

ヒスタミン H₄ 受容体リガンドの開発とその現状

春沢信哉*, 荒木理佐

Development of Histamine H₄ Receptor Ligands and its Current Situation

Shinya HARUSAWA and Lisa ARAKI

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received September 26, 2008; Accepted November 4, 2008)

This paper looks at recent advances in the development of histamine H₄ receptor ligands and includes a discussion of the following items: 1) Discovery of histamine H₄ receptor (H₄R) and difference between histamine H₃ receptor (H₃R) and H₄R. 2) Current situation with regard to GT-2331. 3) Binding affinities of known ligands in human (h) H₃R and hH₄R. 4) Current situation with regard to selective hH₄R agonists. 5) Current situation with regard to selective hH₄R antagonists. 6) Selected patent compounds. 7) Key hH₄R ligands as pharmacological tools.

Key words—histamine; histamine H₃ receptor; histamine H₄ receptor; agonist; antagonist

1. はじめに

1999～2001 年にかけて、ヒスタミン H₃ 受容体 (H₃R) のクローニングの成功やヒスタミン H₄ 受容体 (H₄R) の発見があり、さらに H₃R と H₄R はアゴニストが存在しなくとも恒常的に活性化される受容体 (constitutively active receptor: 構成的活性化受容体) であるとの報告により、ヒスタミンリガンド開発は大きな変革に見まわれた。その中で、強力な H₃R アゴニストとして報告された GT-2331 は、注意欠陥 - 多動性障害 (ADHD) の治療薬として臨床第 2 相試験まで進んだが、その後のヒトの H₃R (hH₃R) を用いた評価では、H₃R アゴニストであること等が報告され、GT-2331 の評価は混乱した状況にある。最初に GT-2331 の現状について整理した後、選択的 H₄R リガンドの開発とその現状について述べたい。

H₄R の生理学的役割や病態との係わりを解明するには、選択的 H₄R リガンドの開発が必須である。我々は幸い、初期の段階で H₄R アゴニストの OUP-16 を見出したので、その経緯を紹介し、続いて最近の選択的 H₄R アゴニストである 4-メチルヒスタミン (4-MeH) とクロザピンアナログなどについて言及する。一方、Johnson & Johnson (J&J) 社は、高い選択性と結合親和性を持つ H₄R アンタゴニスト JNJ7777120 とその誘導体を発表している。これらの化合物は、ニュートラルアンタゴニストであり、H₄R の選択的インバースアゴニストは未だ見出されていないと思われる。

2. H₃R と H₄R リガンド

2-1. H₄R の発見と H₃R との相違

H₃R は、1983 年に Arrang¹⁾らにより発見された

* 大阪薬科大学 薬品合成化学研究室, e-mail: harusawa@gly.oups.ac.jp

本総説は、第 11 回日本ヒスタミン学会 (2007 年 12 月 14～15 日, 富山) のシンポジウムで講演したものを中心に記述したものである。

が、16年後の1999年になって Lovenberg²⁾らがようやくヒトゲノム情報に基づいて H₃R のクローニングに成功した。翌2000年と2001年にかけて、ほぼ同じ手法で日本の2つのグループを含む6つのグループから H₄R のクローニングの成功が相次いだ^{3,8)}。H₄R については、すでに1994年に Raible⁹⁾らが H₁R, H₂R, H₃R 以外のヒスタミン受容体の存在を提示しており、2000年にこれを同定し、H₄R と命名されたものである。

H₃R と H₄R は、類似性と著しく異なる面を持っている¹⁰⁾。H₃R は、脳内に高密度で存在するのに対して、H₄R は骨髄、末梢白血球（好酸球、好中球）に高いレベルで発現し、他に胸腺、脾臓、結腸、小腸に見られる (Fig.1)。H₄R は免疫に係わる部位での発現のため、発見当初から炎症やアレルギー疾患の治療薬の標的と期待され、現在ではその方向性にあると思われる¹¹⁻²⁰⁾。H₃R と H₄R は、共に7回膜貫通型の G タンパク質共役型受容体 (GPCR) で、Gi を介した c-AMP の産生抑制により細胞内シグ

