

## Cimetidine에 의한 免疫反應調節

全北大學校 醫科大學 微生物學教室

河大有 · 李憲九 · 宋陽根

= Abstract =

### Modulation of Immune Response by Cimetidine

Tai-You Ha, M.D., Hern-Ku Lee, M.D., and Yang-Keun Song, M.D.

*Department of Microbiology, Jeonbug National University Medical School*

Recent studies have demonstrated that histamine could have a modulatory influence on the immune response in vitro and in vivo. However, the effect of histamine on immune response in mice has not been extensively analyzed.

In the present study the regulatory effects of cimetidine, a histamine-2-receptor antagonist (H<sub>2</sub> blocker) and histamine on the immune response to sheep red blood cells (SRBC) were evaluated in mice. Mice pretreated with daily intraperitoneal injection of varying concentrations of cimetidine for 14 days were immunized intraperitoneally with various concentrations of SRBC (10<sup>6</sup>, 10<sup>7</sup>, and 10<sup>8</sup> cells) and challenged 4 days post immunization. The cellular immune response was determined by measuring the footpad swelling reaction. Footpad swelling reaction of each mouse was measured at 3hr (Arthus reaction) and 24 or 48 hr (delayed reactions) after challenge. The humoral immune response was determined by measuring hemagglutinins to SRBC. Histamine in varying concentrations (10<sup>-1</sup>, 10<sup>-3</sup> and 10<sup>-5</sup>M) was added in SRBC suspension at the time of antigen challenge into footpad, and 24-hr delayed type hypersensitivity (DTH) was measured.

Cimetidine in varying concentrations (10, 50, 250, 1250 and 6250 μg) enhanced 24-hr DTH and this enhancement of DTH was more pronounced at 250 μg of cimetidine. However, there were no significant differences between the cimetidine-pretreated groups and controls in Arthus reaction and hemagglutinin titers.

Histamine suppressed the DTH in the dose-dependent fashion. This suppression was more pronounced at lower concentration of immunizing antigen (10<sup>7</sup> and 10<sup>6</sup> SRBC). However, histamine did not diminish the DTH at higher concentration of antigen (10<sup>8</sup> SRBC).

These results present the evidences which strongly suggest that cimetidine enhances the cell-mediated immune response but not significantly influences the humoral immune response and that exogenous and endogenous histamine is involved in the modulation of cellular immune response as well as immediate hypersensitivity.

### 緒 論

連의 陰性 및 陽性調節因子에 依해서 規制되고 suppressor cell system이 免疫反應에 있어서 重要な 役割을 擔當하고 있다<sup>1,2</sup>.

免疫反應은 다른 複雜한 biological process처럼 —

사람의 白血球는 히스타민, norepinephrine, prosta-

本論文의 要旨은 1980年 10月 31日 大韓微生物學會 第46次 秋季學術大會에서 發表하였음.

glandin E<sub>2</sub>, vasopresin, 成長ホルモン 및 insulin 등과 같은 여러가지 호르몬에 대한 特異受容體(specific receptor)를 가지고 있으며<sup>3-6)</sup>, 히스타민은 T淋巴球의 細胞毒性<sup>7,8)</sup>, 抗原으로 誘導한 大喰細胞遊志抑制因子(MIF)의 產生<sup>9,10)</sup>, mitogen과 特異抗原에 대한 淋巴球의 增殖<sup>10-13)</sup>, 그리고 抗體產生<sup>14)</sup> 등의 免疫反應을 抑制하며 MIF 產生과 特異 및 非特異抗原에 대한 淋巴球의 增殖은 淋巴球의 subpopulation을 히스타민으로 刺戟하였을때 遊離되는 histamine-induced suppressor factor (HSF)에 依해서 抑制된다고 한다<sup>10,11)</sup>. 上記한 모든 히스타민에 依한 抑制作用은 histamine-type 2(H<sub>2</sub>) receptor 拮抗劑에 依해서 逆轉되기 때문에 H<sub>2</sub>-receptor에 依해서 伸介된다고 생각되어지고 있다<sup>3,15,16)</sup>.

Ash 등<sup>17)</sup>에 依하면 히스타민 受容體는 H<sub>1</sub> 및 H<sub>2</sub>受容體가 있어서 H<sub>1</sub>受容體는 壁細胞(parietal cell)에 依한 腸管 및 氣管支의 平滑筋의 收縮과 細靜脈의 擴張을 伸介하고, H<sub>2</sub>受容體는 胃酸分泌를 伸介하고, 랫트의 子宮筋을 弛緩시키며, H<sub>1</sub>受容體는 mepyramide 및 diphenhydramine과 같은 抗히스타민劑에 依해서 遮斷되며, H<sub>2</sub>受容體는 burimamide 및 metiamide 등과 같은 抗히스타민劑에 依해서 拮抗된다고 한다.

