



第 18 回日本ヒスタミン学会

*The 18th Annual Meeting of
Japanese Histamine Research Society*

*October 10-11, 2014
Hyogo, Japan*

ABSTRACT BOOK

Abstracts submitted by presenters

NEWSLETTER

Current Meeting reported by the chairman

Next Meeting announced by the next chairman

Recent Events reported by members

ABSTRACT BOOK
October 10-11, 2014
Hyogo, Japan

Abstracts

Young Investigator Session
(October 10, 2014)

Y-01 Isolation of novel anti-allergic compound from *Tephrosia purpurea* and chemical synthesis of the compound

Manik Chandra Shill¹, Hiroyuki Mizuguchi¹, Hisao Nemoto², Yoshiki Kashiwada³ and Hiroyuki Fukui⁴

Dept of Mol Pharmacol¹, Bioorganic Syn Chem², Pharmacognoc³ and Studies for Incurable diseases⁴, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School

【Abstract】 *Tephrosia purpurea* (TP) has been used for allergy and inflammatory diseases. Histamine plays pivotal role in allergic diseases mainly through histamine H₁ receptor (H₁R). H₁R gene expression is firmly associated with the severity of allergic symptoms and compounds that suppress H₁R gene up-regulation alleviate allergic symptoms. Extract of TP (METP) was explored to suppress H₁R gene expression in HeLa cells. METP showed potent activity. After partitioned with different solvents followed by subsequent purification by silica gel column chromatography and HPLC afforded novel compound-1 which suppressed H₁R mRNA up-regulation in HeLa cells. Compound-1 significantly improved sneezing in TDI model rats. Without methylation compound-1 did not show activity. Although isomer compounds suppressed H₁R gene expression, methylation intensifies the activity indicating that methylation is important for the activity of compounds. These results suggest that synthesized compounds might be an alternative in the treatment of allergic diseases in future.

Y-02 マウスにおける低親和性トランスポーターのヒスタミン輸送能解析
Analysis of histamine transport by mouse polyspecific transporters

三浦 大和、吉川 雄朗、長沼 史登、中村 正帆、飯田 智光、モフセン アタイエブ、谷内 一彦

Yamato Miura, Takeo Yoshikawa, Fumito Naganuma, Tadaho Nakamura, Tomomitsu Iida, Attayeb Mohsen, Kazuhiko Yanai

東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野

Tohoku University Graduate School of Medicine, Department of Pharmacology

【Abstract】 Organic cation transporter 2 (Oct2), Oct3 and plasma membrane monoamine transporter (Pmat) are polyspecific monoamine transporters which can transport histamine. However, the detailed characterization of mouse polyspecific transporters and their regional localization in mouse brain remained unclear. First, we determined the kinetics of histamine transport through three polyspecific transporters. As a result, Oct2 dominantly transported histamine. We also examined the inhibitory effects of various reagents on their transport activity. Then, we analyzed the expression level of monoamine transporters in each brain region by quantitative RT-PCR. We determined that the mRNA levels of polyspecific transporters in most brain regions were higher than those of specific transporters such as norepinephrine transporter and serotonin transporter. Additionally, *in vivo* microdialysis method suggested polyspecific transporters were involved in the histamine clearance in the brain.

Y-03 血管内皮細胞の組織因子発現に対するヒスタミンの影響

Effect of histamine on the TF expression of endothelial cells

柳瀬 雄輝、森桶 聡、岩本 和真、平郡 隆明、内田 一恵、秀 道広

Yuhki Yanase, Satoshi Morioke, Kazumasa Iwamoto, Takaaki Hiragun, Kazue Uchida, Michihiro Hide

広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学

Department of Dermatology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

【Abstract】 The relationship between chronic urticaria and hypercoagulability has been reported. However, the detailed mechanism how Tissue Factors (TF), initiation factor of extrinsic pathway of coagulation, express and mast cells release histamine, trigger of urticarial, have been unclear. In this study, we focused on the role of endothelial cells as TF expressing cells and investigated the effect of histamine on the expression of TF of endothelial cells.

Y-04 Histamine *N*-methyltransferase ノックアウトマウスの解析

Analysis of histamine *N*-methyltransferase deficient mice

長沼史登、吉川雄朗、三浦大和、中村正帆、谷内一彦

Fumito Naganuma, Takeo Yoshikawa, Yamato Miura, Tadaho Nakamura, Kazuhiko Yanai.

東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野

Department of Pharmacology, Tohoku Univ. Graduate School of Medicine

【Abstract】 Neurotransmitter clearance is an essential for normal neurotransmission. However, the mechanism of brain histamine clearance has been remained almost unclear. Here, we aimed to elucidate the importance of histamine *N*-methyltransferase (HNMT), a histamine-metabolizing enzymes, for brain histamine clearance using HNMT deficient mice (Hnmt^{-/-}).