ナル伝達が行われる。両受容体のアミノ酸配列の相同性は、全体で40%、膜貫通部位で60%と高く、このため H₃R リガンドの多くは H₄R と親和性を持つ。したがって H₄R リガンドの開発においては、如何に H₃R に弱く、H₄R に対して強い親和性と選択性を持つ H₄R リガンドを開発するかに重点が置かれてきた²¹⁾。また H₄R のアミノ酸配列は、種差が大きいため、リガンドの評価にはヒトの H₄R (hH₄R) とヒトの H₃R (hH₃R) を用いる必要がある。

2000年には、H₃R が構成的活性 (constitutive activity) を示すことが正常動物 (ラット) で最初に確認された²²⁾。これは GPCR において内在性のリガンドが存在しなくとも細胞内にシグナル伝達が生じるというものである²³⁾。このため、構成的活性化受容体を活性化するのがアゴニストであり、抑制するのがインバースアゴニストとなる。この発見により、それまで H₃R アンタゴニストとされてきた多くの化合物は、実はインバースアゴニストであることが明らかとなった。2001年には、

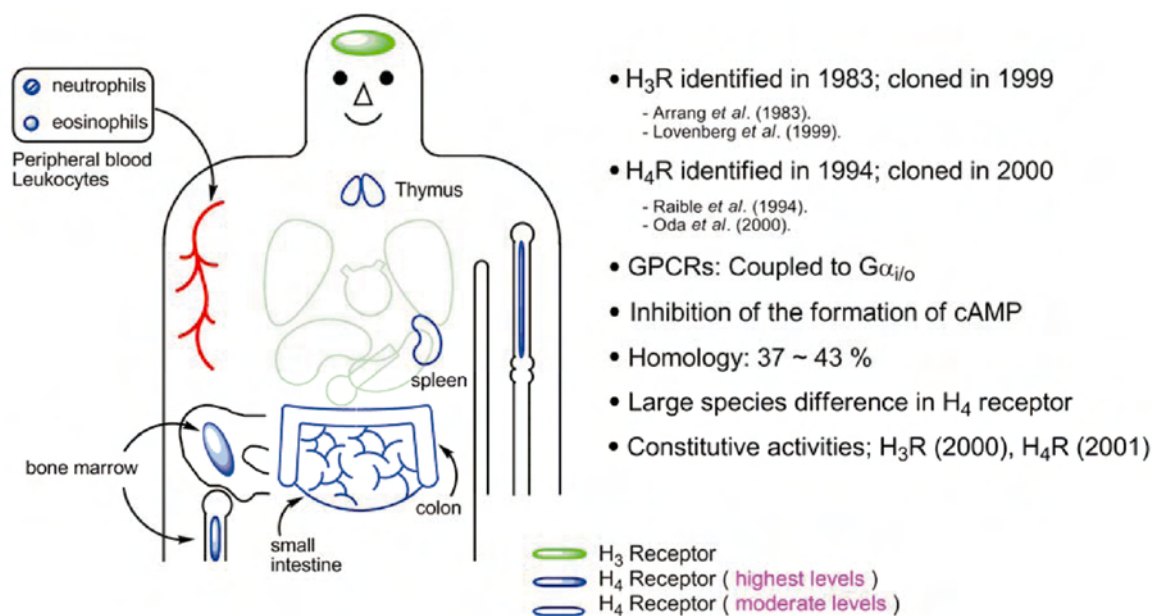


Fig. 1. Tissue Distribution of hH₃R and hH₄R and Their Characteristics

H₄R が構成的活性化受容体であることも報告された。⁶⁾ このように、2000 年前後にヒスタミン受容体に関する新しい発見が続いたため、その後のヒスタミン領域の研究は大きく進展し、隔世の感すら覚える。

H₃R と H₄R リガンド開発のための薬理学上の評価方法は、それまでよく用いられた *in vitro* のモルモットの腸管を用いた方法から、遺伝子工学的に強制発現させた hH₃R と hH₄R に変わった。そのため、モルモットの腸管では H₃R アンタゴニストと報告されていたものが、hH₃R を導入した細胞を用いるとアゴニストであるという報告が見られるようになった。このような薬理学上の評価法の進歩の中で悲運に見舞われたのは、ADHD の治療薬として期待された GT-2331 である。