Avella 등<sup>18)</sup>은 十二指腸潰瘍患者에 H<sub>2</sub>受容體拮抗劑인 cimetidine을 投與하였더니 遲延性皮膚反應(DTH)이 增強되었다고 報告하였으며 Jorizzo 등<sup>19)</sup>은 慢性皮膚粘膜炎칸디다症을 模型으로 使用하여 皮內反應을 檢査하고 試驗管內 및 生體內 細胞性免疫反應을 增強시켰다고 報告하였다.

著者는 H<sub>2</sub>受容體拮抗劑인 cimetidine을 利用하여 內因性 및 外因性 히스타민이 마우스의 緬羊赤血球(SRBC)에 대한 免疫反應을 어떻게 調節하는 가를 알아보기 爲하여 本實驗을 實施하였던 바 興味있는 結果를 얻었으므로 이를 報告하고 자 한다.

## 實驗材料 및 方法

### 實驗動物

本大學校醫科大學 微生物學教室에서 繁殖飼育한 生後 8-10週된 體重 約 20g의 外見上 健康하고 成熟한 ICR 마우스를 雌雄區別없이 使用하였다.

### 藥劑 및 藥劑投與

Histamine dihydrochloride(關東化學株式會社, 日本東京)와 cimetidine (N<sup>+</sup> [(5-methyl-1H-imidazole-4-yl) methyl] thio] ethyl] guanidine, Italfarmaco S.P.A., Milano, Italy)을 使用하였다.

Cimetidine은 Dulbecco phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.2)으로 稀釋하여 마우스當 10, 50, 250, 1250 및 6250 $\mu$ g 濃度の 各 cimetidine溶液 0.2ml을 每日 午前 10시부터 12時 사이에 1回 腹腔內에 SRBC로 免疫하기前 14日間 投與하였다. 對照群에는 cimetidine 代身 PBS를 0.2ml投與하였다. 各群에 使用한 마우스는 5~8마리이었다. 히스타민은 PBS에 稀釋하여 여러가지 濃度(10<sup>-1</sup>, 10<sup>-2</sup> 또는 10<sup>-5</sup>M)를 SRBC로 惹起注射할때 同時에 마우스의 足趾에 注射하였다.

### 抗原

SRBC를 使用하였다. SRBC는 雌性緬羊(메리노種, 1年生, 濠洲産)의 輕靜脈으로부터 heparin을 加한 注射器로 採血한 後 同量의 Alsever氏液(pH 6.1)을 加하여 4°C에 保管하면서 1週日 以內에 使用하였다. 保管中인 SRBC를 使用할때는 使用直前에 PBS로 3回 遠心洗滌하여 必要한 濃度로 PBS에 浮遊하여 使用하였다.

### 足趾腫脹檢査

Arthus 反應과 DTH를 測定하기 爲하여 河等<sup>20,21)</sup>이 記述한 方法에 準하여 實施하였다. 簡記하면 SRBC浮遊液(5 $\times$ 10<sup>6</sup>, 5 $\times$ 10<sup>7</sup> 또는 5 $\times$ 10<sup>8</sup> 細胞/ml) 0.2ml을 實驗動物 腹腔에 注射하여 免疫하고 4日 後에 各實驗動物의 左則後肢足趾內에 20 $\times$ 10<sup>8</sup> SRBC/ml 濃度の 浮遊液 0.05ml을 惹起注射하였으며 3時間 後에 Arthus 反應을, 24時間 및 48時間 後에 DTH를 惹起注射하기 前과 後의 腫脹程度를 micrometer caliper (Matheson Scientific Co., Chicago, Illinois)로 測定하여 그 差異를 1/10mm 單位로 表示하였다.

### SRBC 凝集素價測定

足趾腫脹檢査를 實施한 直後 各實驗動物의 眼窩靜脈叢으로부터 pasture pipette을 利用하여 採血하고 血清을 分離하여 河等<sup>20,21)</sup>이 記述한 方法에 準하여 凝集素價를 測定하였다. 簡記하면 microtitration tray (Limbro Chemical Co., Inc., New Haven, Connecticut)의 各 well에 56°C에서 30分間 非働化시켜 PBS로 2培 系列稀釋한 血清 0.025 ml와 PBS에 浮遊한 0.5% SRBC 浮遊液 0.025 ml를 잘 混合하여 37°C에 1時間 放置 後 4°C에 約 18時間 保管하여 凝集을 일으킨 最高 稀釋度를 그 抗體價로 判讀하였다.

