

ヒスタミンH2受容体とヘリコバクターピロリとに焦点を あてた胃酸分泌機構の解析

(課題番号 10670512)

平成10度～平成11年度科学研究費補助金(基盤研究C2)
研究成果報告書

平成12年3月



研究代表者 齊 藤 寿 仁

東京女子医科大学 医学部 講師



研究組織

研究代表者	:	斉藤寿仁	東京女子医科大学医学部講師
研究分担者	:	大塚洋子	東京女子医科大学医学部助手
研究分担者	:	平川順子	東京女子医科大学医学部助手
研究分担者	:	高橋春樹	東京女子医科大学医学部講師
研究分担者	:	福嶋康之	東京大学医学部医員
(研究協力者	:	渡辺和美)	

研究経費

平成10年度	1800千円
平成11年度	1300千円
計	3100千円

研究発表

(1) 学会誌等

(1) YASUSHI FUKUSHIMA TOSHIHITO SAITOH ET AL. LOCALIZATION OF THE HISTAMINE H2 RECEPTOR, A TARGET FOR ANTIULCER DRUGS, IN GASTRIC PARIETAL CELLS. DIGESTION ;60: 522- 527, 1999 11月

(2) HIROKO OTUKA, TOSHIHITO SAITO, YASUSHI FUKUSHIMA ET AL. LONG - LASTING BINDING OF IT- 066 TO HUMAN HISTAMINE H2 RECEPTOR. DIGEST. DIS. SCI ; 45 (IN PRINT), 2000 4月

(3) TOSHIHITO SAITO ET AL. N- ALFA- METHYLHISTAMINE, A HELICOBACTER PYROLI METABOLITE, IS A MORE POTENT H2 RCEPTOR AGONIST THAN HISTAMINE. GASTROENTEROLOGY(SUPPLE) 113; 4,1998 5月

研究成果

1. ヒトヒスタミンH₂受容体発現系の確立と受容体拮抗剤の作用

ヒト白血球から抽出したcDNAをベクターを用いCHO細胞に導入しヒトH₂受容体を発現する細胞系を得た。10⁵ヶの細胞あたり280から1030fmolの受容体が発現するクローンを数種類確立した。これらの系を用いて、特異拮抗薬であるタイオチジンとの結合に対する各種のH₂受容体拮抗剤の作用の影響を検討した。検討にあたりヒスタミン依存性のcAMP産生に対する各種拮抗剤の酸分泌抑制効果もあわせて測定した。解析した結果からシメチジンやラニチジンなど以前から治療に用いられていたH₂受容体拮抗剤に比べ、最近、開発された、IT-066やラフチジンなどは結合持続性が長く、結合強度も上昇していることが判明した。動物の胃粘膜組織やヒトの臨床試験の結果が客観的に証明され、今後の臨床使用の際に、用法や容量に反映されると思われる。

2. ヘリコバクターピロリ(HP)の胃酸分泌機構への直接作用

HP感染患者では、胃粘膜でN^ω-メチルヒスタミンが産生されることが報告されている。N^ω-メチルヒスタミンはヒスタミンH₃受容体刺激作用を有することが知られており、胃粘膜では受容体を刺激することでヒスタミン遊離が低下し、酸分泌が抑制されることからH₂・P感染は直接的には酸分泌を抑制し、ガストリン分泌を介する間接的な酸分泌が亢進すると考えられている。CHO細胞にヒスタミンH₂受容体を発現させた系での解析では、N^ω-メチルヒスタミンはH₂受容体を直接刺激しcAMPを産生し、ヒスタミンより強力なアゴニスト作用を示した。H₃受容体拮抗薬の影響は受けず、H₂・P感染によりH₂受容体が直接に刺激される道筋が存在することが明らかとなった。HP感染でのH₂受容体の病理生物学的関与が新たに示唆されたと思われる。