

アレルギーにおける heparin の役割に関する研究

第 1 編

即時型アレルギー反応における heparin の作用機序に関する研究

岡山大学医学部第2内科（指導：木村郁郎教授）

小 野 波 津 子

（昭和62年1月9日受稿）

key words : heparin, reagin 様抗体
皮内反応, 化学伝達物質
肥満細胞

緒 言

生体に何らかの有害な外的因子が加わった時、生体は、その有害因子を排除しようとして、一連の防御反応を起こす。起こされた反応が生体にとって有利な場合を免疫と言い、不利な場合をアレルギーと表現し区別して来た。しかし、両反応の原理は、どちらも同じ防御反応であり、一連の密接な生体反応の一局面であることを理解する必要があろう。

Gell & Coombs¹⁾のいわゆるI型アレルギー反応は、近年の免疫学ならびにアレルギー学の進歩によって、その機構が急速に解明されつつある。すなわちI型アレルギー反応を担う reagin 様抗体が、血清 IgE 抗体に属し²⁾、またその標的細胞が、胞体内に metachromasia を呈する顆粒を、多量に保持する、末梢血好塩基球ならびに組織肥満細胞であること³⁾が明確に証明され、抗原抗体反応がこの標的細胞表面で起こされると、これらの細胞から、顆粒中に含まれる histamine その他の種々の chemical mediator が放出され、これら chemical mediator の薬理作用により、アレルギー反応が惹起されることが確かめられた⁴⁾。さらに好塩基球は、恐らく末梢血より反応局所へ遊走し、I型のみならず、III型、IV型アレルギー反応の場にも出現するこ

とが報告されている⁵⁾。また組織肥満細胞は、種々臓器の末梢血管周囲に、あたかもバリケードの如くに並んで存在して居り、しかも外界に接している臓器、すなわち肺、消化管、皮膚に多いと言われ、両細胞のアレルギー反応への関与の仕方の相違が注目されている。

一方、1916年に発見された heparin の研究から、heparin は、生体内ではその大部分が末梢血好塩基球ならびに、肥満細胞によって合成され、それら細胞中の metachromasia 顆粒中に貯えられ、その metachromasia を示すのは、実は heparin であることが確認されている⁶⁾。そしてアレルギー反応を惹起する好塩基球や肥満細胞中に、抗凝固剤としては、第一に挙げなければならない heparin が、何故多量に含まれているかという疑問がある。またこれまでに、肥満細胞の脱顆粒によって、histamine と heparin は、一定の割合で分泌されることが報告されている。うち histamine は前述の如く chemical mediator として、その後起こって来る局所反応を mediate するといわれている。しかし heparin については、抗炎症、抗アレルギー反応的に働くとする示唆はあるが、明確な説明はなされていない現状である。この疑問を解く糸口として、本編では、種々の動物実験で、主にI型アレルギー反応に対する heparin の影響に

ついて研究を行なった。すなわち種々の chemical mediator による動物の皮膚反応や、気管支反応に対する heparin の影響を検討し、同時に感作血清による passive cutaneous anaphylaxis (PCA), 受動感作腸間膜肥満細胞の脱顆粒などに対する heparin の影響について検討を加えた。

対象ならびに実験方法

実験動物として、体重 100~200 g の wister 系ラット、体重 200~300 g のモルモット、およびマウスを使用した。

種々の chemical mediator および histamine releasor の皮膚反応に対する heparin の効果については、ラットの背部を剃毛し、結晶 heparin 1000 単位を生食 1 ml に溶解し、ebans blue 10 mg を加えて、ラット尾静脈より静注し、直後に種々の濃度の chemical mediator および histamine releasor の 0.05 ml を、ラット背部に皮内注射し、30分後に動物を屠殺し、背部皮膚を剝離し、皮膚内面から青色斑の大きさを測定し、反応の強さを観察した。すなわち青色斑の縦径と横径を測定し、その平均値を求めて比較した。

histamine および acetylcholine 吸入による気管支攣縮反応の実験では、モルモットを、内部が観察可能なプラスチックケースに入れ、1 mg/ml の histamine、および 7.5 mg/ml acetylcholine を、ultrasonic nebulizer にて霧状にし、ケース中に導いて吸入させた。そして、histamine、acetylcholine の吸入開始より卒倒するまでの時間を測定し比較した。heparin の抑制効果については、これら chemical mediator 吸入30分前に、heparin 30000 単位 (3000 単位/ml) の ultrasonic nebulizer による吸入、あるいは、heparin 10000 単位 (5000 単位/ml) の腹腔内投与により検討した。