## 實驗成績

### Cimetidine이 Arthus 및 DTH에 미치는影響

內因性 히스타민이 免疫反應에 關與하는 지를 確認하기 爲하여 그리고 dose-response 關係를 알아보기 爲하여 여러가지 濃度 卽, 10, 50, 250, 1250 및 6250  $\mu\text{g}$ 의 cimetidine을 每日 14日間 實驗動物에 投與하고  $10^8$  SRBC로 感作시킨 4日 後에  $10^8$  SRBC로 惹起注射하고 그 後 3時間 및 24時間에 Arthus 反應과 DTH를 各各 測定하였던 바 第1圖에서 보는 바와 같이 Arthus 反應은 cimetidine 投與群과 對照群에 有意한 差가 없었을 뿐만 아니라 또한 cimetidine의 各濃度를 投與한 實驗群間에도 有意한 差異가 없었다. 그러나 足腫脹反應으로 測定한 DTH는 對照群에 比하여 各濃度의 cimetidine 投與群에 있어서 增加하였으며 특히 250 $\mu\text{g}$  濃度의 cimetidine을 投與한 群의 DTH 增加는 顯著하였다. 따라서 위와같은 本實驗結果를 通해서 內因性히스타민이 마우스의 體內에서 細胞性 免疫反應 調節에 關與하고 있음을 알 수 있었다. 다음에 實施한 實驗에 있어서는 DTH를 顯著하게 增加시키는 250 $\mu\text{g}$  濃度의 cimetidine을 使用하였다.

### Cimetidine이 SRBC에 對한 凝集抗體產生에 미치는影響

第2圖에서 보는 바와 같이 各濃度의 cimetidine을 每日 14日間 投與하고 SRBC( $10^8$ 細胞)로 免疫한 後 5日에 血清 抗體價를 測定하였던 바 cimetidine 投與群은 對照群에 比하여 抗體價에 있어서 有意한 差異가 없었다.

### 히스타민이 cimetidine 前處置 마우스의 Arthus 및 DTH에 미치는影響

마우스를 前記한 바와 같이 cimetidine을 每日 14日間 投與하여  $10^8$  SRBC로 免疫하고 4日 後에 SRBC를  $10^{-3}\text{M}$  또는  $10^{-5}\text{M}$  濃度의 히스타민을 包含시킨 PBS에 浮遊하여 左則後肢足趾에 惹起注射하였으며 惹起注射한 3時間, 24時間 및 48時間 後에 皮膚反應을 測定하였다. 그 結果 第3圖에서 보는바와 같이 3時間 皮膚反應은 各群間에 差異가 없었으나 cimetidine을 前處置한 마우스群은 PBS만 投與한 對照群에 比하여 24時間 및 48時間 DTH는 顯著히 增加되었으며, cimetidine 前處置 마우스에 히스타민을 投與하였을 때는 cimetidine 投與에 依한 DTH 增加는 逆轉되었고 특히 그 程度는 高濃度의 히스타민( $10^{-3}\text{M}$ )을 投與하였

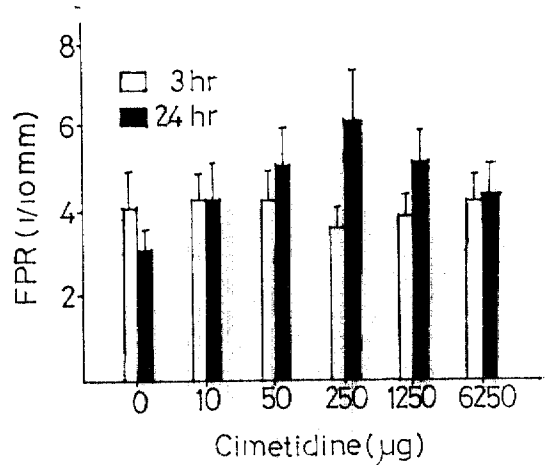


Fig. 1 Effect of cimetidine on footpad swelling reaction (FPR) of mice at 3hr (Arthus reaction) and 24 hr (DTH) after challenge. Mice were sensitized intraperitoneally with SRBC ( $10^8$  cells) and challenged 4 days later with SRBC ( $10^8$  cells). Mice were pretreated daily with varying doses of cimetidine for 14 days before sensitization. The control group received PBS. Each bar represents mean  $\pm$  S.D. from 8 mice.

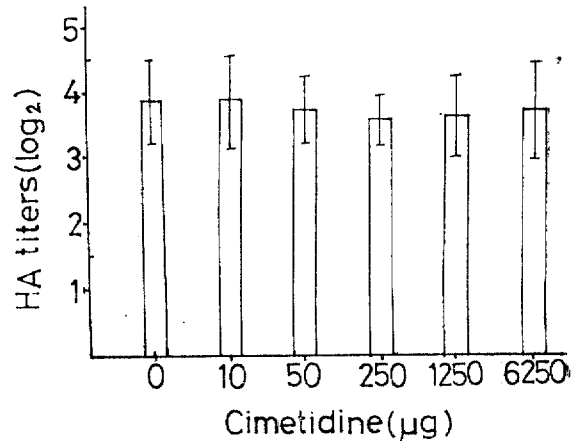


Fig. 2. Effect of cimetidine on serum hemagglutinin (HA) titers to SRBC. Mice were sensitized intraperitoneally with SRBC ( $10^8$  cells) and received booster injection 4 days later. Mice were pretreated daily with varying doses of cimetidine for 14 days before sensitization. The control group received PBS. Antibody titers assayed at 5 days after sensitization are expressed as mean  $\pm$  S.D. from 5 to 8 mice.