First, we confirmed no Hnmt in Hnmt^{-/-}. Hnmt deficiency increased the histamine content in the brain lysates, and the extracellular histamine in the hypothalamic area, indicating that Hnmt was an essential for brain histamine clearance. Although the anxiety-like behaviors, working memory and social interaction were not changed, the movement time, distance and speed of Hnmt^{-/-} were significantly decreased compared to WT in open field test. The locomotor activity of Hnmt^{-/-} in home cages was decreased in the dark period with prolonged immobility time. In addition, the aggressive behaviors were increased in Hnmt^{-/-}. The isolation stress-induced disruption of prepulse inhibition was not observed in Hnmt^{-/-}. These results indicated Hnmt was involved in locomotor activity, aggressive behavior and isolation stress.

Oral Presentations 1

Infection, Cancer

(October 10, 2014)

O-01 ヒスタミン H₃ 受容体アンタゴニストを基盤とした乳がん細胞増殖抑制物質の合成研究

Synthesis and Evaluation of Breast Cancer Growth-inhibitory Agents Based on Non-imidazole Histamine H₃ Antagonists.

○米山弘樹, 上村健司, 田中智, 宇佐美吉英, 坂口実, 高岡昌徳, 春沢信哉

Hiroki Yoneyama*, Kenji Uemura, Satoshi Tanaka, Yoshihide Usami, Minoru Sakaguchi, Masanori Takaoka, Shinya Harusawa.

大阪薬科大

Osaka University of Pharmaceutical Sciences

【 Abstract 】 *N*-[4-(4-Chlorophenyl)butyl]-*S*-(3-piperidinopropyl)isothiourea (**OUP-186**) exhibits a potent and selective histamine H₃ receptor (H₃R) antagonistic activity against *in vitro* human H₃R (pA₂ = 9.6, pIC₅₀ = 8.2). Of particular interest, **OUP-186** has revealed definitely growth inhibitory activities against breast cancer cells [IC₅₀: MDA-MB-231 (10 μM); MCF7 (10 μM); T47D: (7μM)] in this study. The breast cancer growth-inhibitory activities of **OUP-186** may be equivalent to those of anticancer drugs, **5-FU** or **Etoposide**.

O-02 Histamine: Endogenous Antiviral (treatment on feline rhinotracheitis).

Sergio de la Torre, Gabriel de Erausquin.

Veterinaria de la Torre, University of South Florida.

【Abstract】 Histamine is a key immunomediator in the antiviral response. Host-virus interactions result in local histamine release in the infected tissue, which is often responsible for the clinical symptoms. The benefits of this histamine release are not well understood, but there is some clinical and laboratory evidence suggesting a direct antiviral effect of histamine. Here we present new evidence showing that pharmacologically induced histamine release significantly reduces the length and severity of the feline rhinotracheitis.

O-03 Histamine, endogenous antiviral (treatment in common viral diseases in canines).

Sergio de la Torre, Gabriel de Erausquin.

Veterinaria de la Torre, University of South Florida.

【Abstract】 Histamine is a key immunomediator in the antiviral response. Host-virus interactions result in local histamine release in the infected tissue, which is often responsible for the clinical symptoms. The benefits of this histamine release are not well understood, but there is some clinical and laboratory evidence suggesting a direct antiviral effect of histamine. Here we present new evidence showing that pharmacologically induced histamine release significantly reduces the length and severity of three severe viral diseases in dogs.

Oral Presentations 2
Circulation, Mast Cell
(October 10, 2014)

O-04 血管平滑筋弛緩反応に対するヒスタミン H₂受容体の定量的関与
Quantitative analysis on correlation between histamine-induced relaxation and
expression level of histamine H₂-receptor mRNA in the rat veins

梅原 隼人、坂井 康祐、樋口 宗史

Hayato Umehara, Kohsuke Sakai, Hiroshi Higuchi

新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞医学 薬理学分野 / Division of

Pharmacology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

【Abstract】 Histamine is one of mediators of vascular function. Vascular effect of histamine is exerted mainly through histamine H₁-receptor (H₁R) and H₂-receptor (H₂R). We reported that histamine elicits various maximal relaxations (E_{max}) through H₂R in several rat veins while the ED₅₀ was constant. We hypothesized that the extent of relaxation to histamine is dependent of expression level of H₂R mRNA in each region. Therefore, we quantified the H₂R mRNA levels in the dissected rat veins and compared them to the relaxation E_{max} of dimaprit, a H₂R agonist. Dimaprit showed comparable vasodilative effects to those induced by histamine. The expression amount of H₂R mRNA was highest in the common jugular vein followed by those in the abdominal vena cava inferior, femoral and brachial vein. The lowest level was detected in the tail vein. This order was quite similar to that of E_{max}. Our results suggest that the different responses to histamine of rat veins are due to the quantity of H₂R mRNA in each region.

