

敗血症性ショックにおけるヒスタミンシグナルの役割

松田直之*, 服部裕一**

はじめに

ヒスタミンといえば、アレルギーや喘息に関係し肥満細胞から放出されること、また、胃粘膜の腸クロム親和性細胞様細胞 (ECL 細胞) で産生され胃酸分泌を高めるなどのことを思い起こすであろう。アレルギーや喘息は主に肥満細胞上の H₁ 受容体が、胃酸分泌機構には H₂ 受容体が関与することから、これら受容体に特異的な拮抗薬が臨床で汎用されているが、H₁ 受容体拮抗薬や H₂ 受容体拮抗薬の服用後の循環器系副作用には、徐脈や房室ブロック、QT 延長などが報告されている。

ヒスタミンが心臓作用を持つことは今から90年以上前に Dale と Laidlaw により報告され、これまでにヒスタミンは H₁ 受容体や H₂ 受容体を介して陽性変時作用、陽性変力作用、催不整脈作用、血管拡張作用、および血管収縮作用を惹起することが検証されてきた。近年はヒスタミン受容体も4つのサブタイプに分類され、従来の H₁ 受容体¹⁾と H₂ 受容体²⁾に加え、中枢や交感神経終末で交感神経抑制的に働く H₃ 受容体³⁾や、免疫能を修飾する H₄ 受容体⁴⁾がクローニングされている。これら新しいヒスタミン受容体の心血管系の作用にも注目する必要がある。

健康人においてはヒスタミンの心臓作用はカテコラミンに比較して非常に弱いことから、病態時において、その作用が重視されるのかもしれない⁵⁾。特に敗血症では病初期からヒスタミンの血中濃度が上昇するため、心血管系へ修飾作用を及ぼす可能性がある。本稿では敗血症の心血管病態

に与えるヒスタミンの修飾作用を概説し、ヒスタミンシグナルの研究を通して敗血症性ショックの病態を探る。

敗血症性ショックのトリガーとしての Toll-like 受容体

敗血症は感染症を基盤とした全身性炎症反応症候群 (SIRS) であり^{6,7)}、炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-1 β , IL-6 など)、炎症性酵素 (iNOS, COX2 など)、接着分子 (ICAM-1, VCAM-1 など) の過剰産生を伴う病態である。Toll-like 受容体 (TLR) を介して nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) や mitogen-activated protein kinase (MAPK) が活性化されることが、これら物質を転写調節し、過剰産生させることになる^{8,9)}。現在、TLR は10種類がクローニングされており、このうち TLR4 は、グラム陰性桿菌の lipopolysaccharide (LPS) やグラム陽性菌のリポペプチド酸をリガンドとする敗血症を惹起する中心的受容体である。また、TLR2 はグラム陽性菌のペプチドグリカンを認識し、また、マイコプラスマリポプロテインは TLR2 と TLR6 の複合体を、double-strand RNA は TLR3 を、DNA の CpG 配列は TLR9 を活性化させ、NF- κ B や MAPK の活性化を促す¹⁰⁾。

TLR4 は、単球や好中球などの血球細胞以外にも血管内皮細胞に発現しており、主要臓器では、気管と心房筋に多く存在していることが免疫組織染色で確認できる。グラム陰性菌の LPS やグラム陽性菌のリポペプチド酸により TLR4 シグナルが増強され、肺や心房筋で NF- κ B 活性が高まりやすい。これらの血管内皮細胞上では NF- κ B の活性化に伴い接着分子の発現が高まり、好中球やマクロファージなど血球細胞の接着が高まる。これ

*北海道大学大学院医学研究科侵襲制御医学

**北海道大学大学院医学研究科細胞薬理学分野

ら血球細胞は TLR4, TNF 受容体, IL-1 受容体などを細胞膜上に持つため, 血管内皮細胞上で炎症性サイトカインや炎症性物質の過剰産生を行い, 血管内皮細胞の炎症を増強させる。従来より, 血球細胞中心に考えられている敗血症病態であるが, TLR4 やそのアダプター蛋白の解析と NF- κ B 活性の経時的解析より, 血管内皮細胞上に炎症が燃え上がることが細胞浸潤に重要であると推察される。TLR4 の発現が多い肺や心房筋が SIRS の初期の対象となるようであり, これら臓器の血管内皮上には TLR4 の発現が強く認められる。肺では血管透過性亢進と急性肺障害を, 心房筋では頰脈を惹起する一因となると考えている。