을 때 顯著하였다. 그러나 PBS로 前處置하고 히스타민을 投與하였을 때는 DTH 反應에 差異가 없었다.

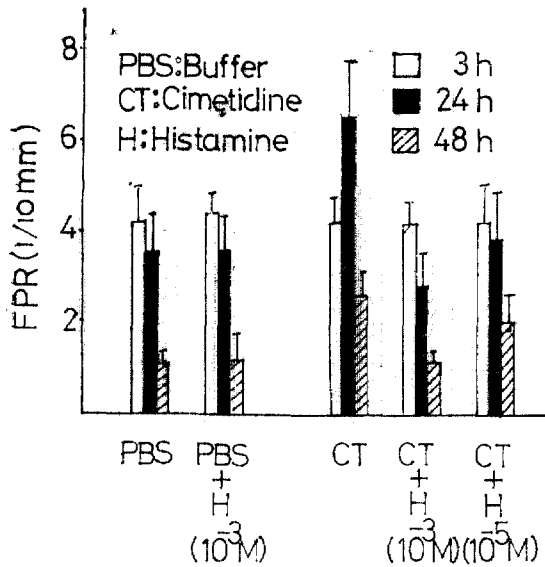


Fig. 3. Effect of histamine on footpad swelling reaction (FPR) at 3 hr, 24 hr and 48 hr in mice pretreated with cimetidine. Mice were sensitized intraperitoneally with SRBC ( $10^8$  cells) and challenged 4 days thereafter. Mice were pretreated intraperitoneally with cimetidine (daily dose  $250\mu\text{g}/\text{mouse}$ ) for 14 days before sensitization. At the time of challenge, histamine ( $10^{-3}$  M or  $10^{-5}$  M) was injected in combination of SRBC into footpad. Each bar represents mean  $\pm$  S.D. from 5 to 8 mice.

#### 히스타민 단독투여 및 면역량이 DTH에 미치는 영향

외원성히스타민이 DTH에 미치는 영향과抗原량이 히스타민 효과에 미치는 영향을 알아보고자 여러濃度の SRBC( $10^6$ ,  $10^7$ ,  $10^8$ 細胞)로 마우스를 免疫하고 4日 後에  $10^8$  SRBC로 惹起注射하였으며, 惹起注射할 때 여러가지濃度の 히스타민( $10^{-1}$ M,  $10^{-3}$ M 및  $10^{-5}$ M)을 마우스 足蹠에 注射하여 24時間 後에 DTH를 測定하였던 바 第4圖에서 보는바와 같이  $10^8$  SRBC로 免疫하였을 때는 히스타민 投與群의 DTH는 對照群에 비해 差異가 없었으나  $10^6$  SRBC 및  $10^7$  SRBC로 免疫하였을 때는 히스타민을 注射한 마우스群의 DTH는 對照群에 比하여 抑制되었으며, 그 抑制程度는 히스타민 濃度가 높을수록 顯著하였다.

#### 考 按

本 實驗에서 H<sub>2</sub> 受容體遮斷劑인 cimetidine으로 마우스를 前處置하였을 때 SRBC에 對한 DTH가 顯著

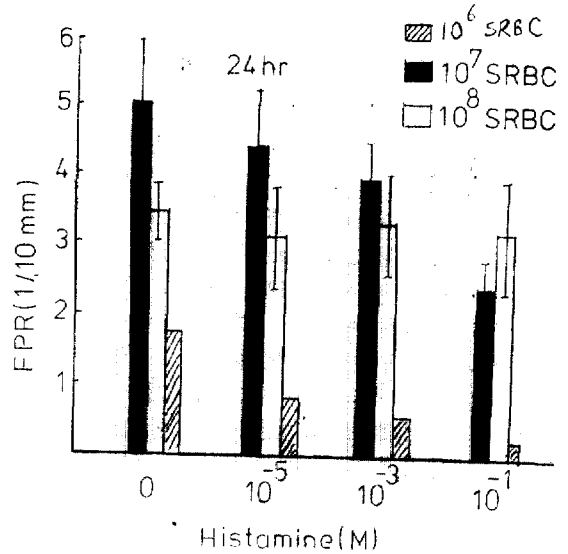


Fig. 4. Effect of histamine on footpad swelling reaction (FPR) at 24 hr after challenge. Mice were sensitized intraperitoneally with varying concentrations ( $10^6$ ,  $10^7$  and  $10^8$  cells), and challenged with SRBC suspension. Histamine in varying concentrations was added in SRBC suspension at the time of challenge.