O-05 オオケビラゴケから抽出した各種ビベンジル化合物のヒスタミン遊離抑制効果について

The inhibitory effect of bibenzyl derivatives from liverworts *Radula perrottetii* on histamine release from mast cells

福石信之¹, 仲原大介¹, 青野左知子², 長島史裕², 浅川義範², 赤木正明¹

Nobuyuki Fukuishi¹, Daisuke Nakahara¹, Sachiko Aono², Fumihiko Nagashima², Yoshinori Asakawa², Masaaki Akagi¹

1: 徳島文理大学薬学部 薬理学教室, 2: 徳島文理大学 薬化学教室

1: Department of Pharmacology, 2: Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University

【Abstract】 Anti allergic effect of four phenyl bibenzyl derivatives, 09RP 25-2 (25-2), 09RP 26-4 (26-4) 09RP 28-2 (28-2), and 09RP 7-3 (7-3) from *Radula Perrottetii* was assessed using bone marrow-derived mast cells (BMMC). BMMCs are generated from bone marrow cells harvested from thigh bone and tibia bone of C57BL/6, previously described. The 10 μM of 25-2 and 26-4, and 20 μM of 7-3 markedly reduced mast cells degranulation without affecting the cell viability. Histamine release also significantly declined by the treatment of 20 μM of 7-3. The EC50s for these effects were lower than that of epinastine. Although these compounds did not affect leukotriene B4 generation, 10 μM of 25-2 and 28-2 partly inhibited the generation of IL-4. These findings suggest that phenyl bibenzyls contained in *Radula Perrottetii* are pivotal for lead compound of anti-allergic drug.

O-06 巨大顆粒を有するマスト細胞の形態及び機能解析

—Chediak-higashi 症候群モデル動物 (ベージュマウス) を用いて—

Morphological and functional study of enlarged granules in mast cells of beige mice (Chédiak-Higashi syndrome)

清井武志 劉爽 前山一隆

Kiyoi.T, Liu.S, Maeyama.K

愛媛大学 医学系研究科 器官・形態領域 薬理学講座

Dept. Pharmacol, Ehime Univ. Grad. Sch. Med.

【Abstract】 Beige mice (*bg/bg* mice) are known as an animal model of human Chédiak-Higashi syndrome (CHS), because the phenotype (enlarged secretory granules in various cells) and pathological status are extremely similar to those of human CHS, and the mutation is observed on CHS/SLF gene. We conducted morphological and functional analysis of mast cells in *bg/bg* mice which show the enlarged granules.

In peritoneal mast cells, exocytotic degranulation was triggered by stimulation with compound 48/80, and extrusion of enlarged granules were observed by scanning electron microscope. Compared with *+/+* and *bg/+* mice, the histamine contents in skin tissues and bone marrow derived mast cells (BMMCs) were lower in *bg/bg* mice, whereas the proportion of histamine released to the total histamine of peritoneal mast cells and BMMCs were higher by stimulation with compound 48/80 and DNP-BSA antigen. From morphological and functional point of view, *bg/bg* mice may serve as a useful tool for research of exocytosis.

Special Lecture

(October 10, 2014)

SL マスト細胞の成熟と機能発現

Functional Changes of Mast Cells through Maturation

田中 智之

Satoshi, TANAKA

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科生体応答制御学分野

Dept. Immunobiol., Grad. Sch. Med. Dentist. Pharmac. Sci., Okayama Univ.

【Abstract】 Mast cells originate in the hematopoietic stem cells in the bone marrow and undergo terminal differentiation in the tissues, in which they are ultimately resident, indicating the heterogeneity of tissue mature mast cells. We established a culture model for murine cutaneous mast cells, in which IL-3-dependent bone marrow-derived cultured mast cells were co-cultured with a fibroblastic cell line in the presence of stem cell factor. This model was positively stained by Safranin-O and underwent degranulation in response to compound 48/80 and substance P. Using this model, we demonstrated that histamine is required for granule maturation of mast cells in a specific receptor-independent manner. This model was found to have poor potentials to produce inflammatory cytokines. Prolonged treatment with dexamethasone, a synthetic glucocorticoid, drastically suppressed IgE-independent degranulation of this culture model. This model might be useful for development of a novel therapy for cutaneous inflammatory diseases.

Oral Presentations 3

Neuron (1)

(October 11, 2014)

O-07 飢餓における H1 受容体を介した視床下部ヒスタミン機能

A functional model of hypothalamic neural histamine of mice in response to fasting condition

魏会興¹⁾²⁾、千葉政一¹⁾、青佐泰志¹⁾²⁾、森脇千夏¹⁾²⁾、伊奈啓輔¹⁾、正木孝幸²⁾、後藤孔郎²⁾、加隈哲也²⁾、柴田洋孝²⁾、藤倉義久¹⁾

Huixing Wei¹⁾²⁾, Seiichi Chiba¹⁾, Taishi Aosa¹⁾²⁾, Chinatsu Moriwaki¹⁾²⁾, Keisuke Ina¹⁾, Takayuki Masaki²⁾, Koro Goto²⁾, Tetsuya Kakkuma²⁾, Hiroataka Shibata²⁾, Yoshihisa Fujikura¹⁾

1) 大分大学医学部分子解剖学、2) 大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科属

1) Molecular Anatomy, Oita University. 2) Endocrinology, Metabolism, Rheumatology and Nephrology, Oita University.