ヒスタミン合成と分泌調節

アレルギーや炎症のメディエータとして知られているヒスタミンは, 肥満細胞以外にも LPS, ペプチドグリカン, 炎症性サイトカインにより好塩基球, 血小板, 単球, T 細胞などの血球細胞, そして, 神経終末や血管内皮細胞に過剰産生されてくる^{11,12)}。肥満細胞欠損マウスでも炎症病態でヒスタミン産生が高まることが知られており¹²⁾。敗血症病態では肥満細胞のみならず, 様々な浸潤細胞でヒスタミン合成が高まるのが特徴である。

ヒスタミンは L-ヒスチジンより L-ヒスチジンジカルボキシラーゼ (HDC) により細胞質内で産生され, 分泌顆粒内に貯溜され, 電位依存性 K^+ チャネルや Ca^{2+} チャネルを介した Ca^{2+} 流入により開口分泌される¹³⁾。LPS 刺激直後にはこのヒスタミン開口分泌が促進され, ヒスタミン血中濃度が急激に上昇する。

HDC は細胞質内で 74 kDa の蛋白として合成されるが, 小胞体膜上で 53 kDa の分泌型として切断され, 細胞質内でのヒスタミン合成に関与する¹⁴⁾。敗血症 6 時間の心房筋や腸間膜動脈では 74 kDa の HDC が約 3 倍に増加し, 53 kDa の分泌型 HDC も上昇し, 心房筋ヒスタミン濃度は通常の 10 倍以上, 最大で 50 倍以上に上昇していた^{15,16)}。

こうした HDC の過剰産生は, TLR を介した MAPK や NF- κ B の活性により転写段階で誘導される。p44/p42 MAPK のリン酸化酵素である MEK-1 を PD98059 で抑制すると HDC の転写亢進が抑制され, p38 MAPK の抑制薬 SB203580 では HDC の転写増加を部分的に抑制できる¹⁷⁾。また, ステ

ロイドや NF- κ B デコイ核酸で NF- κ B 活性を抑制した場合も HDC の転写が抑制できる。この他, HDC 遺伝子のプロモータ領域には Ca^{2+} 反応領域, cAMP 反応領域, プロテインキナーゼ C 反応領域が存在しており, これらの刺激でも心房筋や血管内皮で HDC の転写が亢進する可能性がある¹³⁾。

動物種による心臓作用の違いとヒスタミン受容体分布

心筋や刺激伝導系にはヒスタミン H_1 受容体, H_2 受容体および H_3 受容体が存在するが, 直接的に心臓作用を惹起するものは, H_1 受容体と H_2 受容体である⁵⁾。 H_3 受容体は主に神経終末に存在し, カテコラミン遊離を抑制し, 交感神経調節を修飾している¹⁸⁾。

このヒスタミンの心臓作用, とりわけ, 陽性変力作用に関しては動物種により異なる受容体を介することが知られている⁵⁾。ヒトやサルでは陽性変時作用も陽性変力作用も主に H_2 受容体を介しており, イムプロット解析で H_2 受容体を心房筋と心室筋に豊富に認める。マウスやラットでは, ヒスタミンによる陽性変力作用が乏しいことが知られており, 摘出心筋の器官槽でのヒスタミン反応実験では, 10^{-4} M レベルの高濃度のヒスタミンでのみ陽性変力作用を認めるが, これは交感神経終末からのカテコラミン放出による。イムプロット解析では, ラットの心房筋や心室筋に H_1 と H_2 受容体の発現を認めるため, 心臓作用を惹起する下流の情報伝達系とヒスタミン受容体の連関が損なわれている可能性がある。ウサギでは心房筋に H_2 受容体, 心室筋に H_1 受容体が多く存在し, 陽性変時作用は主に H_2 受容体を介し, 陽性変力作用は主に H_1 受容体を介している。これに対して, モルモットでは心房筋に H_1 受容体, 心室筋に H_2 受容体が多く, 陽性変力作用も主に H_2 受容体を介している。

このように, ヒスタミンの心臓作用は動物種によって異なる受容体サブタイプを介しており, ヒトに当てはめて心臓作用を評価する場合は, ウサギかモルモットを用いて, 特に H_2 受容体機能を検討するのが望ましいと考えられる。