히 增加하고 cimetidine前處置 마우스를 SRBC로 免疫한 後 惹起注射와 同時에 히스타민( $10^{-3}$  또는  $10^{-5}$  M)를 足蹠에 投與하였을 때 cimetidine 前處置에 依한 DTH의 增加를 抑制하였는데 이와같은 結果는 內因性 히스타민이 마우스의 免疫反應을 調節하고 있음을 間接的으로 立證하는 成績이라고 思料되었으며 十二指腸 潰瘍患者에 cimetidine을 投與하였을 때 candida, trichophyton, streptokinase 및 streptodornase 등 4種의 抗原에 對한 DTH가 有意하게 增加되었다는 Avella 等<sup>18)</sup>의 報告, cimetidine을 마우스에 投與하였을 때 DTH가 增加되었다는 高<sup>21)</sup>의 報告, 慢性皮膚粘模 candidiasis 患者에게 cimetidine을 投與하였을 때 細胞性 免疫反應이 亢進되었다는 Jorizzo 等<sup>19)</sup>의 報告 및 好鹽 基球 및 肥胖細胞가 DTH에 密接히 關與한다는 Dvorak<sup>23)</sup>의 成績과 DTH가 cimetidine에 依해서 增加한다는 點에서 一致하였다. 또한 圓型脫手症患者를 DNCB로 治療할 때 생기는 acquired tolerance를, cimetidine을 投與하여 細胞性免疫反應을 回復시킬 것으로 逆轉시킬 수 있었다는 Daman 等<sup>24)</sup> 및 Breuillard 等<sup>25)</sup>의 成績과도 一致한다고 思料되었으며, 上記한바와 같이 細胞性 免疫反應을 增加시키려는 目的으로 臨床的으로 cimetidine을 實際 使用하고 있는 바 本 實

驗結果는 그 使用의 科學的인 妥當性을 뒷받침해주는 結果라고 思料되었다.

本 實驗에서 마우스를 SRBC로 免疫하고 惹起注射과 同時에 各種濃度の 히스타민 ( $10^{-1}$  M,  $10^{-3}$  M 및  $10^{-5}$  M)를 足蹠에 注射하였을 때, 特別히 低濃度の 抗原 ( $10^6$  및  $10^7$  SRBC)로 免疫하였을 때 投與量-依存性 類型으로 SRBC에 對한 DTH가 減少된 結果를 觀察할 수 있었는데 (第 4 圖), 이와같은 結果를 通하여 外因性 히스타민이 免疫反應을 抑制함을 確認할 수 있었으며, 물모트를 使用하여  $10^{-3}$  M— $10^{-5}$  M 濃度の 히스타민이 orthochlorobenzoyl-bovine gamma globulin (OCB-BG)에 對한 DTH 및 OCB-BG로 誘導한 MIF產出을 抑制하고, 特別히 그 抑制程度는 低濃度の OCB-BG를 投與하였을 때 더욱 顯著하였다는 Rocklin<sup>15)</sup>의 報告와 一致하였다. Rocklin 等<sup>10)</sup>은 正常 또는 免疫물모트의 淋巴球를 히스타민을 加하여 培養하던 培養上層液에 抗原(OCB-BG)에 對한 增殖反應을 抑制하는 分子量이 23,000—40,000이 되는 soluble factor가 產生됨을 究明하고 이 因子를 histamine-induced suppressor factor (HSF)라고 命名하였으며, HSF 產生은  $H_2$  受容體遮斷劑(burimamid)에 依해서는 遮斷되나  $H_1$  受容體遮斷劑(chlorpheniramine)에 依해서는 遮斷되지 않았으며, HSF를 產生하는 細胞는 淋巴球라고 報告하였으며, 그 後 Rocklin 等<sup>11)</sup>은  $H_2$  受容體를 가지고 있는 suppressor T cell이 히스타민에 反應하여 HSF를 產出하며, 그러한 細胞들은 正常動物의 淋巴節, 脾細胞 그리고 OCB-BG로 免疫한 動物의 모든 淋巴系 細胞에서 檢索되었다고 報告하였다. 또한 그들은 히스타민 以外의 allergic mediators 即 serotonin, SRS-A, eosinophile chemotactic factor, prostaglandin 등은 HSF를 產生 誘導하지 않았으며, 뿐만 아니라 isoproterenol 과 퀴레타 毒藥과 같은 細胞內 cAMP 濃度를 上昇시키는 物質은 HSF를 產生치 않았다고 報告하였으며 히스타민이 血淋巴球의 phytohemagglutinin(PHA) 刺戟에 對한 增殖을 抑制하고 正常 淋巴球를 히스타민 存在下에 培養하면 cAMP의 細胞濃도가 急速히 增加하였다는 Wang 等<sup>26)</sup>의 報告와는 달리 dibutylic cAMP 自體도 HSF를 產生치 않았다고 報告하였다.