次に抗原抗体反応の場における heparin の作用を検討するために、まず感作血清を作成した。感作血清の作成は、Mota⁷⁾の方法に従い、まず reagin 様抗体は、ラットに egg albumin 10 mg を筋注し、同時に百日咳ワクチン 1 ml (細菌数 16×10^8 /ml) を腹腔内投与することにより感作

した。注射後12日目に感作血清 (A) を採取した。

沈降抗体の作成は、ラットに egg albumin 10 mg を complete freund's adjuvant 1 ml に溶解し筋注することにより感作し、注射後12日目に感作血清 (B) を採取した。

この二種の感作血清を、DEAE-cellulose による column chromatography により、step wise elusion を行い抽出し、図1に示す如く分離帯を得た (図1)。

この分離帯に含まれる抗体の免疫学的特徴をラット PCA によって検討した。すなわち、reagin 様抗体による PCA は、各分離帯の 0.1 ml をラット背部に皮内注射し、72時間後に、および1週間後に egg albumin 10mg と ebans-blue 10 mg を混合溶液 1 ml として、尾静脈より静注し、30分後に屠殺し、十分放血した後、皮膚を剝離して、色素斑を測定した。色素斑の全く出現していないものを (-)、色素斑が 5 mm 以下のものを (±)、色素斑が 5 mm 以上のものを (+) として判定した。沈降抗体による PCA は、ラット背部に、感作血清の各分離帯の 0.1 ml を皮内注射し、4時間後に egg albumin 10 mg と ebans blue 10 mg を混合溶液 1 ml として、尾静脈より静注し、30分後に屠殺し、色素斑の出現の有無および大きさから、reagin 様抗体の場合と同様に判定した。その結果は、表1のごとく、egg albumin と百日咳ワクチンによる感作血清 (A) の fraction 1 には、reagin 様抗体と沈降抗体が含まれており、また egg albumin と complete freund's adjuvant による感作血清 (B) の fraction 1 には、沈降抗体のみで reagin 様抗体は含まれていないことが判明した (表1)。それぞれの抗体の血清中力価の測定は、reagin 様抗体では、ラット皮膚を用いた PCA titer により、また沈降抗体では、Stavitsky ら⁸⁾に準じた hemagglutination titer により測定した。上記抗体作成法を用いた場合、reagin 様抗体は、最高 PCA titer 128倍、沈降抗体は、最高 hemagglutination titer 1024倍を示した。

この両抗体を用いて、ラットで PCA を行い、これに対する heparin の抑制効果について検討した。すなわち、reagin 様抗体を含む抗血清 (A) の fraction 1 を生理食塩液にて倍数稀釈し、