【Abstract】 Shortage in energy store evokes the activity of hypothalamic histamine (HA) nervous system in response to the activation of central AMPK system, succeeding to enhancing the neuropeptide Y (NPY) nervous system, a neural center of feeding elicitation of mice.

Even though the HA and NPY system are evoked by AMPK activation similarly, these nervous systems operate an opposite regulation of feeding behavior; the former acts as a feeding suppressor, whereas the later as a feeding enhancer of mice (Itateyama E., et., al. Exp Biol Med. 2003).

To clarify this contradiction, we evaluated the impact of central HA system on the regulation of feeding behavior and energy metabolism in fasting condition of mice, and found that hypothalamic HA system of mice facilitated feeding suppression and thermogenesis in response to fasting condition.

The hypothalamic HA system may play a crucial role in the maintenance of the thermal regulation, also as a counter-regulatory system to NPY system, in the energy shortage condition of mice.

O-08 低ヒスチジン食によりマウス脳内ヒスタミン量が減少し、不安様行動が惹起される

Low histidine diet induced the decrease in brain histamine concentration and caused anxiety-like behaviors in mice

吉川雄朗¹、中村正帆¹、柴草哲朗²、杉田麻友²、長沼史登¹、飯田智光¹、三浦大和¹、モフセン・アタイエブ¹、原田龍一¹、谷内一彦¹

Takeo Yoshikawa¹, Tadaho Nakamura¹, Tetsuro Shibakusa², Mayu Sugita², Fumito Naganuma¹, Tomomitsu Iida¹, Yamato Miura¹, Attayeb Mohsen¹, Ryuichi Harada¹, Kazuhiko Yanai¹

東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野、味の素株式会社

¹Tohoku University Graduate School of Medicine, Department of Pharmacology, Sendai, Japan, ²Institute for Innovation, Ajinomoto Co., Inc., Kawasaki, Japan.

【Abstract】 Brain histamine plays a role as a neurotransmitter in physiological processes. Dysfunction of the histaminergic nervous system is associated with several neurological disorders, emphasizing that preservation of normal histaminergic nervous system is essential for our health. Although histamine is synthesized from an essential amino acid, L-histidine, the importance of dietary histidine to supply brain histamine remained unclear. Here, we aimed to evaluate the effect of low histidine diet on histaminergic nervous system and mice behaviors. First, we measured histamine content in the brains of low histidine diet-fed (LHD) mice. Histamine content in the cortex and midbrain significantly reduced in LHD mice. *in vivo* microdialysis assays revealed that histamine release from hypothalamus decreased in LHD mice. Open field test and light/dark box test showed that anxiety-like behaviors increased in LHD mice. These results indicated that dietary histidine was crucial for normal histaminergic nervous system.

Oral Presentations 4
Neuron (2)
(October 11, 2014)

O-09 覚せい剤誘発常同行動および報酬効果に対する HMT 阻害薬の作用

Effects of HMT inhibitors on methamphetamine-induced stereotypy and reward

北中順恵¹⁾、北中純一¹⁾、田中康一²⁾、西山信好²⁾、立田知大³⁾、守田嘉男⁴⁾、竹村基彦¹⁾
Nobue Kitanaka¹⁾, Junichi Kitanaka¹⁾, Koh-ichi Tanaka²⁾, Nobuyoshi Nishiyama²⁾, Tomohiro
Tatsuta³⁾, Yoshio Morita⁴⁾, Motohiko Takemura¹⁾

¹⁾兵庫医大・薬理、²⁾兵庫医療大・薬・薬理、³⁾古橋会揖保川病院、⁴⁾梅花女子大・看護

¹⁾Dept. Pharmacol., Hyogo Col. Med., ²⁾Div. Pharmacol., Dept. Pharm., Sch. Pharm., Hyogo
Univ. Hlth. Sci., ³⁾Ibogawa Hosp., ⁴⁾Fac. Nursing, Baika Womens' Univ.

【Abstract】 Pretreatment of male ICR mice with metoprine, a selective inhibitor of histamine *N*-methyltransferase (HMT), significantly increased and decreased METH-induced continuous sniffing and biting, respectively, in a dose-dependent manner. The hypothalamic contents of histamine and its metabolite tele-methylhistamine were significantly increased and decreased by metoprine, respectively. The metoprine action was completely abolished by centrally acting H₁ antagonists, but not by brain-penetrating H₂ and H₃ antagonists. The metoprine action was mimicked by SKF 91488, another HMT inhibitor. Pretreatment with metoprine decreased METH (0.5 mg/kg x 1 injection)-induced rewarding property while metoprine itself showed an increase in the CPP score with the same level as that observed in mice treated with METH plus metoprine. These results suggest that the action of metoprine on METH-rewarding property may be mediated by the mechanism different from that involved in METH-induced stereotypy.