히스타민에 依한 細胞免疫反應의 調節機轉은 本 實驗만으로는 確實치 않으나 DTH에 recruit된 好鹽基球와 肥胖細胞를 抗原이 刺戟하여 遊離된 히스타민이나 또는 淋巴球에서 遊離된 1種의 lymphokine인 所謂 "histamine releasing factor"(文獻 11 參照)의 作用을 받은 好鹽基球 또는 肥胖細胞에 依해서 히스타민이 遊離되고, 遊離된 히스타민이  $H_2$  受容體를 가지고 있는

suppressor T cell을 generation시키고 이 suppressor T cell 自體의 機能 또는 이 抑制細胞가 產生하는 HSF에 依해서 effector cell을 shut off 함으로써 DTH가 抑制되리라고 推論할 수 있었으며, 本 實驗에서 外因性 히스타민을 SRBC로 惹起注射할 때 同時에 投與할 때 DTH가 減少된 結果(第 4 表)는 外因性 히스타민이  $H_2$  受容體를 直接刺戟하여 suppressor T cell을 活性化시키거나 또는 이 細胞들이 HSF를 產出하여 나타난 結果일 것이라고 思料되었다.

Keder 等<sup>27)</sup>은 histamine-rabbit serum albumin (RSA) conjugate로 coating한 SRBC와 이루는 rosette 形成手技를 利用하여 histamine receptor-bearing leukocyte (HRL)를 調査하고 正常成熟마우스의 HRL의 頻度는 胸腺에서 約 10%, 腹腔滲出細胞에서 7%, 脾臟에서 35%, 骨髓에서 25% 및 血液에서 25%, 淋巴節에서 20%이었다고 報告하였으며, Saxon 等<sup>28)</sup>도 histamine-rosette assay를 利用하여 實驗하고 사람의 末梢血液淋巴節의 21%가, 末梢 血液 T 淋巴球의 10%가 histamine-rosette를 形成하였다고 報告하였다. Shearer 等<sup>14)</sup>은 正常마우스의 脾細胞로부터 HRL을 除去한 後 syngenic, irradiated host에 adoptive transfer하면 SRBC에 對한 抗體가 增加되었다고 報告한 바 있다. 著者의 本 實驗에서는 上記한 Shearer 等의 結果와는 달리 cimetidine을 마우스에 投與하여 SRBC에 對한 抗體價를 測定하였던 바 DTH는 增加함에도 不拘하고 抗體價에는 別變化가 없었는데 (第 2 圖) hyper IgM을 同伴한 dysgamma globulinemia患者는 히스타민의 作用을 받을 만한 細胞가 存在치 않고, Wiskott-Aldrich syndroma과 같은 細胞免疫缺損患者, atopic dermatitis, 細胞性免疫의 低下와 hyper IgM을 同伴한 알러지患者에서처럼 細胞缺乏과 IgE의 過產生에 히스타민이 關與할 수 있다는 報告(文獻 13 參照)는 免疫反應에 히스타민의 役割을 充分히 評價하면, 호르몬이 關與하는 여러가지 많은 臨床의 狀況(clinical situation)을 理解할 수 있을것이라고 思料되었다.

臨床에서 많은 疾患의 治療에 細胞免疫과 淋巴球의 增殖을 抑制하는 corticosteroid를 比較的 廣範圍하게 使用되고 있는 바 Wang 等<sup>26)</sup>은 corticosteroid와 histamine이 相加的類型으로 人血 淋巴球의 PHA에 對한 反應을 抑制하며, 히스타민은 細胞內 cAMP를 急速히 增加시키지 않으며, 이와같은 結果는 히스타민과 corticosteroid가 서로 다른 機轉에 依해서 獨立的으로 作用함을 示唆한다고 報告하였다. Shaff 等<sup>29)</sup>은 成人의 血管內에는 總 110—280  $\mu$ g의 히스타민이 있다고 報