ヒスタミンの陽性変時作用と敗血症の修飾作用

ヒスタミンは摘出自動心拍動性右心房標本で濃度依存的に陽性変時作用を導く。これは H₂ 受容体遮断薬で競合的に拮抗されるため、ヒスタミンは H₂ 受容体を介して陽性変時作用を惹起すると考えられる。H₂ 受容体を介した陽性変時作用は、カテコラミンによるアドレナリン β 受容体を介した陽性変時作用と同様の細胞内情報伝達を介しており、cAMP 依存的である。Gs 蛋白、アデニール酸シクラーゼの活性化を介して産生された cAMP が、プロテインキナーゼ A (PKA) を活性化させ、L 型 Ca²⁺チャネルをリン酸化し、洞結節細胞への Ca²⁺流入を高める。静止膜電位が -40 mV レベルと浅い洞結節細胞では細胞内 Ca²⁺電流の増加によって脱分極が惹起され、かつ、第 4 相脱分極の傾斜が急峻となるため、自動能が亢進し、陽性変時作用が導かれる⁵⁾。

敗血症では、心房筋でも HDC の産生が高まっており、ヒスタミン局所濃度は正常時の 20 倍以上となり、さらに H₂ 受容体が転写段階で約 2 倍以上の密度に上昇する¹⁵⁾。このため、ヒスタミンを介した陽性変時作用が増強する可能性があるが、Gs α 蛋白の転写段階での減少、誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) による NO 過剰産生や L 型 Ca²⁺電流の抑制などの細胞内情報伝達系への修飾が加わり、敗血症進行に伴い陽性変時作用が減弱している。急性相反応による交感神経緊張、高カテコラミン血症、洞結節近傍でのヒスタミンやプロスタノイドの濃度上昇などにより、敗血症では頻脈が維持されるが、洞結節自体では細胞内情報伝達の陰性変化により陽性変時作用が減弱してくるのが特徴である¹⁵⁾。

ヒスタミンの房室伝導に対する作用

房室結節には H₁ 受容体も H₂ 受容体も存在し、H₁ 受容体を介して房室伝導が抑制され、H₂ 受容体を介して自動能が亢進し、房室伝導が促進する⁵⁾。敗血症病態では房室結節におけるヒスタミン作用も変化している可能性があるが、これまでに報告はない。重篤化した敗血症や心筋炎に合併する房室伝導異常にヒスタミン受容体発現のアンバランスが関与する可能性があり、今後の研究が待たれる。

ヒスタミンと陽性変力作用

ヒスタミンは H₁ 受容体と H₂ 受容体を介して陽性変力作用を惹起する。この陽性変力作用の受容体選択性は、先に触れたように動物種により異なる。ヒトやモルモット心室筋でのヒスタミンを介した陽性変力作用は H₂ 受容体を介するものであり、これはアドレナリン β 受容体を介した陽性変力作用と同様である¹⁹⁾。一方、H₁ 受容体を介した陽性変力作用は、現在も不明な点が多い。H₁ 受容体はイノシトールリン脂質の代謝回転を促進するが、inositol 1,4,5-triphosphate (IP₃) やジアシルグリセロールの産生に依存した陽性変力作用は充分なものではない^{20,21)}。モルモット単離心筋筋は H₁ 受容体を介して陽性変力作用が惹起されるが、これは外向き K⁺電流を抑制することで活動電位を延長させるためであり²²⁾、これにより L 型 Ca²⁺チャネルを通過する Ca²⁺量が増加するためである²³⁾。

敗血症病態の心室筋でも心房筋と同様に転写段階での Gs α 蛋白の減少が生じ、また、敗血症の進行により過剰産生される NO により L 型 Ca²⁺チャネルの抑制や、ホスホジエステラーゼ活性の亢進による cAMP 減少、更には高カテコラミン血症の持続によるアドレナリン β 受容体の脱感作や down-regulation などの修飾が加わり、心収縮性は時間経過と共に低下する²⁴⁾。敗血症では hyperdynamic state、すなわち、心拍出量が増加する傾向があるが、これは NO などの血管拡張物質の過剰産生に伴う末梢血管抵抗減弱、心後負荷減少によるものであり、ウサギ敗血症モデルに iNOS 阻害薬を全身投与すると心収縮性の低下が具現化し、血圧が低下する。ヒスタミン受容体は H₁ 受容体も H₂ 受容体も心室筋で転写が増加するが、H₂ 受容体の増加とヒスタミン血中濃度の上昇はアドレナリン β 受容体を介した陽性変力作用の減弱を補償するように働いている。敗血症におけるヒスタミン受容体の転写段階での増加は NF- κ B デコイ核酸を用いた遺伝子治療で部分的に拮抗できるが、完全には抑制できない。MAPK 活性化などを含めた他の因子の関与が考えられるが、ヒスタミン受容体の転写亢進の機序は現在も不明である。