O-10 メタンフェタミン誘発常同噛み行動に対するアグマチンの抑制効果と視床下部ヒスタミン含量変化

Agmatine inhibits methamphetamine-induced stereotyped biting and increases hypothalamic histamine content

北中純一¹⁾、北中順恵¹⁾、田中康一²⁾、F. Scott Hall³⁾、George R. Uhl⁴⁾、西山信好²⁾、竹村基彦¹⁾

Junichi Kitanaka¹⁾, Nobue Kitanaka¹⁾, Koh-ichi Tanaka²⁾, F. Scott Hall³⁾, George R. Uhl⁴⁾,
Nobuyoshi Nishiyama²⁾, Motohiko Takemura¹⁾

¹⁾兵庫医大・薬理、²⁾兵庫医療大・薬・薬理、³⁾Dept. Pharmacol., Col. Pharm. Pharmaceut. Sci.,
Univ. Toledo、⁴⁾NIDA-IRP, NIH

¹⁾Dept. Pharmacol., Hyogo Col. Med., ²⁾Div. Pharmacol., Dept. Pharm., Sch. Pharm., Hyogo
Univ. Hlth. Sci., ³⁾Dept. Pharmacol., Col. Pharm. Pharmaceut. Sci., Univ. Toledo, ⁴⁾NIDA-IRP,
NIH

【Abstract】 Pretreatment of mice with agmatine (decarboxylated L-arginine) produced a dose-dependent attenuation of locomotion induced by low dose of methamphetamine (METH) (5 mg/kg). Similarly, agmatine pretreatment produced a dose-dependent attenuation of the total incidence of stereotypical behavior induced by a low dose of METH. Agmatine did not affect the total incidence of stereotypy induced by a higher dose of METH (10 mg/kg). However, stereotypical biting was significantly reduced by agmatine pretreatment, while stereotypical sniffing and persistent locomotion were significantly increased by pretreatment with agmatine. Pretreatment of mice with a putative agmatinase inhibitor piperazine-1-carboxamide had no effect on locomotion or stereotypy induced by a low dose of METH. The hypothalamic contents of histamine stimulated by METH but not its metabolite tele-methylhistamine were significantly augmented by agmatine, suggesting that exogenous agmatine action may be mediated by histaminergic neuronal activity.

Oral Presentations 5

Immunity, Receptor

(October 11, 2014)

O-11 ヒスタミンのマウス慢性アレルギー性接触皮膚炎における TGF- β を介した regulatory T 細胞の抑制について

Histamine suppresses regulatory T cells mediated by TGF- β in murine chronic allergic contact dermatitis

清家正博¹⁾、萩原民雄¹⁾、佐藤 睦²⁾、大津 浩²⁾

Seike M¹⁾, Hagiwara T¹⁾, Sato A²⁾, Ohtsu H²⁾

1) 相模女子大学短期大学部食物栄養学科 2) 東北大学大学院工学研究科量子エネルギー工学専攻応用量子医工学研究分野

1) Department of Food and Nutrition Science, Sagami Women's Junior College 2) Department of Quantum Science and Energy Engineering, Graduate School of Engineering, Tohoku University

【Abstract】 We previously showed that the presence of histamine facilitates the creation of eczematous lesions in this model by using histidine decarboxylase (HDC) (-/-) mice. The effects of histamine on Tregs in the chronic allergic contact dermatitis (CACD) model were investigated in the current study. Histamine aggravated CACD in the murine model and suppressed the number of Tregs in the skin. Histamine also suppressed the level of TGF- β 1 in this model. Recombinant TGF- β 1 or anti-TGF- β 1 antibody was injected into the dorsal dermis of HDC (+/+) mice daily just before TNCB challenge to determine the effects of histamine-regulated TGF- β on the Treg population in CACD. Recombinant TGF- β 1 injection promoted the infiltration of Tregs in the skin and the production of IL-10; however, anti-TGF- β 1 antibody injection suppressed the number of Tregs in the skin and the production of IL-10. Histamine suppresses the number of Tregs in CACD, and this effect is mediated by TGF- β .

O-12 ヒト・ヒスタミン H₁ 受容体に対する抗ヒスタミン薬の熱力学的駆動力とその制御機構

Analyses of thermodynamic driving force of antihistamines in their binding affinity for human H₁ receptors

植沢芳広¹、菅原健太²、福井裕行³、菱沼 滋²、庄司 優²

Yoshihiro Uesawa¹, Kenta Sugawara², Hiroyuki Fukui³, Shigeru Hishinuma², Masaru Shoji²

¹明治薬大・臨床薬剤、²明治薬大・薬効、³徳島大院・HBS 研究部・分子難治性疾患

¹Department of Clinical Pharmaceutics, ²Department of Pharmacodynamics, Meiji Pharmaceutical University, ³ Department of Studies for Incurable Diseases, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School

【 Abstract 】 Differences between the thermodynamic driving forces of first- and second-generation antihistamines were estimated with the van't Hoff equation using their dissociation constants at various temperatures. Structural determinants of antihistamines for their thermodynamic binding properties were assessed by quantitative structure-activity relationship (QSAR) analyses. We found that entropy-dependent binding was more evident in second- than first-generation antihistamines, resulting in enthalpy-entropy compensation between the binding forces of first- and second-generation antihistamines. QSAR analyses indicated that some molecular properties such as maximal electrical potentials and hydrogen binding acceptor count were able to determine the compensation. In conclusion, entropy-dependent hydrophobic interaction was more important in the binding of second-generation antihistamines. Furthermore, their structural determinants responsible for enthalpy-entropy compensation were explored by QSAR analyses.