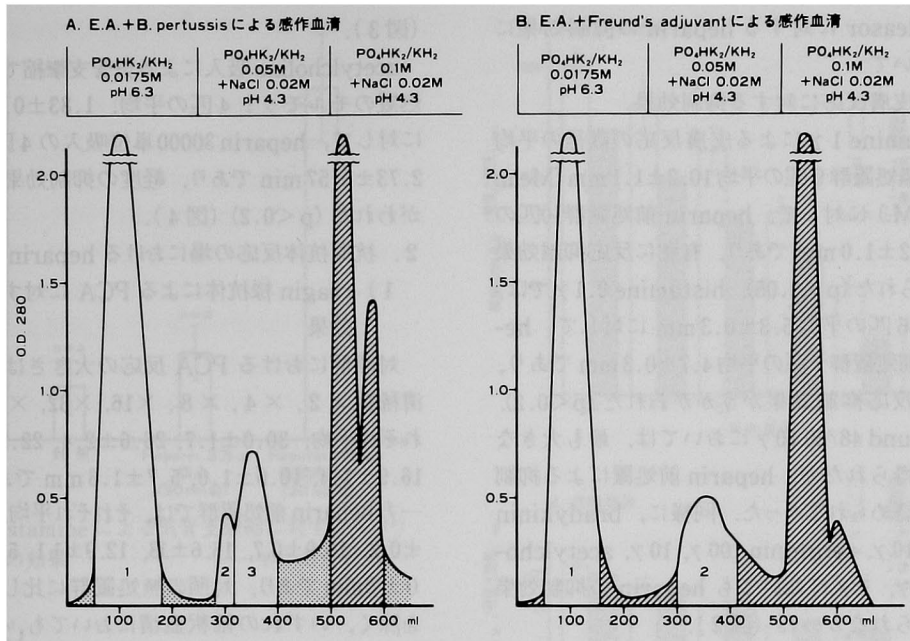


図1 ラット感作血清の Column chromatography

表1 ラット感作血清中の抗体の特性

| Fraction | A E.A.+B. pertussis による感作血清 | | | B E.A.+F. adjuvant による感作血清 | |
|-----------------|-----------------------------------|---|---|----------------------------------|---|
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 |
| Reagin様 皮膚反応 | 72h. | + | + | - | - |
| | 1w. | + | + | - | - |
| 沈降抗体型 皮膚反応 | + | + | + | + | + |

6段階(2倍から64倍)とし、それぞれの0.1 mlを、ラット4匹ずつに皮内注射し、72時間後に前記と同じ惹起注射を行い、30分後に屠殺し皮膚内面より青色斑の縦径と横径を測定し、両径の平均値を比較することによって、反応の大きさを観察した。heparin 前処置は、惹起注射の20分前に、heparin 1 ml (1000単位/ml)を尾静脈より静注することにより行なった。

沈降抗体によるPCAに対するheparinの作用については、沈降抗体を含む抗血清(B)のfraction 1を生理食塩液にて倍数稀釈し(1倍から32倍)、それぞれの0.1 mlをラット4匹ずつに皮内注射し、4時間後に惹起注射を行い、reagin様抗体における場合と同様に判定した。heparin 前処置も同様に、惹起注射前20分に行なった。

腸間膜肥満細胞脱顆粒現象に対する heparin

の効果は、Mota⁷⁾の方法に従い、ラットの腸間膜を小腸から切り離し、7 mm 四方ぐらいの小片に切断し、tyrode液で洗浄した後、reagin様抗体を含む抗血清(A)のfraction 1の3倍稀釈液中に浸し、3時間室温で受動感作を行った。この感作腸間膜片を抗原であるegg albuminを含むtyrode液(egg albumin 2.5mg/ml)に移し、60分間、37°Cでincubateした。とり出した小片は、10% formaldehyde溶液(toluidine-blue 0.1%, 酢酸0.1%を含む)で10分間固定および染色を行い、小片をスライドガラス上に載せて十分伸展させた後、200倍で鏡見し、1小片につき肥満細胞200個、計5小片の脱顆粒を呈する肥満細胞の割合を観察し、平均肥満細胞脱顆粒率とした。脱顆粒に影響を及ぼす薬剤として、heparin および, disodiumcromoglycate, prednisolone を、抗原を含むtyrode液中に、それぞれ40単位/ml, 50 γ /ml, 500 γ /mlの濃度で含むよう調整し、それぞれ5小片ずつをincubateし、脱顆粒率を比較した。推計処理はt検定を行なった。

実験成績

1. 種々の chemical mediator および histamine

releasor に対する heparin の抑制効果について

1) 皮膚反応に対する抑制効果

histamine 1 γ による皮膚反応の直径の平均値は、無処置群 9 匹の平均 10.2 ± 1.1 mm (Mean \pm S.E.M.) に対して、heparin 前処置群 10 匹の平均 8.2 ± 1.0 mm であり、有意に反応抑制効果が認められた ($p < 0.05$). histamine 0.1 γ では、無処置 6 匹の平均 5.3 ± 0.3 mm に対して、heparin 前処置群 7 匹の平均 4.7 ± 0.3 mm であり、軽度の反応抑制効果がうかがわれた ($p < 0.2$). compound 48/80 10 γ においては、最も大きな反応が得られたが、heparin 前処置による抑制効果は認められなかった。同様に、bradykinin 100 γ , 10 γ , serotonin 100 γ , 10 γ , acetylcholine 10 γ , 1 γ においても heparin の抑制効果は認められなかった (図 2)。