告하였으며 Saavedra-Delgado 等<sup>20)</sup>은 循環好鹽基球로부터 유리되는 mediator로 因해서 發生하는 “radiographic contrast media reaction”을 prednisone 50mg을 6時間 間隔으로 3回 投與하였더니 히스타민의 總血液量과 循環好鹽基球를 비롯한 其他 白血球數가 減少되고 radiographic contrast media를 投與하기前에 最終回 prednisone을 投與하면 그로 因한 副作用을 豫防할 수 있다고 報告하였다. H<sub>2</sub>拮抗劑에 依한 治療는 慢成皮膚粘膜炎 candidiasis, 癩癩性 癩, 또는 數種의 腫瘍患者의 細胞性免疫을 亢進하여 宿主에 이로운것이나 他方으로는 DTH를 增加시키고 히스타민에 依한 negative feedback loop를 干涉하여 疾病을 惡化시킬 수 있을 것이며 即時型 過敏反應은 DTH에 基因한 炎症의 程度를 negative feedback mechanism에 依해서 規制하는 機能을 가지며 實際적으로 即時型 過敏反應 皮膚檢査部位에서 遊離되는 히스타민은 DTH 皮膚反應을 抑制할 수 있으리라 思料되었다.

### 要 約

最近 히스타민이 免疫反應을 調節함이 究明되고 있으나 生體內 實驗 特히 마우스에서의 研究報告를 稀少하다.

本 實驗에서는 histamine-2-receptor antagonist(H<sub>2</sub>遮斷劑)인 cimetidine과 히스타민이 마우스의 緬羊赤血球(SRBC)에 對한 免疫反應에 미치는 影響을 實驗하였다.

마우스를 每日 14日間 여러가지 濃度の cimetidine으로 前處理하고 여러가지 濃度の SRBC(10<sup>6</sup>, 10<sup>7</sup> 및 10<sup>8</sup> 細胞)로 免疫하고 4日 後에 마우스 足趾에 SRBC로 惹起注射하여 Arthus反應과 遲延性過敏反應(DTH)를 足趾腫脹反應으로 測定하였으며, 體液性免疫反應은 赤血球凝集素價를 測定하였다. 數種 濃度(10<sup>-1</sup> M, 10<sup>-3</sup> M, 및 10<sup>-5</sup> M)의 히스타민을 惹起注射과 同時에 注射하여 24時間—DTH를 測定하여 히스타민 效果를 評價하였다.

Cimetidine은 DTH를 亢進시켰으며 그 亢進은 250 μg의 cimetidine을 投與하였을 때 顯著하였다. 그러나 Arthus反應과 血清抗體價는 cimetidine 前處理 群과 對照群間에 有意한 差異가 없었다.

히스타민은 SRBC에 對한 DTH를 投與量—依存性 類型으로 抑制하였으며 그 抑制는 低濃度の 抗原量(10<sup>6</sup> 및 10<sup>7</sup> SRBC)일때 더 顯著하였다. 그러나 外因性 히스타민은 10<sup>8</sup> SRBC로 免疫하였을 때는 DTH를 減少시키지 않았다.

以上の 本 實驗結果는 cimetidine이 細胞性 免疫反應을 亢進시키나 體液性 免疫反應은 增加시키지 않으며 內因性 및 外因性 히스타민 即時型過敏反應뿐만 아니라 細胞性 免疫反應 調節에 關與함을 強力히 示唆하는 證據라고 思料되었다.

### REFERENCES

- 1) Möller, G.M. (ed): *Suppressor T-lymphocytes*, *Trans. Rev.* 26 : 1, 1975.
- 2) 河大有: *Suppressor T-lymphocytes*, 녹십자의보. 5 : 214, 1976.
- 3) Melmon, K.I., Bourne, H.R., Weinstein, J., and Sela, M.: *Receptors for histamine can be detected on the surface of selected leukocytes*, *Science*, 177 : 707, 1972.
- 4) Bourne, H.R., Lichtenstein, L.M., Melmon, K. L., Henny, C.S., Weinstein, Y., and Shearer, G.M.: *Modulation of inflammation and immunity by cyclic AMP. Receptors for vasoactive hormones and mediator of inflammation regulated many leukocyte functions*, *Science*. 184 : 1974.
- 5) Plaut, M., Lichtenstein, L.M., Gillespie, E., and Henny, C.S.: *Studies on the mechanism of lymphocyte-mediated cytolysis, IV. Specificity of the histamine receptors on effector T cells*, *J. Immunol.* 111 : 389, 1973.
- 6) Roszkowski, W., and Plaut, M.: *Selective display of histamine receptors on lymphocytes*. *Science.*, 195 : 683, 1977.
- 7) Henny, C.S., Bourne, H.R., and Lichtenstein, L.M.: *The role of cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate in the specific cytolytic activity of lymphocytes*. *J. Immunol.* 108 : 1526, 1972.
- 8) Plaut, M., Lichtenstein, L., and Henny, C.S.: *Properties of a subpopulation of T cells bearing histamine receptors*, *J. Clin. Inv.*, 55 : 856, 1975.
- 9) Ballett, J.J., and Merler, E.: *The separation and reactivity in vitro of a subpopulation of human lymphocytes which bind histamine. Correlation of histamine reactivity with cellular maturation*. *Cell. Immunol.* 24 : 250, 1976.