O-13 マウス腹膜擦過性肥厚のヒスタミン H₁ 作用による抑制

Suppression of thickness of the scraped peritoneum by histamine H₁ action in mice

足立 尚登、劉 克約、西堀 正洋

Naoto Adachi, Keyue Liu, Masahiro Nishibori

馬淵診療所、岡山大学大学院

Mabuchi Clinic, Okayama University Graduate School

【 Abstract 】 We investigated effects of intraperitoneal administration of histamine on peritoneal thickening caused by mechanical scraping in mice. After anesthesia, the right peritoneum was scraped 90 times over 1 min, and bilateral peritonea were observed by light microscopy after 7 days. Thickness of the right (scraped) peritoneum was $174 \pm 77 \mu\text{m}$ (mean \pm SD, $n = 8$), while that on the left (non-scraped) side was $24 \pm 19 \mu\text{m}$. Intraperitoneal administration of histamine (0.3 or 1.0 mmol/L, 0.5 mL each) twice daily for 7 days after scraping decreased thickness of the right peritoneum to 42% and 43% of that in saline-injected animals, respectively ($p < 0.01$), although histamine (0.1 mmol/L) did not affect it. Subcutaneous administration of promethazine (5 nmol, twice daily for 7 days), a histamine H₁ receptor antagonist, abolished the amelioration caused by 1.0 mmol/L of histamine. Neither ranitidine (15 nmol), a histamine H₂ receptor antagonist, nor thioperamide (7.5 nmol), a histamine H₃/H₄ receptor antagonist, affected the outcome in histamine-treated mice. These indicate that histamine H₁ action suppresses the development of peritoneal fibrosis caused by mechanical scraping.

NEWSLETTER

第 18 回学術集会を終えて

竹村基彦

日本ヒスタミン学会第 18 回学術集会代表幹事

(兵庫医科大学薬理学講座)

第 18 回学術集会は 2014 年 10 月 10, 11 日の 2 日間、兵庫県尼崎市の都ホテルニューアルカイクにて開催致しました。Young Investigator Award 応募演題 4 題、一般演題 13 題に加え、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の田中智之先生に「マスト細胞の成熟と機能発現」と題する特別講演をお願いしました。学会参加者は 40 名と残念ながら予想より少なめでした。今回の準備委員会の始動、日程・会場の確定が遅かったことで参加者の先生方に御迷惑をかけ、あるいは、参加が不可能になった先生方もおられたことと思います。この場を借りまして、お詫びを申し上げます。日程は前回の集会での幹事会でお示し頂いた 2 候補から会場の都合で決定させて頂きましたが、日本薬理学会関東部会と重なってしまったのは残念でした。

今回の集会では 1 演題の講演時間を討論を含め 20 分としました。また、適宜休憩時間を入れることにしました。演者、座長の先生、参加者の皆様の御協力を持ちまして、無事、予定時間通りに進行することができました。有難うございました。

学会のお知らせは Web と電子メールによりました。幹事・一般会員・賛助会員のアドレスは見尾先生に頂いたりリストを不達の場合は検索などでできる限り update して使いました。A4 のポスターのみ郵送させて頂きました。学会当日に今後のメールでのご案内を希望される方向けに貴名受けを用意しましたが、希望者はありませんでした。

抄録集の作製は以前にもお願いしたことのあるセカンド(株)様にお願いしました。管理側からは使いやすいシステムで、出来栄も満足しています。経費にも不満はありませんでした。投稿者側からの感想などを次回学術集会代表幹事にお伝え頂ければ、今後の改善の参考になるのではないかと思います。

学術集会に先立って日本ヒスタミン学会幹事会が開催され、集会の最後の総会にて幹事会の御報告をしました。参加されなかった会員の皆様のためにも内容をここにも御報告申し上げます。

幹事会出席者は 11 名で会則第 19 条に定める定足数を満たしませんでした。今回、委任状の提出は求めませんでした。これについて福井裕行会長より、研究会から学会への移行期にあたり諸制度を整備中である事情の説明があり、正式には成立しないが議事については改めて幹事の可否投票により決定するとの提案があり、了承されました。

1. 第 17 回日本ヒスタミン学会の決算ならびに監査報告について

川内秀之代表幹事から収支決算書が、亀井千晃監事、大和谷厚監事からこれについての監査報告書が提出され、承認されました。

2. 第 18 回日本ヒスタミン学会について

竹村基彦代表幹事が今回の学術集会の予定を説明し、承認されました。

3. 第 19 回日本ヒスタミン学会について

代表幹事平澤典保が幹事会欠席のため、総会で平澤幹事より説明があり承認されました。平澤先生の記事を御覧下さい。

4. 第 20 回日本ヒスタミン学会代表幹事の選出について

第 18 回学術集会竹村代表幹事より選出が難航し、未定であるとの報告があり、福井会長より第 18 回、第 19 回の代表幹事が基礎系であることから、臨床の先生に依頼してはとの提案があり、承認されました。広島大学大学院医歯薬総合研究科秀道弘先生、川崎医科大学耳鼻咽喉科原田保先生のお名前が上が