2) 気管支反応に対する抑制効果

histamine 吸入開始より気管支攣縮を惹起して卒倒するまでの時間は、無処置モルモット 4 匹の平均 8.92 ± 4.79 min に対して、heparin 30000 単位吸入の 4 匹は、 14.38 ± 4.58 min であり、軽度の抑制効果がうかがわれ ($p < 0.2$), heparin 10000 単位腹腔内投与の 3 匹は、 55.42 ± 8.83 min であり、heparin の抑制効果が認められた ($p < 0.01$)

(図 3)。

acetylcholine 吸入による気管支攣縮では、無処置のモルモット 4 匹の平均、 1.83 ± 0.30 min に対して、heparin 30000 単位吸入の 4 匹では、 2.73 ± 0.57 min であり、軽度の抑制効果がうかがわれた ($p < 0.2$) (図 4)。

2. 抗原抗体反応の場合における heparin の作用

1) reagin 様抗体による PCA に対する抑制効果

対照群における PCA 反応の大きさは、抗血清希釈 $\times 2, \times 4, \times 8, \times 16, \times 32, \times 64$ でそれぞれ平均、 $30.0 \pm 1.7, 26.6 \pm 2.4, 22.5 \pm 2.2, 16.9 \pm 1.4, 10.0 \pm 1.0, 5.7 \pm 1.6$ mm であった。一方 heparin 前処置群では、それぞれ平均、 $24.2 \pm 0.2, 19.9 \pm 0.7, 15.6 \pm 1.8, 12.9 \pm 1.1, 5.0 \pm 1.9, 0 \pm 0$ mm であり、対照の無処置群に比し、 $\times 32$ を除く、いずれの希釈血清においても、有意の抑制効果が認められた ($p < 0.02, p < 0.05, p < 0.05, p < 0.05, p < 0.1, p < 0.05$) (図 5-A)。

2) 沈降抗体による PCA に対する抑制効果

対照群における PCA 反応の大きさは、抗血清希釈 $\times 1, \times 2, \times 4, \times 8, \times 16, \times 32$ でそれぞれ平均 $10.8 \pm 1.8, 8.8 \pm 0.9, 7.1 \pm 0.2, 5.4 \pm 0.7, 4.0 \pm 0.4, 1.0 \pm 0.6$ mm であった。一方 heparin 前処置群では、それぞれ平均、 $10.0 \pm$

