（薬剤鑑別・電子カルテへの報告）
- 入院患者の指導計画・投薬管理として、投薬管理表を始め、入退院情報から投薬指導計画を経て、患者の問題点などの効率的な情報管理が可能です。
- 薬品情報提供文書、注射ラベル、各種集計等帳票出力機能を有します。



## 高園産業株式会社

<<http://www.solno.co.jp>>  
< [takazono@solno.co.jp](mailto:takazono@solno.co.jp) >

営業本部 ☎105-0011 東京都港区芝公園2丁目4番1号 芝パークビルB館14階 ☎03(3578)3700(代)  
営業所 / 札幌・旭川・青森・盛岡・仙台・秋田・郡山・北関東・高崎・さいたま・千葉・東京・多摩・横浜・新潟・金沢・長野・静岡・名古屋・京都・大阪・神戸・岡山・広島・山口・高松・松山・北九州・福岡・長崎・熊本・大分・鹿児島・沖縄

東京本社 ☎105-0011 東京都港区芝公園2丁目4番1号 芝パークビルB館14階 ☎03(3578)5700(代)  
大阪本社 ☎571-0038 大阪府門真市柳田町4番17号 ☎06(6903)2000(代)





**第16回 日本ヒスタミン学会 事務局**

就実大学薬学部薬効解析学分野

〒703-8516 岡山県岡山市中区西川原 1-6-1

TEL: 086-271-8354

FAX: 086-271-8354