



Title	ラットにおけるヒスタミン代謝の解析
Author(s)	今村, 育男
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37704
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	今 村 育 男
博 士 の 専 政 分 野 の 名 称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 0 0 7 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 4 年 3 月 16 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	ラットにおけるヒスタミン代謝の解析
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 和 田 博 (副査) 教 授 田 川 邦 夫 教 授 三 木 直 正

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

ヒスタミン (HA) は胃酸分泌刺激作用、アレルギー反応の媒介、中枢神経での神経伝達物質として知られている生理活性アミンである。合成はヒスチジン脱炭酸酵素 Histidine decarboxylase (HDC) に、分解は 2 つの酵素、ヒスタミン N-メチル基転移酵素 (Histamine N-methyltransferase, HMT) とジアミン酸化酵素 (Diamine Oxidase, DAO) で触媒される。動物一個体レベルでのヒスタミンの合成分解に関する臓器相関についての研究はほとんど見られない。本研究は、薬理学的、生化学的、形態学的手法により HA の生体内動態をラットをモデルとして定量的に明らかにすることを目的とした。

(方法ならびに成績)

1. HDC, HMT, DAO は HPLC ポストカラム誘導体化法による HA の分析を通して活性を測定した。 HA の HMT による代謝物メチルヒスタミン (MHA) の定量は、ダンシルによる蛍光標識の後、HPLC によって分離定量した。
2. HA 合成系 (HDC) の解析 : 食餌刺激および compound 48/80 により HA の末梢での 2 大プールの胃 Enterochromaffin-like cell (ECL細胞) および肥満細胞の刺激を行なった。それぞれ胃および多くの臓器の HA 減少 (放出) と HDC の誘導がおこりまた腎での MHA の增量が観察された。
3. 分解酵素 (HMT, DAO) の分布と阻害剤による検討 : HMT は腎と小腸に DAO は小腸に最も多く含まれ、それぞれの阻害剤を用いた実験から腎と小腸は両方とも内在性 HA の分解にとって不可欠な臓器と考えられた。
4. 腎クリアランス : HA と MHA の腎クリアランスを測定した。 HA と MHA はいずれも腎血流量に

相当する速度で排泄されること、尿管腔へ出た HA も大部分は尿細管上皮でメチル化されることが明らかになった。

5. 小腸の HMT, DAO の局在とその役割：抗癌剤による粘膜障害、絨毛の細胞分画による解析で、絨毛先端に HMT, DAO が共存すること、および筋層に DAO が存在することがわかった。絨毛先端の酵素はヒスタミンを経口投与した実験から外来性ヒスタミンの、また筋層側の DAO は内在性のヒスタミンの分解者であると考えられた。
6. 動脈較差による解析：大動脈-腎静脈間、ならびに、大動脈-門脈間の HA 動脈較差を解析した結果、HA は腎通過時には 1 回で 80% 小腸通過時には 62% が異化されることがわかった。
7. HA 血中半減期の測定：正常ラットで 0.91 分、DAO を阻害したラットで 2.5 分となることから、HA の全身クリアランスは 6 ~ 7 ml/分、ラット腎によるクリアランスは約 3 ml/分、となり、4, 6 の結果とよく一致すると共に小腸と腎の HA 分解における役割はほぼ 50% ずつと考えられた。
8. 免疫組織化学：HA 代謝産物の MHA およびイミダゾール酢酸 (DAO による HA の代謝物 : IAA) に対する特異抗体を作製し免疫染色を行なったところ腎では近位尿細管上皮に MHA が、小腸では絨毛先端部の上皮細胞に MHA, IAA が検出され、4, 5 のデータとよく符号する。

(総括)

1. HA 合成系 (HDC) は HA の貯蔵細胞に存在しその放出に伴って活性の上昇が見られ、HA 代謝回転のよい指標となる。
2. 腎では HA は腎血流量に一致する速度で異化されており、その本態は近位尿細管上皮細胞によるメチル化と分泌である。
3. 小腸では絨毛先端部に HMT および DAO が存在しており外来性の HA の処理を行なっている他、筋層にも DAO が分布しこれは内在性 HA の分解を行なっていると考えられた。
4. 腎、小腸は内在性 HA の分解に対し共同的に働き、それぞれの役割はクリアランスの大きさからほぼ 50% ずつである。

論文審査の結果の要旨

生理活性アミンの 1 つヒスタミンは 2 つの酵素ジアミン酸化酵素 (DAO) とヒスタミン-N-メチル基転移酵素 (HMT) により異化されるが、その定量的な解析はなされていない。本論文では生理学的、生化学的、薬理学的、形態学的手法を組み合わせることによりラットの体内におけるヒスタミンの異化過程を明らかにした。つまり DAO は小腸に、HMT は小腸と腎に局在し、小腸では粘膜上皮細胞に HMT と DAO が共存し、内腔からの外来性ヒスタミンを分解していること、また小腸の筋層側には DAO が分布し、動脈からの内因性ヒスタミンを分解すること、更に腎において近位尿細管上皮細胞内に HMT が存在し、血中の内因性ヒスタミンの異化、排泄を行なっていることが判明した。また内因性ヒスタミンの異化には小腸と腎が 50% ずつ寄与していることも明らかになった。

以上のように本論文はヒスタミンの異化の定量的解析をはじめて総合的に行なったものであり学位論文に値するものである。