2-2. GT-2331 の現状

GT-2331 (Cipralisant, PerceptinTM) は、1999 年に Gliatech 社が、モルモットの腸管を用いた

薬理評価から強力な H₃R アンタゴニスト ($pK_i = 9.9$) として発表したものである (Fig.2)²⁴⁾。2000 年には ADHD の第 2 相試験を実施し、²⁵⁾ H₃R を標的とした初めての医薬品の実現が期待された。しかし Gliatech 社は 2002 年に倒産し、その知的財産権は Merck 社が引き継いだものの、²⁶⁾ 2003 年には開発を断念したという経緯がある。

この間の事情を学術論文で調べてみると、GT-2331 は、2002 年にラットと hH₃R でアゴニストと報告された。²⁷⁾ 驚いたことに、2004 年に Abbott 社の研究陣は GT-2331 の効率合成と中間体の X 線構造解析の結果から、絶対配置の間違いに気付いた。²⁸⁾ その結果 GT-2331 は、それまでの 1R, 2R 配置ではなく、実はエナンチオマーの 1S, 2S 配置であった。また Leurs らも hH₃R では固有活性 $\alpha = 1$ の完全アゴニストであることを報告した (2005)。²⁹⁾ なお、固有活性 (α) は、ヒスタミンが受容体に作用することで惹起される最大応答を 1 としたものである。

筆者が気になるのは、Abbott 社の合成品の比旋光

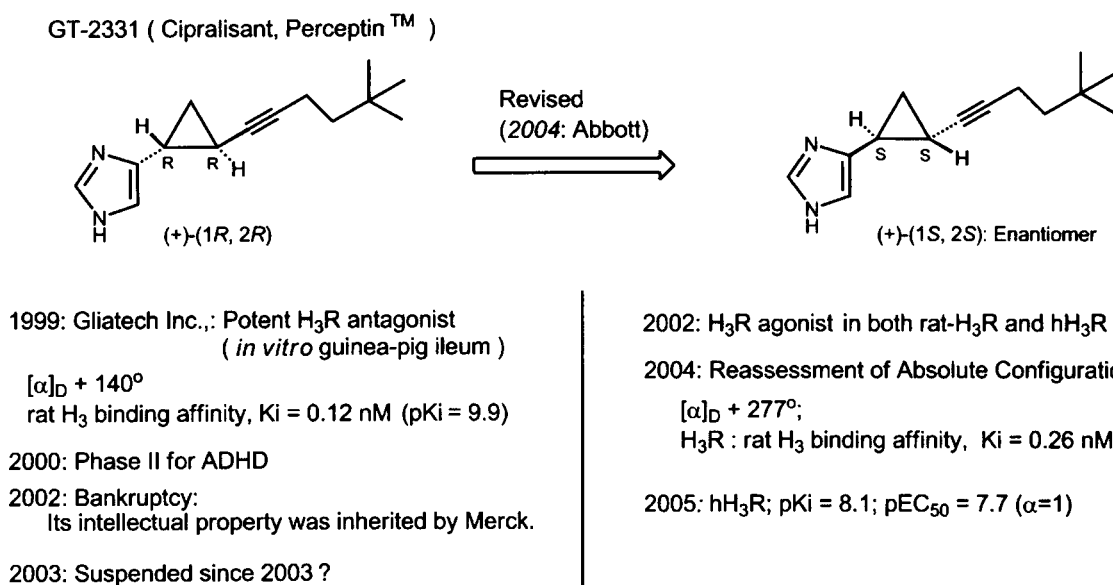


Fig. 2. Present Condition of GT-2331

度が $[\alpha]_D^{277}$ に対して元の Gliatech 社のものは $+140^\circ$ と低く鏡像体過剰率は 50% e.e. に過ぎない。したがって Gliatech 社の GT-2331 は, (1*S*, 2*S*)-eutomer と (1*R*, 2*R*)-distomer の 3:1 混合物であったと思われる。現在, 中国の会社から GT-2331 とされるものが販売されているようであるが, これを薬理実験に使用する場合は, 事前に比旋光度等の物理恒数をチェックするなど慎重を期す必要がある。

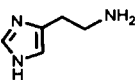
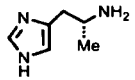
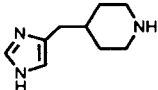
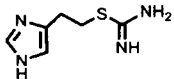
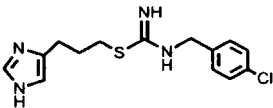
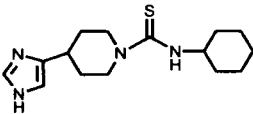
3. 既存の hH_3R と hH_4R リガンドの結合親和性