- り、今後会長が交渉することとなりました。
5. 日本ヒスタミン学会新幹事の選出について
今回は新幹事候補の推薦はありませんでした。
 6. 日本ヒスタミン学会 Young Investigator Award (和田記念賞)の選出について
選考方法についての申し合わせ事項の3.に「毎年3名程度授賞する。」と定められているところ、今回は応募が4演題であることから、2名を選出することと決定しました。
幹事による投票の結果、本年度は、「血管内皮細胞の組織因子発現に対するヒスタミンの影響」(筆頭演者：柳瀬雄輝)と「Histamine N-methyltransferase ノックアウトマウスの解析」(長沼史登)が選出され、懇親会にて授賞式を行いました。
 7. 日本学術会議への登録について
見尾光庸幹事より学術集会への登録要件として個人会員が100名以上であること、定期刊行物を有することが必要であることが報告されました。
 - 年会費の請求がされておらず会員の把握ができていない、学術集会の案内などにも会員の把握が必要との提案があり、今後は会費の請求を行うことが決まりました。支出が少ないことから年会費は現在の¥3,000.-を¥1,000.-に変更することになりました。
 - 会費請求、学術集会案内などに活用するため、見尾幹事により本学会のメーリングリストを整備することが決まりました。
 - 定期刊行物として「日本ヒスタミン学会 Web マガジン(仮称)」の発刊の予定であるとの報告がありました。
 8. 日本ヒスタミン学会誌(電子ジャーナル)の出版について
金丸みつ子幹事(編集委員)より第17回幹事会にてWebマガジンを発刊すること、学術集会のProceedingを収載することが決定したことを受けて、これに向けて収載内容の提案がありました。この原稿が掲載されるのが第1号となります。
 9. ヨーロッパヒスタミン学会との連携について
福井会長よりヨーロッパヒスタミン学会に日本から参加しやすい日程を提案し、5月中ごろ開催に変更して頂ける予定であるとの報告がありました。
 10. EHRS2014-Lyonのトピックス
福井会長よりH₃拮抗薬がナルコレプシーを適用としてEMAの認可を受けたようだとの報告がありました。
 11. IUPHAR サテライトシンポジウム
総会にて谷内一彦幹事より第18回国際薬理学会が2018年6月1日-6日京都で開催予定であることから、本学会学術集会をサテライトシンポジウムとして京都周辺で開催してはどうかとの提案がありました。代表幹事など詳細についてはメーリングリストで議論を深めることになりました。
 12. 活性アミンに関するワークショップ
総会にて櫻井映子幹事より関連学会として上記ワークショップの紹介があり、参加を呼びかけられました。

最後になりますが、折悪しく台風襲来が懸念される中、学会に御参加頂き、例年にもまして興味深いご発表、熱心なご討論を頂いた先生方に深く御礼を申し上げ、今後の学術集会のさらなる発展を祈念して第18回学術集会の御報告とさせていただきます。

次大会に向けて

第19回日本ヒスタミン学会

当番幹事 平澤典保

(東北大学大学院薬学研究科 教授)

第19回日本ヒスタミン学会は、2014年11月13～14日の2日間、東北大学片平さくらホール(仙台)で開催する予定です。仙台での本学会の開催は、2000年に行われたInternational Sendai Histamine Symposium(会長 渡邊建彦)、第8回(2004年 当番幹事 谷内一彦(東北大学大学院医学系研究科))、第13回(2009年 当番幹事 櫻田 忍(東北薬科大学))に続いてのこととなります。2011年の東日本大震災から復興を目指す仙台は、来年には待望の地下鉄東西線が開通する予定となっております。また東北大学も被災した多くの建物の改修が完了し、新たな時代へと大きく動き出しています。この機に多くのヒスタミン研究者が新しい仙台に集い、現状と未来のヒスタミン研究を熱く議論できればと思います。

本学会は、基礎研究者と臨床研究者、あるいは炎症・アレルギーと中枢など異なる領域の研究者が一堂に会して活発に情報交換、討論を行うことが特徴です。特にこれまで、ヒスタミン産生酵素、各種受容体、ヒスタミン代謝酵素などの各種遺伝子改変マウスの開発と応用、先進技術の導入などにより、毎年新たな発見と進歩が見られる大変有意義で、密度の濃い学会となっております。本学会も、以下に示すように組織委員には多様な領域の先生方にご協力いただき、まさに学際的なヒスタミン研究の現状と未来を議論する場を提供したいと考えております。

これまでの研究成果を受け、本会のテーマは「医療への更なる貢献を目指して」としました。その優れた基礎研究成果の創薬への展開、臨床研究成果の医療従事者への浸透をさらに推進するための企画を考えております。多くの若い研究者、大学院生・学生はもちろん、医師、薬剤師、製薬会社の方々にも参加していただき、ヒスタミンワールドの次なるステージへの展開を図りたいと思っております。多くの方々のご参加をお待ちしております。