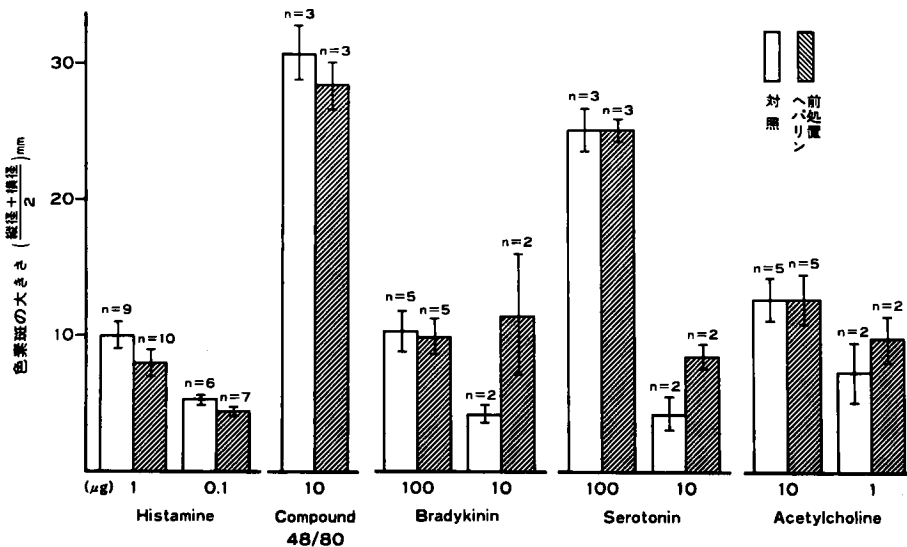


図 2 種々の Chemical mediator および Histamine releasor による皮膚反応に対するヘパリンの効果

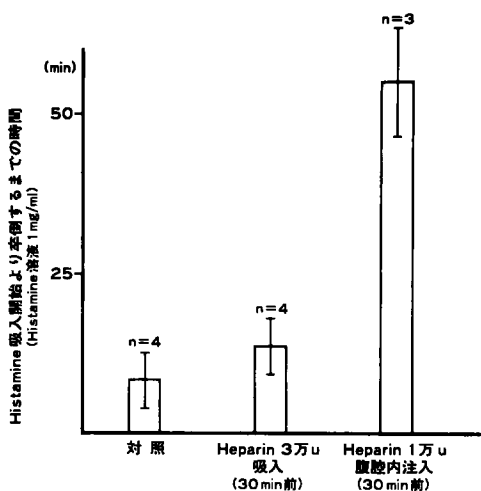


図3 Histamineによる気管支攣縮に対するヘパリンの効果

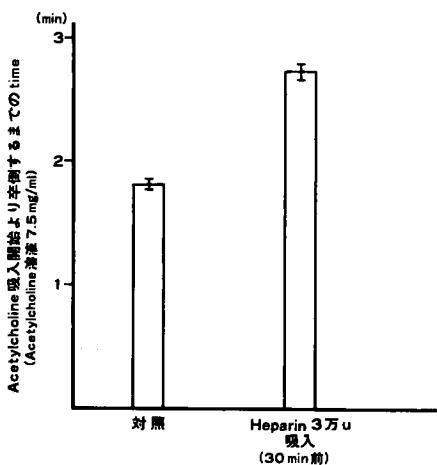


図4 Acetylcholineによる気管支攣縮に対するヘパリンの効果

0.7, 8.8 ± 1.0 , 7.5 ± 0 , 5.8 ± 0.9 , 4.8 ± 0.5 , 0 ± 0 mm であり, 両者間に有意差は認められなかった (図5-B).

3) 腸間膜肥満細胞脱顆粒に対する抑制効果
 対照群の肥満細胞脱顆粒率は, $14.9 \pm 7.5\%$ であり, 抗原添加群では, $67.3 \pm 5.4\%$ であった. これに対し, heparin 処置抗原添加群では, $42.4 \pm 15.6\%$ であり, 抗原抗体反応による肥満細胞脱顆粒に対する heparin の軽度の抑制効果がうかがわれた ($p < 0.1$). 一方, disodiumchromoglycate 処置群では, $9.6 \pm 2.7\%$ であり,

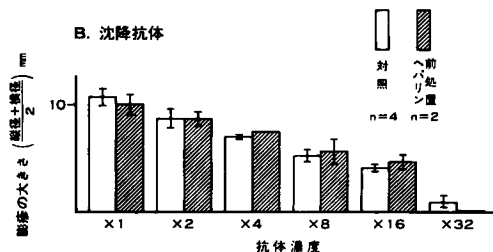
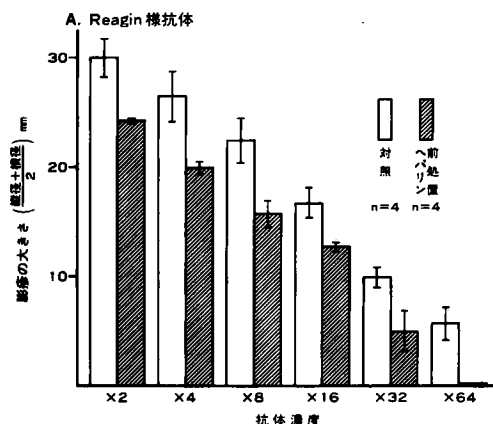


図5 感作血清による rat PCA に対するヘパリンの効果

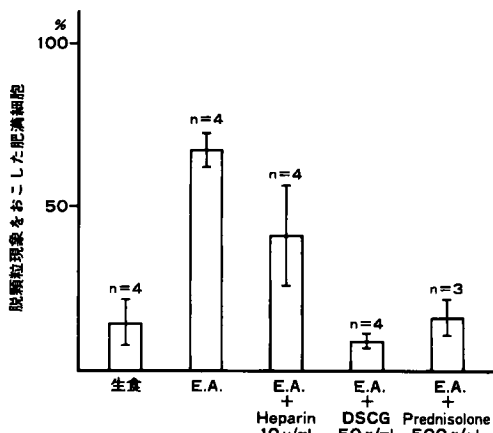


図6 Reagin様抗体による肥満細胞脱顆粒現象に対するヘパリンの効果

prednisolone 処置群では, $15.7 \pm 5.5\%$ であり, 両薬剤には著明な脱顆粒抑制効果が認められた ($p < 0.001$, $p < 0.001$) (図6).