- 10) Rocklin, R.E.: *Histamine induced suppressor factor (HSF): Effect on migration inhibitory factor (MIF) production and proliferation.* *J. Immunol.* 118 : 1734, 1977.
- 11) Rocklin, R.E., Greineder, D.K., and Melmon, K.L.: *Histamine induced suppressor factor (HSF): Further studies on the nature of the stimulation and the cell which produces it.* *Cell. Immunol.* 44 : 404, 1979.
- 12) Ogden, B.E., and Hill, H.R.: *Histamine regulates lymphocyte mitogenic responses through activation of specific H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> histamine receptors.* *Immunology.* 41 : 107, 1980.
- 13) Hebert, J., Beaudoin, R., Aubin, M., and Fontaine, M.: *The regulatory effect of histamine on the immune responses: Characterization of the cell involved.* *Cell Immunol.* 54 : 49, 19-80.
- 14) Shearer, G.M., Melmon, K.L., Weinstein, Y., and Sela, M.: *Regulation of antibody response by cell expressing histamine receptors.* *J. Exp. Med.*, 136 : 1302, 1972.
- 15) Rocklin, R.E.: *Modulation of cellular-immune responses in vivo and in vitro by histamine receptor-bearing lymphocytes.* 57 : 1051, 1976.
- 16) Weissman, G., Zurier, R.B., and Hoffstein, S.: *Leukocytes as secretory organs of inflammation: Control by cyclic nucleotides and autonomic agonists.* In *Cyclic Nucleotides, Immune Response and Tumor Growth.* Edited by W. Braun, C. Parker, and L.M. Lichenstein. Academic Press Inc., New York. p. 176, 1974.
- 17) Ash, A.S.F., Schild, H.O.: *Receptors mediating some action of histamine.* *Brit. J. Pharmacol.* 27 : 427, 1966.
- 18) Avella, J., Binder, H.J., Madson, J.E. and Askenase, P.W.: *Effect of histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist on delayed hypersensitivity.* *Lancet.* 1 : 624, 1978.
- 19) Jorizzo, J.L., Sams, W.M., Jegasothy, B.V. and Olansky, A.J.: *Cimetidine as an immunomodulator: Chronic mucocutaneous candidiasis as a model.* *Ann. Int. Med.* 92 : 192, 1980.
- 20) 河大有, 鄭憲鐸: 3-methylcholanthrene에 의하여誘度된 腫瘍마우스의 緬羊赤血球에 對한 免疫反應 大韓免疫學會誌, 1 : 35, 1979.
- 21) 河大有, 鄭憲鐸: Prostaglandin F<sub>2α</sub> 에 의한 3-Methylcholanthrene의 發癌能의 促進, 大韓醫學協會誌, 23 : 785, 1980.
- 22) 高在起: 抗潰瘍劑의 一種인 Cimetidine에 mouse의 緬羊赤血球에 對한 免疫反應에 미치는 影響: 碩士學位論文.
- 23) Dvorak, H.F.: *Cutaneous basophile hypersensitivity.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 58 : 229, 1976.
- 24) Daman, A. and Rosenber, E.W.: *Acquired tolerance to dinitrochlorobenzene reversed by cimetidine.* *Lancet.* 1 : 1087, 1977.
- 25) Breuillard, F. and Szapiro, E.: *Cimetidine in acquired tolerance to dinitrochlorobenzene.* *Lancet.* 1 : 172, 1978.
- 26) Wang, S.R., and Zweiman, B.: *Inhibitory effects of corticosteroids and histamine on human lymphocytes.* *J Allergy. Clin. Immunol.* 67 : 39, 1981.
- 27) Kedar, E. and Bonavide, B.: *Histamine receptor-bearing leukocytes (HRL). 1. Detection of histamine-receptor bearing cells by rosette formation with histamine-coated erythrocytes.* *J. Immunol.* 113 : 1544, 1974.
- 28) Sayon, A., Morledge, V.D. and Bonavida, B.: *Histamine receptor leukocytes (HRL). Organ and lymphoid subpopulation distribution in man.* *Clin. Exp. Immunol.* 28 : 394, 1977.
- 29) Shaff, R.E. and Beaven, M.H.: *Increased sensitivity of the enzymatic isotopic assay of histamine: Measurement of histamine in plasma and serum.* *Ann. Biochem.* 94 : 425, 1979.
- 30) Saavedra-Delgado, A.M., Mathews, K.P., Pan, P.M., Kay, D.R., and Mulenberg, M.L.: *Dose-response studies of the suppression of whole blood histamine and basophil counts by prednisone.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 66 : 464, 1980.