多くの H_3R リガンドは, ヒスタミンのイミダゾールをコアとして開発されてきた。^{5,19,29,30)} 先に述べたように, H_3R リガンドの多くは, H_3R のみならず H_4R とも親和性を持つ。Table 1 に, ヒスタミン及び既存の hH_3R リガンドの hH_3R と hH_4R に対する結合親和性と α 値についてまとめた。

ヒスタミンは, $H_1R \sim H_4R$ の共通の内因性リガンドであるが, これらの GPCR に対する親和性はそれぞれ異なっている。 hH_1R と hH_2R は, ヒスタミンに対する pK_i 値はそれぞれ 4.2 と 4.3 と弱い, hH_3R と hH_4R では 7.8 と 8.1 と高親和性受容体で, hH_4R はヒスタミンに対して最も高い結合性を示す。 $R\text{-}\alpha$ -メチルヒスタミン (RAMH) は, hH_3R で pK_i 値は 8.6 であるが, hH_4R では 100 分の 1 弱い親和性のパーシャルアゴニスト ($pK_i = 6.6, \alpha = 0.9$) である。このように H_3R リガンドは, 通常 H_4R では親和性が弱くなる。 H_3R アゴニストであるイメピップ, イメティットも H_4R では同様に作用を弱めたパーシャルアゴニストである。

クロベンプロピットとチオペラミドは, 従来 H_3R アンタゴニストのプロトタイプとされていたが, H_3R の構成的活性の確認後, 共に H_3R ではインバースアゴニストであることが分った。その内クロベンプロピットは, hH_4R では逆にアゴニスト ($\alpha = 0.8$) として作用する。一方, チオペラミド

Table 1. Binding Affinities of Known Ligands at hH_3R and hH_4R

			hH_3R (pK_i)	hH_4R (pK_i)	H_4 -agonism α
Histamine	H_3 / H_4 agonist		7.8	8.1	1.0
		(Cf. hH_1R 4.2; hH_2R 4.3)			
RAMH	H_3 / H_4 agonist		8.6	6.6	0.9
		(1 / 100 fold)			
Immepip	H_3 / H_4 agonist		9.3	7.7	0.8
Imetit	H_3 / H_4 agonist		9.2	8.5	0.9
Clobenpropit	H_3 : inverse agonist H_4 : agonist		8.9	8.1	0.8
Thioperamide	H_3 / H_4 inverse agonist		7.3	7.2	-1

は、hH₃R と hH₄R の両方のインバーサゴニスト ($\alpha = -1$) である。

4. hH₄R アゴニスト

4-1. 最初の選択的 hH₄R アゴニスト OUP-16

1999 年以前は、H₃R のクローン技術はなく、モルモットの腸管を用いて H₃R リガンドの薬理評価が行われる場合が多かった。1995 年に Timmerman らは、ヒスタミンの中間鎖を C₂ から C₅ に延長したイムペンタミンは、強力なアンタゴニスト作用を示すと報告したが (Fig. 3)³¹⁾、後に同グループは、hH₃R を用いて評価した場合、イムペンタミンはアゴニストであると発表した^{32,33)} (2001)。

一方、我々はイミダゾールを塩基として持つ C-ヌクレオシドの合成法及びその応用研究を行っていたので、イムペンタミンをテトラヒドロフラン環に組み込むことで、H₃R に対して作用を示す立体配置を知ることが出来るのではな

いかと考えた。そこで、二つのキラル中心を持つ 5-アミノメチルテトラヒドロフランをデザインし、その 4 異性体すべてを合成した。^{36,37)} それらは生きたラットの脳を用いるマイクロダイアリシスで調べると、2R, 5R 配置を持つイミフラミンにのみ脳内ヒスタミン遊離をイメピップと同程度まで減少させる H₃R アゴニスト活性を見出した。³⁶⁾ さらに、我々と Leurs ら (アムステルダム自由大学) は、共同してイミフラミン及びその誘導体の hH₃R と hH₄R に対する結合親和性 (binding affinity) と機能性評価 (functional assay) を行ったところ、イミフラミンは、hH₃R アゴニストで、hH₄R より 45 倍強いものであった。³⁸⁾ 一方、興味深いことに、そのシアノグアニジン誘導体 OUP-16 は、逆に hH₃R (pEC₅₀: 5.5; $\alpha = 0.8$) より hH₄R (pEC₅₀: 7.1; $\alpha = 1.0$) に 41 倍の強さを持つ完全アゴニストであることを明らかとした。³⁸⁾ 我々の発見した OUP-16 は hH₄R に選択性を持つ最初のアゴニストであったため、さらに OUP-16 の効率的合成法も別に開発した。³⁹⁾