総括ならびに考案

教室における一連の研究より, 末梢血好塩基

球や組織肥満細胞がアレルギー反応と密接な関連を有しており、特に好塩基球は、気管支喘息の発作と密接な関連をもって変動し⁹⁾、アレルギー反応局所へと遊走していくことが明らかにされている。アレルギー反応局所では、好塩基球、肥満細胞、いずれもその顆粒内に存在する histamine その他の chemical mediator を遊離し、アレルギー反応をひきおこす側の細胞として作用することが知られている。しかし同時にその顆粒内に存在する heparin のアレルギー反応における役割については、まだ十分明らかでない。

heparin の生化学的特徴は、第 1 に、酸性ムコ多糖体であり、その構造中に、多数の陰性荷電を持ち、蛋白その他の陽性荷電を持つ物質と容易に結合しうる、化学的に active な物質である点である。この結合は、主として可逆的であるが、時には非可逆的であることもありうる。第 2 の特徴は、heparin が生体内では、高分子の蛋白と結合した高分子物質—proteoglycan—として存在していることである。市販 heparin は、草食動物の肺、小腸粘膜より抽出されるが、抽出の際、強力な酸、アルカリ、酵素、熱等の処理を行い、蛋白部分から多糖鎖を切り離した、人工的産物と言える物である。分子量は、市販 heparin が $6 \times 10^5 \sim 15 \times 10^5$ であるのに対し、ラットにおいて、慎重な処理で得られた標品は、約 75×10^4 であったという報告もある¹⁰⁾。又、heparin は由来した動物の違いにより、生物活性を多少異にすることが知られている¹¹⁾。したがって、heparin の生物活性を研究する際、同種動物由来の自然の形の heparin を用いれば、理想的であるが、この様な heparin は入手困難であるため、本実験では、市販 heparin を使用した。

Jorpes⁷⁾ は、heparin の生物学的活性を三つに分類し、第 1 に抗血液凝固作用、第 2 に抗脂血症作用、第 3 に抗炎症、抗アレルギー作用を挙げている。抗血液凝固作用は、約 60 年前、偶然 heparin が発見された時のきっかけになった機作であり、現在まで臨床にも大いに利用されているが、機構の解明が、今だに、十分なされていない現状である。凝固因子、V, IX, X, XI,

XII に抑制作用、血中及び組織 thromboplastin 生成抑制等により、thrombin 形成を阻害することから抗凝固作用が発揮されると言われている¹²⁾。in vivo では、血小板の粘着、凝集反応をも抑制し、血小板からの histamine, serotonin 等の活性物質の放出も抑制する¹²⁾。しかし、in vitro では、反対の結果も報告されており、その解明が待たれる。血小板との相互作用では、heparin 中和活性を担う、血小板第 4 因子と heparin の関連が注目されるがまだ十分明らかではない。第 2 の抗脂血症作用については、血管壁の LPL を介する、chylomicron の担送作用で、補酵素としての働きが考えられている。又、脂肪の吸収を行なっている小腸—これは、異物に曝され、異物を吸収する恐れのある場所でもあるが—に、肥満細胞が多く存在する点も興味深い。第 3 の抗炎症、抗アレルギー作用については、局所で noxious agents や chemical mediator, histamine releaser と、heparin が結合し、不活化する可能性が考えられている。肥満細胞や好塩基球中の顆粒中では、heparin は histamine を不活性の形で保持している。そして脱顆粒現象の際には、両者は一定の割合で分泌され、分泌率比は 1 : 1.4~2.0 (heparin : histamine) であると報告されている¹³⁾。酸性ムコ多糖体である heparin が、塩基性物質である histamine^{14, 15)} や、serotonin¹⁵⁾, compound 48/80¹⁵⁾ と容易に結合し、それらの生物活性が広汎に拡がらぬ様、heparin が局所で統御し、又、それらの生物活性を低下させる可能性がある。in vitro で、種々の chemical mediator による気管支攣縮反応に対して、heparin が抑制的に働いたとの報告もみられる¹⁶⁾。著者の成績では、histamine による皮膚反応や気管支反応に対して、heparin は抑制的に作用し、histamine にある程度拮抗する作用がうかがわれた。この histamine に対する拮抗作用は、heparin の直接作用だけでなく、heparin 静注により、肝や腸管よりの histamine 不活化酵素¹⁷⁾—histaminase—の遊離を促進する可能性も示唆される。今回の実験では、compound 48/80, serotonin, bradykinin による皮膚反応に対しては、heparin の抑制効果は認められなかった。com-