血管拡張作用か血管収縮作用か

ヒスタミンは H₁ 受容体を介して血管内皮依存性に NO を放出し血管拡張反応を惹起するが²⁵⁾、血管平滑筋では H₁ 受容体は Gq 蛋白を介して収縮反応を導く。LPS を静脈内投与したウサギ敗血症モデルより摘出した動脈では、このヒスタミンを介した血管収縮反応が増強された¹⁶⁾。敗血症状態のウサギ肺動脈や腸間膜動脈は iNOS の選択的抑制薬を器官槽に投与すると、対照群に比較してヒスタミンに対する血管収縮が増強するため、敗血症病態では iNOS の up-regulation によりヒスタミンの血管収縮作用をマスクしていると考えられる。また、敗血症病態では eNOS が転写段階で減少し、かつ、eNOS 機能が損なわれるため、ずり応力や血管内皮依存性拡張物質による血管内皮依存性の血管拡張反応が抑制されている。敗血症血管でのヒスタミンによる血管収縮反応の増強は血管内皮細胞の eNOS の機能異常を伴うものである。

ヒスタミン以外にもプロスタノイドは血管内皮依存性に血管弛緩反応を惹起するが、敗血症血管ではこの弛緩反応が損なわれる可能性がある²⁶⁾。これまで敗血症に伴う末梢循環不全は心抑制の強く生じた病態と理解されてきたが、敗血症初期段階で既に心機能は抑制されており²⁴⁾、血管内皮細胞傷害が進行することにより、血管内皮依存的に血管拡張作用を示した作動物質が血管収縮作用に転じ、心後負荷を増大させ、末梢循環の保たれた warm shock から末梢循環不全 (cold shock) へ移行させると考えられる。敗血症病態では更に、エンドセリンなどの血管収縮物質が過剰産生され、cold shock を増悪させるのだろう²⁷⁾。

交感神経終末に存在する H₃ 受容体と敗血症

ヒスタミン H₃ 受容体は脳のヒスタミン放出を自己制御する受容体として同定された²⁸⁾。心血管系においては交感神経終末に存在することが種々の動物で確認されており、交感神経終末からのノルエピネフリン (NE) 放出を抑制し、腸間膜動脈を弛緩させ、かつ、心房筋では頻脈の抑制に働いている。H₃ 受容体はヒト心臓においても心房筋交感神経終末に存在することが確認されている²⁹⁾。H₃ 受容体の交感神経終末での NE 放出抑

制は、Gi 蛋白や Go 蛋白を介し、交感神経終末の N 型 Ca²⁺チャネルを介した Ca²⁺取り込みを抑制し、NE の開口分泌を抑制するためと考えられているが、交感神経終末での Na⁺-H⁺交換系 (NHE) を抑制し、Na⁺-Ca²⁺交換系 (NCX) を介した Ca²⁺流入を抑制する作用もあり³⁰⁾、その細かな細胞内情報伝達は未だ十分に解明されていない。

敗血症でカテコラミンやヒスタミンの血中濃度が心房筋で高まることを述べたが、交感神経終末ではカテコラミンはアドレナリン α_2 受容体を介して、ヒスタミンは H₃ 受容体を介して、交感神経終末からの NE 放出を抑制し、交感神経緊張を緩和する方向に自己制御をかけている。H₁ 受容体や H₂ 受容体の活性化には 10^{-7} - 10^{-5} M レベルのヒスタミン濃度を必要とするが、H₃ 受容体は 10^{-9} - 10^{-7} レベルの比較的低濃度のヒスタミンで活性化することができる。敗血症病態では、心房筋局所でのヒスタミン濃度が上昇することで、H₃ 受容体を介して NE 放出を抑制している可能性がある³¹⁾。敗血症病態の H₃ 受容体を介した心血管修飾機転に関しては、今後の更なる検討が待たれる。