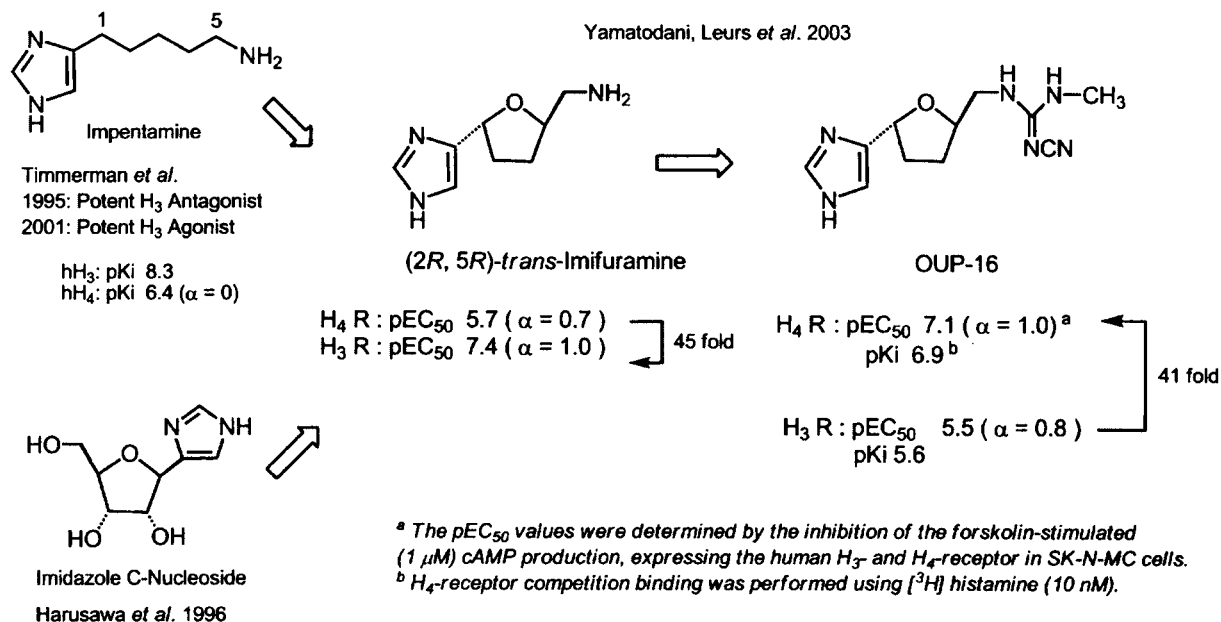


Fig. 3. The First Selective hH₄R Agonist: OUP-16

ここで Leurs らが用いた hH_3R と hH_4R は、小児の癌細胞由来の SK-N-MC 細胞に hH_3R と hH_4R を遺伝子工学的に強制発現させたものである。この手法は J&J 社が開発し、特許を持つもので、Leurs らは研究目的でのみその使用が認められているものであった。このため、SK-N-MC 細胞を用いる評価法を用いることの出来る J&J 社と Leurs らが、その後の hH_4R リガンド開発のほとんどを独占的に進めることとなった。

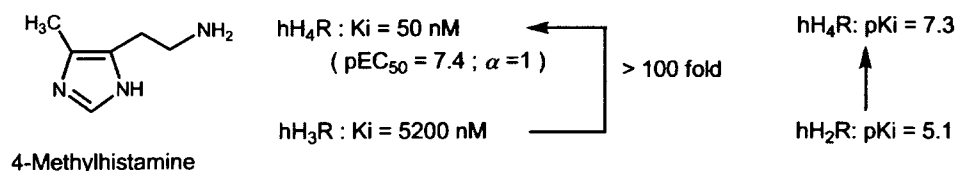
4.2. 4-MHA と VUF 8430

ヒスタミンの特定の部位にメチル基を導入すると $H_1R \sim H_3R$ に選択性を持つアゴニストを作り分けることができる。2-MHA は、選択的 H_1R アゴニストであり、アミノ基の α 位炭素にメチル基を入れた RAMH は、 H_3R アゴニストのプロトタイプ