pound 48/80 については、用いた最低濃度 10 μ g で、強陽性が認められており、heparin との量的問題があると思われる。bradykinin は、ラットにおいて、serotonin, compound 48/80 と同程度の末梢血管透過性亢進作用を現すと言われているが、今回の皮内反応による観察では、heparin の抑制効果は認められなかった。kinin 系と血液凝固系、線溶系の相互作用を考える時、heparin との何らかの関係があるのではないかと思われる。acetylcholine は、気管支喘息、その他のアレルギー疾患の発症機序との関連で注目されているが、今回の実験では、acetylcholine による気管支攣縮反応に対して、heparin はある程度抑制的に作用することが示唆された。しかしその作用機序については明らかでない。

抗原抗体反応の場における heparin の作用については、heparin が antigen と結合して不活化するとの見解¹⁸⁾ や、又肥満細胞等の target cell の破壊を防止するとの考えもある¹⁸⁾。heparin が anaphylactic shock の動物を救命するという報告は多いが、作用機序として、血小板減少を防止する点から、微小循環に対する作用を示唆した報告¹⁹⁾ もある。他に抗補体作用^{20, 21)}、Ⅲ型アレルギー反応拮抗作用²²⁾ も報告されている。今回の著者の実験では、reagin 様抗体によるラット PCA 反応に対して、heparin は抑制的に作用することが観察された。又、ラット腸間膜肥満細胞脱顆粒抑制試験において、heparin は、軽度の抑制作用を示したが、disodium cromoglycate と比較すると、その作用はやゝ劣る結果であった。もし heparin が実際に肥満細胞の破壊を防止するとしても、それが細胞膜自体に作用するのか、あるいは tissue enzyme (hyaluronidase, trypsin など) に影響することによって、その破壊を防止するのか、あるいはその前段階で antigen-antibody reac-

tion が肥満細胞に作用するのを防止するのか、なお十分明らかではなく、今後の検討が必要であると考えられる。いずれにせよ、heparin, 好塩基球、肥満細胞を中心に、脂質代謝、アレルギー反応、凝固系は、お互いにある程度の関連を有している可能性もあり、今後それぞれの病態における heparin の関与の仕方について検討を重ねていく必要があると考えられる。

結 論

アレルギー反応における heparin の作用機序を解明する目的で、chemical mediator および histamine releaser による、皮膚反応および気管支反応、reagin 様抗体による、ラット PCA 反応、腸間膜肥満細胞脱顆粒現象に対する heparin の抑制効果を検討し、以下の結論を得た。

- 1) histamine によるラット皮膚反応に対して、heparin は抑制効果を示した。
- 2) histamine および acetylcholine 吸入によるホルモット気管支攣縮反応に対して、heparin は抑制効果を示した。
- 3) heparin は、reagin 様抗体を用いた、ラット PCA 反応に対して抑制効果を示したが、沈降抗体による PCA に対しては影響しなかった。
- 4) reagin 様抗体による肥満細胞脱顆粒現象に対して、heparin は抑制効果を示したが、その程度は、prednisolone, disodium cromoglycate ほど強くなかった。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深甚の謝意を表するとともに、終始御指導を賜った三朝分院内科谷崎勝朗教授に深謝します。また御協力いただいた中藤邦恵、黒瀬千代子、栗坂明美氏、および教室員各位に深謝します。

文 献

1. Gell PGH and Coombs RRA : Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease ; in *Clinical Aspects of Immunology*, 2nd Ed, Gell and Coombs eds, Blackwell Scientific Publication, Oxford (1968) pp. 575-595.
2. Ishizaka K and Ishizaka T : Identification of γ E-antibodies as a carrier of reaginic antibody.

