

ベタヒスチンとヒスタミン

先日テレビを見ていましたら**ベタヒスチン**(メリスロン錠®)が**物忘れの改善効果**があるというニュースが流れていました。ネットで検索すると、北大、東大、京大の研究者達が共同で実施した実験結果が米国科学誌電子版に発表されたようです。実際のデータを見たわけではないのではっきりとした事は分かりませんが、大体以下のようです。

- ・健康な 20 代の男女 38 名に写真 100 枚以上の写真を見せる。
- ・ベタヒスチンを常用量の 3～6 倍服用した群と飲まない群に分ける。
- ・1 週間後、どれくらいの写真を覚えているかを確認する(試験の詳細は不明)。
- ・その結果

①ベタヒスチンを飲んだ群の正答率がわずかに上昇した。

②もともと正答率が 25%と低かった群の正答率は 50%にまで上昇した。

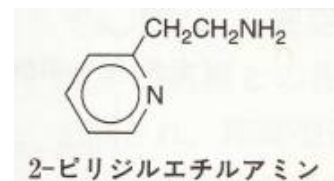
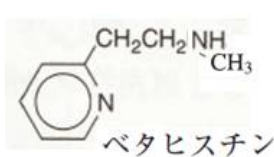
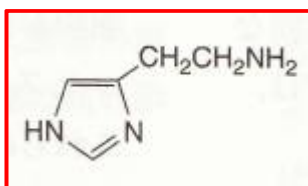
- ・機序としては、**ベタヒスロンによる脳内ヒスタミン神経の増強**が考えられるとされています。

☛主に**視覚に関する記憶実験**なので、現段階では、これらをもって認知症に役立つとは到底思えません。最近覚えた**短期の視覚記憶**はすべてが消去されるのではなく、**脳内のどこかに保管**されており、**脳内ヒスタミン作用増強**により**映像復活**も可能だということは言えそうです。

そこでヒスタミンについて古い資料からの引用ですが最近の知見などを交えながら、改めて復習してみようと思います。

1) ヒスタミンの構造と関連物質

ヒスタミンはイミダゾール環と 2 つのメチレン基を介したアミノ基からなる親水性分子(左)です。



ベタヒスチン(中央)は**ヒスタミン類似作用**を示すとされていますが(メリスロン®インタビューフォームから)、ヒスタミンのイミダゾール環がピリジン環に代わっている点とアミノ基の 1 つの水素が**メチル基**に置き換わっている点が異なります。H1 受容体刺激物質の一つ**2-ピリジルエチルアミン**(右)はアミノ基の**メチル基以外**はベタヒスチンと同じ骨格なので**ベタヒスチンは主に H1 受容体を刺激**すると推測されます。

2) ヒスタミンの体内動態

ヒスタミンは体の**ほとんどの組織に存在**しています。その多くが**肥満細胞(マスト細胞)**で合成・貯蔵され、**好塩基球**にも存在します。また非肥満細胞系として**表皮細胞、胃粘膜細胞、再生・急速成長組織細胞**でも合成・遊離されます。さらに中枢における**神経伝達物質**としての働きもあります。

①肥満細胞のヒスタミン

ヒスタミンは合成されると肥満細胞内部の**顆粒(小胞)**に貯蔵されます。顆粒内は **pH 5.5** の酸性

状態でヒスタミンは**+**の電荷を帯びます。同じ顆粒内には**-**電荷の**ヘパリン**等の物質が存在しており、**ヒスタミンとイオン結合**しています(結合型ヒスタミンは非活性)。顆粒内での**代謝回転(合成と分解)速度は遅く**、一旦、顆粒内からヒスタミンが枯渇すると回復するまで何週間もかかります。

②非肥満細胞系細胞のヒスタミン

表皮細胞などで合成されるヒスタミンは貯蔵されるのではなく、**持続的に遊離**されます。そのため合成と分解の**代謝回転は一般に早く**なっています。

③神経伝達物質としてのヒスタミン

中枢神経系や末梢神経系の**神経伝達物質**としても作用します。

3) ヒスタミンの放出と作用

①肥満細胞の場合

細胞表面に抗原に対する**I g E抗体が受容体**として存在しており、対応する抗原が再度体内に侵入した際に細胞表面のI g E交代兼受容体に結合すると**肥満細胞内からヒスタミン**が放出されます。放出されたヒスタミンは周辺組織に作用して最悪の場合は**アナフィラキシーショック**を引き起こすレベルの反応を示します。

②非肥満細胞の場合

自律神経支配下にある組織細胞から遊離したヒスタミンが周辺の細胞に存在するヒスタミン受容体を刺激することで**掻痒、疼痛、血管拡張、発赤拡張、気管支収縮、胃酸分泌**などを引き起こします。組織細胞に存在するヒスタミンは寒冷刺激や物理的な刺激によっても遊離する場合があります。

③神経伝達物質の場合

脳内のヒスタミンH1受容体への刺激で、**食欲の抑制、覚醒**に作用します。従ってH1受容体遮断薬(いわゆる**抗ヒスタミン薬**)は**食欲増加、眠気**という副作用を引き起こします。

今回の視覚領域における**物忘れ改善効果**は脳内ヒスタミンの**覚醒に関わる部分**が何らかの形で作用しているのではないかと私の少ない知識の中では**想像**してしまいます。

4) ヒスタミン受容体の種類

医薬品ではH1とH2受容体の2種類が有名ですが、実は4種類の受容体の存在が知られています。

- ①**H1受容体**：平滑筋、血管内皮、脳(シナプス後膜)などに存在しています。アセチルコリン対応の構造自体は**ムスカリン受容体**に似ています。このことはH1受容体遮断薬(いわゆる抗ヒスタミン薬)が、H1受容体と構造上似ているムスカリン受容体を遮断する抗コリン作用を有している説明になるかもしれません。
- ②**H2受容体**：胃粘膜、心筋、肥満細胞、脳(シナプス後膜)などに存在しています。セロトニン対応の**5HT1受容体**に似ており、H1受容体とは分子構造が明確に異なるとされています。
- ③**H3受容体**：脳、腸筋神経叢、その他のニューロンに存在しています。オートリセプターとして神経細胞の**前シナプス**に存在し、ヒスタミンも含めて、他の神経伝達物質の**合成・遊離を抑制**します。
- ④**H4受容体**：骨髄、好酸球、好中球、**CD4Tリンパ球**などに存在し、ヒスタミンによる**サイトカインの産生**に関与します。H3受容体とは構造上40%の**相同性**は見られますが、H1受容体やH2受容体との関連性は薄いとされています。

参考資料：グッドマンギルマン薬理書第11版(2007年)、カッツング薬理学第7版(2005年)
いつの間にか参考した手持ちの資料が古くなりました。