H₄ 受容体

ヒスタミン H₄ 受容体は 2000 - 2001 年にクローニングされたヒスタミン受容体の最も新しいサブタイプであり、リンパ球をはじめとする免疫担当細胞、骨髄、脾臓に多く存在する⁴⁾。H₄ 受容体は肥満細胞、好塩基球にも存在することが知られており、Gi 蛋白や Go 蛋白を介してホスホリパーゼ C を活性化させ、小胞体からの Ca²⁺放出を介して、種々のケミカルメディエータの開口分泌を行う³²⁻³⁴⁾。このような H₄ 受容体が敗血症でどのような役割を示し、サイトカイン調節に関与するかは今後の課題である。

おわりに

敗血症では、TLR を介した NF- κ B 活性と MAPK 活性が増加することにより、ヒスタミン合成酵素 HDC、H₁ 受容体、H₂ 受容体が転写段階で増加し、ヒスタミンシグナルが増強する。カテコラミン作用を補償するように心房筋では陽性変時作用を、心室筋では陽性変力作用を惹起する。敗血症病態の持続に伴い血管内皮細胞が障害を受け、eNOS 機能が損なわれるため、ヒスタミンの

ような血管内皮依存性に血管拡張を来す物質は、血管平滑筋作用を高めるようになり、血管収縮反応に転じてゆく。本稿では、このような敗血症病態に与えるヒスタミンシグナルの役割を概説した。

近年クローニングされた H₃ 受容体は交感神経終末の NE 放出を抑制し、カテコラミン作用を減じている。敗血症病態で H₃ 受容体や H₄ 受容体がどのような働きを担うか、今後の研究が待たれる。敗血症進行により、病態は TLR の手を離れ、TNF 受容体、インターロイキン受容体、トロンビン受容体、RAGE、その他、多くの受容体が、血管内皮細胞上で交代しながら転写因子調節に関与する。論じえない領域を多く残すものの、ヒスタミンシグナルを通して、敗血症病態の理解の一助となれば幸いである。