- J Immunol (1967) 99, 1187-1198.
3. Ishizaka T, Tomioka H and Ishizaka K : Degranulation of human basophil leukocytes by anti- γ E antibody. J Immunol (1971) 106, 705-710.
 4. Criepp LH : The Immunoresponse ; Mechanism of tissue injury, chemical mediators ; in Clinical Immunology and Allergy, 2nd Ed, Criepp ed, Grune and Stratton, New York (1969) pp.86-91.
 5. 高橋 清 : アレルギー反応局所における好塩基球の動態に関する研究, 第3編, 中間型および遅延型アレルギー反応皮膚局所への好塩基球の出現について. 岡山医学会雑誌 (1977) 89, 1475-1485.
 6. Jorpes JE : Heparin, its chemistry, pharmacology and clinical use. Am J Med (1962) 33, 692-702.
 7. Mota I : The mechanism of anaphylaxis. Immunology (1964) 7, 681-699.
 8. Stavitsky AB and Arquilla ER : Micromethods for the study of proteins and antibodies, III. Procedure and applications of hemagglutination and hemagglutination-inhibition reactions with bis-diazotized benzidine and protein-conjugated red blood cells. J Immunol (1955) 74, 306-312.
 9. 木村郁郎, 守谷欣明, 西崎良知, 谷崎勝朗 : 気管支喘息における好塩基球の臨床的意義. アレルギー (1968) 17, 558-561.
 10. Yurt RW, Leid RW Jr, Spragg J and Austen KF : Immunologic release of heparin from purified rat peritoneal mast cells. J Immunol (1977) 118, 1201-1207.
 11. Barlow GH, Coen LJ and Mozen MM : A biological, chemical and physical comparison of heparin from different mammalian species. Biochim Biophys Acta (1964) 83, 272-277.
 12. Ehrlich J and Stivala SS : Chemistry and pharmacology of heparin. J Pharm Sci (1973) 62, 517-544.
 13. Slorach SA : Histamine and heparin release from isolated rat mast cells exposed to compound 48/80. J Immunol (1971) 82, 91-97.
 14. Higginbotham RD and Dougherty TF : Mechanism of heparin protection against a histamine releasor (48/80). Proc Soc Exper Biol Med (1956) 92, 493-498.
 15. Keller R : Beeinflussung der Gerinnungswirkung von Heparin durch Serotonin und Tryptamin. Experientia (Basel) (1958) 14, 181-182.
 16. 北村 諭, 石原陽子, 杉山幸比古, 小坂樹徳, 石原道美 : 気管支収縮剤の作用におよぼすヘパリンの効果について. 日本胸部疾患雑誌 (1978) 16, 886-890.
 17. Hansson R, Holmberg CG, Tibbling G, Tryding N, Westling H and Wetterquist H : Heparin-induced diamine oxidase increase in human blood plasma. Acta Medica Scand (1966) 180, 533-536.
 18. Dougherty TF and Dolowitz DA : Physiologic actions of heparin not related to blood clotting. Am J Cardiol (1964) 14, 18-24.
 19. Johansson SA : Studies on platelets and heparin during sensitization and anaphylaxis. Acta Allergologica (1964) 19, 142-162.
 20. Wising PJ : The complement-fixing properties of heparin salts. Acta Med Scand (1937) 91, 550-554.
 21. Garratty G : The effects of strage and heparin on the activity of serum complements, with particular reference to the detection of blood group antibodies. Am J Clin Pathol (1970) 54, 531-538.
 22. Halpern B, Milliez P, Lagrue G A F and Morard J C : Protective action of heparin in experimental

immune nephritis. *Nature* (1965) 205, 257-259.

Studies on heparin in allergic reactions

1. Action of heparin on immediate hypersensitivity

Hatsuko ONO

The 2nd Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. I. Kimura)

The action of heparin on allergic reactions was examined in skin and bronchial reactions to chemical mediators, in the rat PCA reaction and antigen-induced degranulation of rat peritoneal mast cells. Heparin inhibited the histamine-induced skin reaction in rats. Bronchoconstriction caused by histamine and acetylcholine was also inhibited by pre-treatment with heparin. The skin reaction due to reaginic antibody (PCA), but not that due to precipitated antibody, in rats was inhibited by heparin administration. Heparin moderately inhibited the degranulation of rat peritoneal mast cells elicited by reaginic antibody, but the inhibitory action was not as strong as that of prednisolone or disodiumcromoglycate.