【組織委員(50音順)】

大津 浩(東北大学大学院工学研究科)

大野 勲(東北薬科大学)

菅原俊二(東北大学大学院歯学研究科)

田代 学(東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター)

平澤典保(東北大学大学院薬学研究科, 当番幹事)

谷内一彦(東北大学大学院医学系研究科)

1st Announcement of 19th Annual Meeting of Japanese Histamine Research Society (JHRS 2015)

It is our great pleasure to announce that “19th Annual Meeting of Japanese Histamine Research Society (JHRS 2015)” will be held in Sendai, Japan, from November 13 to 14 in 2015.

The JHRS 2015 will highlight cutting-edge of histamine research in allergy/immunology and neurosciences. The main theme of this meeting is “Further contribution to medical front”. We will have the forefront basic and clinical research findings and discuss the way to develop new histamine-related drugs and the expected efficacy in clinical use. Also the progress about proper use of anti-histamines will be taken up. We hope you will join us in attending this scientific meeting and share the progress of histamine research.

Sincerely,

Noriyasu Hirasawa, Ph.D.

Organizer, JHRS 2015

Prof., Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Japan.

Local Organizing Committee

Hiroshi Ohtsu (Tohoku University)

Isao Ohno (Tohoku Pharmaceutical University)

Shunji Sugawara (Tohoku University)

Manabu Tashiro (Tohoku University)

Noriyasu Hirasawa (Tohoku University)

Kazuhiko Yanai (Tohoku University)

Contact us:

JHRS 2015:

hirasawa@m.tohoku.ac.jp

JHRS:

<http://www.jhrs.umin.jp/en/index-e.html>

jhrs.info@gmail.com

ポーランドヒスタミン研究会に参加して

田中 智之（岡山大学・院・医歯薬）

ポーランドヒスタミン研究会(Polish Histamine Research Society, PHRS)はウッチ医科大学の Fogel 教授により主催されている学会で、2年に1回学術集会があります。Fogel 教授はヒスタミンの組織における代謝の研究で有名な故 Maslinski 教授の共同研究者であり、また同時にパートナーでもあった方で、Maslinski 教授の始められた研究会を引き継がれています。学術集会は2014年に第15回目を迎え、およそ30年近い歴史があります。研究会の初期には日本からは田坂賢二先生が参加されており、名誉会員の称号を受けています。私は2001年にフィンランドでヨーロッパヒスタミン研究会に参加し、初めて Fogel 教授と知り合いました。当時、細胞において HDC の発現を抑制するにはどうしたらよいかという共通の関心があり、私がよく機能するアンチセンス配列を見つけたことが共同研究のきっかけとなりました。翌年、PHRS の大会に大和谷厚先生とともにお招きいただき、その後も継続して招待いただいております。2013年は、Fogel 教授がヨーロッパヒスタミン研究会の大会長を務められたことから、2年連続でポーランドを訪問することとなりました。10年以上にわたる交流の機会を与えていただき、深く感謝しております。ヨーロッパヒスタミン研究会もそうですが、非常に家族的で暖かいムードの学会です。研究者の専門分野は、有機化学、神経生理学、薬理学、免疫学など多彩ですが、ヒスタミンという共通したテーマをもとに密に議論を行う機会が設けられています。関連する生理活性アミンやマスト細胞といった周辺の話題にも広く門戸が開かれています。

ポーランドは親日家の方が多く、ともに外国人が習得するのが難しい国語を持つという共通点もあります。ポーランドは長い間ヨーロッパの大国として繁栄した歴史があり、学問を学ぶことに対する敬意も強く、豊かな伝統文化があります。ウッチ市はかつて繊維工業で栄えたポーランド第3の都市で、初めて訪問したときにはまだ共産圏の面影が濃かったですが、近年の発展は目を見張るものがあります。素晴らしい教会や庭園、煉瓦造りの美しい工場など、路面電車が走る市内には見所も多いです。学会の夜の部では、演劇やオペラ、クラシックの演奏会を楽しむことが常で、こうした催しも楽しみの一つです。

ヒスタミン研究は、歴史的にヨーロッパ各国が世界をリードしてきた領域であり、その伝統に裏付けされた深みのある研究を見つけることができます。昨今は大規模な学会が流行ですが、会員のみならずには本学会やあるいはヨーロッパヒスタミン研究会にも参加されることをお奨めいたします。

ポーランドヒスタミン研究会 Polish Histamine Research Society

<http://www.polskie-towarzystwo-badan-nad-histamina.lodz.pl/?lang=en>



最終日のスナップ: (左から) Panula 教授 (フィンランド)、Stark 教授 (ドイツ)、Ennis 教授 (UK)、Matosiuk 教授 (ポーランド)、Carruthers 博士 (アメリカ)、筆者、Passani 教授 (イタリア)、Fogel 教授 (ポーランド)