文 献

- 1) Fukui H, Fujimoto K, Mizuguchi H, et al : Molecular cloning of the human histamine H₁ receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 201 : 894-901, 1994
- 2) Gantz I, Munzert G, Tashiro T, et al : Molecular cloning of the human histamine H₂ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 178 : 1386-1392, 1991
- 3) Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SL et al : Cloning and functional expression of human histamine H₃ receptor. *Mol Pharmacol* 55 : 1101-1107, 1999
- 4) Liu C, Ma XJ, Wilson SJ, et al : Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor H₄ expressed in bone marrow. *Mol Pharmacol* 59 : 420-426, 2001
- 5) Hattori Y : Cardiac histamine receptors: their pharmacological consequences and signal transduction pathways. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 21 : 123-131, 1999 Review
- 6) Bone RC : Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA* 268 : 3452-3455, 1992
- 7) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al : 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 29 : 530-538, 2003
- 8) Valen G, Yan ZQ, Hansson GK : Nuclear factor- κ B and the heart. *J Am Coll Cardiol* 38 : 307-314, 2001
- 9) Li X, Stark GR : NF κ B-dependent signaling pathways. *Exp Hematol* 30 : 285-296, 2002 Review
- 10) Takeuchi O, Akira S : Genetic approaches to the study of Toll-like receptor function. *Microbes Infect* 4 : 887-895, 2002
- 11) Higuchi S, Tanimoto A, Arima N, et al : Effects of histamine and interleukin-4 synthesized in arterial intima on phagocytosis by monocytes/macrophages in relation to atherosclerosis. *FEBS Lett* 505 : 217-222, 2001
- 12) Endo Y : Induction of histidine decarboxylase in inflammation and immune responses. *日薬理誌* 118 : 5-14, 2001
- 13) Prinz C, Zanner R, Gerhard M, et al : The mechanism of histamine secretion from gastric enterochromaffin-like cells. *Am J Physiol* 277 : C845-855, 1999
- 14) Tanaka S, Nemoto K, Yamamura E, et al : Intracellular localization of the 74- and 53-kDa forms of L-histidine decarboxylase in a rat basophilic/mast cell line, RBL-2H3. *J Biol Chem* 273 : 8177-8182, 1998
- 15) Matsuda N, Hattori Y, Sakuraya F, et al : Hemodynamic significance of histamine synthesis and histamine H₁- and H₂-receptor gene expression during endotoxemia. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 366 : 513-521, 2002
- 16) Matsuda N, Hattori Y, Zhang XH, et al : Contractions to histamine in pulmonary and mesenteric arteries from endotoxemic rabbits: modulation by vascular expressions of inducible nitric oxide synthase and histamine H₁-receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2003 *in press*
- 17) Hirasawa N, Ohuchi K : Regulation of histamine production in macrophages. *日薬理誌* 118 : 23-28, 2001
- 18) Levi R, Smith NC : Histamine H₃-receptors: a new frontier in myocardial ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 292 : 825-830, 2000
- 19) 松田直之, 服部裕一 : 心筋細胞における GTP 結合蛋白質の循環制御機構 — 循環器病態における最近の知見 —. *循環制御* 23 : 171-179, 2002
- 20) Hattori Y, Endou M, Shirota M, et al : Dissociation of phosphoinositide hydrolysis and positive inotropic effect of histamine mediated by H₁-receptors in guinea-pig left atria. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 340 : 196-203, 1989
- 21) Hattori Y, Gando S, Endou M, et al : Characterization of histamine receptors modulating inotropic and biochemical activities in rabbit left atria. *Eur J Pharmacol* 196 : 29-36, 1991
- 22) Yoshimoto K, Hattori Y, Houzen H, et al : Histamine H₁-receptor-mediated increase in the Ca²⁺ transient without a change in the Ca²⁺ current in electrically stimulated guinea-pig atrial myocytes. *Br J Pharmacol* 124 : 1744-1750, 1998
- 23) Hattori Y, Nakaya H, Tohse N, et al : Effects of Ca²⁺ channel antagonists and ryanodine on H₁-receptor mediated electromechanical response to histamine in guinea-pig left atria. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 337 : 323-330, 1988
- 24) Matsuda N, Hattori Y, Akaishi Y, et al : Impairment of cardiac β -adrenoceptor cellular signaling by decreased expression of Gs α in septic rabbits. *Anesthesiology* 93 : 1465-1473, 2000
- 25) Beyak M, Vanner S : Histamine H₁ and H₃ vasodilator mechanisms in the guinea pig ileum. *Gastroenterology* 108 : 712-718, 1995
- 26) Cirino G: Multiple controls in inflammation. Extracellular and intracellular phospholipase A₂, inducible and constitut-

- ive cyclooxygenase, and inducible nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol* 55 : 105-111, 1998
- 27) Wanecek M, Weitzberg E, Rudehill A, et al : The endothelin system in septic and endotoxin shock. *Eur J Pharmacol* 407 : 1-15, 2000
- 28) Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC : Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H₃) of histamine receptor. *Nature* 302 : 832-837, 1983
- 29) Imamura M, Seyedi N, Lander HM, et al : Functional identification of histamine H₃-receptors in the human heart. *Circ Res* 77 : 206-210, 1995
- 30) Endou M, Poli E, Levi R : Histamine H₃-receptor signaling in the heart: possible involvement of Gi/Go proteins and N-type Ca⁺⁺ channels. *J Pharmacol Exp Ther* 269 : 221-229, 1994
- 31) Cheng ZQ, Bose D, Jacobs H, et al : Sepsis causes presynaptic histamine H₃ and α_2 -adrenergic dysfunction in canine myocardium. *Cardiovasc Res* 56 : 225-234, 2002
- 32) Hofstra CL, Desai PJ, Thurmond RL, et al : Histamine H₄ receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 305 : 1212-1221, 2003
- 33) Liu C, Wilson SJ, Kuei C et al : Comparison of human, mouse, rat, and guinea pig histamine H₄ receptors reveals substantial pharmacological species variation. *J Pharmacol Exp Ther* 299 : 121-130, 2001
- 34) Gantner F, Sakai K, Tusche MW, et al : Histamine h(4) and h(2) receptors control histamine-induced interleukin-16 release from human CD8(+) T cells. *J Pharmacol Exp Ther* 303 : 300-307, 2002