である。4-MHA は、弱い H_2R アゴニスト (hH_2R : $pK_i = 5.1$) とされていたが、Leurs らは、4-MHA の hH_3R と hH_4R に対する結合親和性と機能性評価を先に述べた SK-N-MC 細胞を用いる手法で調べたところ、4-MHA は hH_4R の選択的アゴニストであることを明らかにした。この場合、4-MHA は hH_3R ($K_i = 5200$ nM) より hH_4R ($K_i = 50$ nM) で 100 倍以上の親和性を示すことが明らかとなった。⁴⁰⁾ また Tocris 社は、2006 年より 4-MHA・2HCl を発売している。

Leurs らは、さらにこの研究の中で H_2R アゴニスト、ジマプリットが hH_4R で緩和ながらもアゴニスト活性 ($pK_i = 6.5$) を示すことから、さらに構造活性相関を進めた。ジマプリットのジメチルアミノ基をさらに塩基性の強いグアニジル基に置換した場合、アゴニスト活性は弱くなるものの (pK_i

Leurs et al. 2005



Leurs et al. 2006

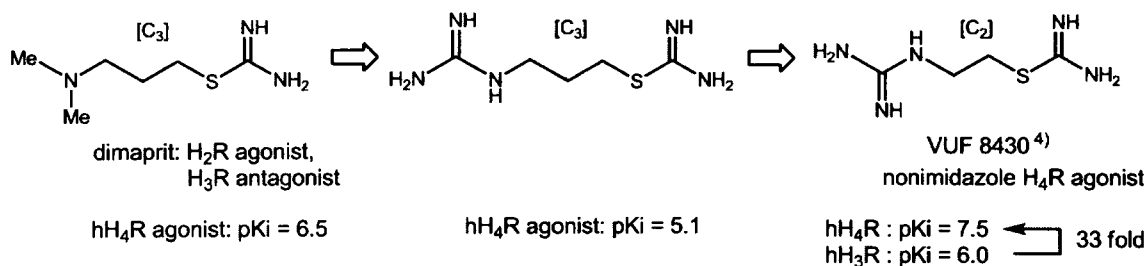


Fig. 4. MHA and VUF8430

= 5.1), 中間炭素鎖を一つ短くした S-(2- グアニジルエチル) イソチオウレア (VUF8430) は, hH_3R ($pK_i = 6.0$) より hH_4R ($pK_i = 7.5$) で 33 倍の選択性を示した。⁴¹⁾ VUF8430 は, 最初の非イミダゾール hH_4R アゴニストである。

4.3. クロザピンアナログ

ベンゾジアゼピン誘導体である抗精神薬クロザピンは, H_4R 発見の初期の段階で H_3R に親和性がなく, 弱いながらも H_4R 選択的アゴニストとして知られていた。³⁻⁵⁾ Leurs らは, クロザピンが, 大抵の GPCR に対してアンタゴニストとして作用することに興味を持ち, hH_4R に対して緩和なアゴニスト ($pK_i = 6.8$; $pEC_{50} = 6.7$; $\alpha = 1$)⁴⁰⁾ であることをあらためて明らかとした。そこで, クロザピンのジアゼピン環の N の一つを O に置換したオキサゼピン

では, そのアゴニスト活性は上昇した。さらに, 塩素を 8 位から 7 位に置換した 7-クロロジベンゾオキサゼピン体は, hH_4R アゴニスト ($pK_i = 7.6$; $pEC_{50} = 7.7$; $\alpha = 1$)⁴²⁾ であり, hH_3R ($pK_i = 5.0$) より 330 倍の選択性を示した。このジベンゾオキサゼピンは, hH_1R ($pK_i = 8.1$) に対して, hH_4R よりさらに 5 倍の親和性を合わせ持つ。 H_1R と H_4R に同時に作用することは, hH_1R と hH_4R のダブルブロックによる新しいタイプの抗アレルギー剤の開発に繋がる可能性があり興味深い。このジベンゾオキサゼピンは, 次に述べる hH_4R アンタゴニストの JNJ777120 と比べると N-メチルピペラジンとクロロベンゼン部分が共通であり, H_4R のファーマコフォアモデルに対する示唆を与えている。

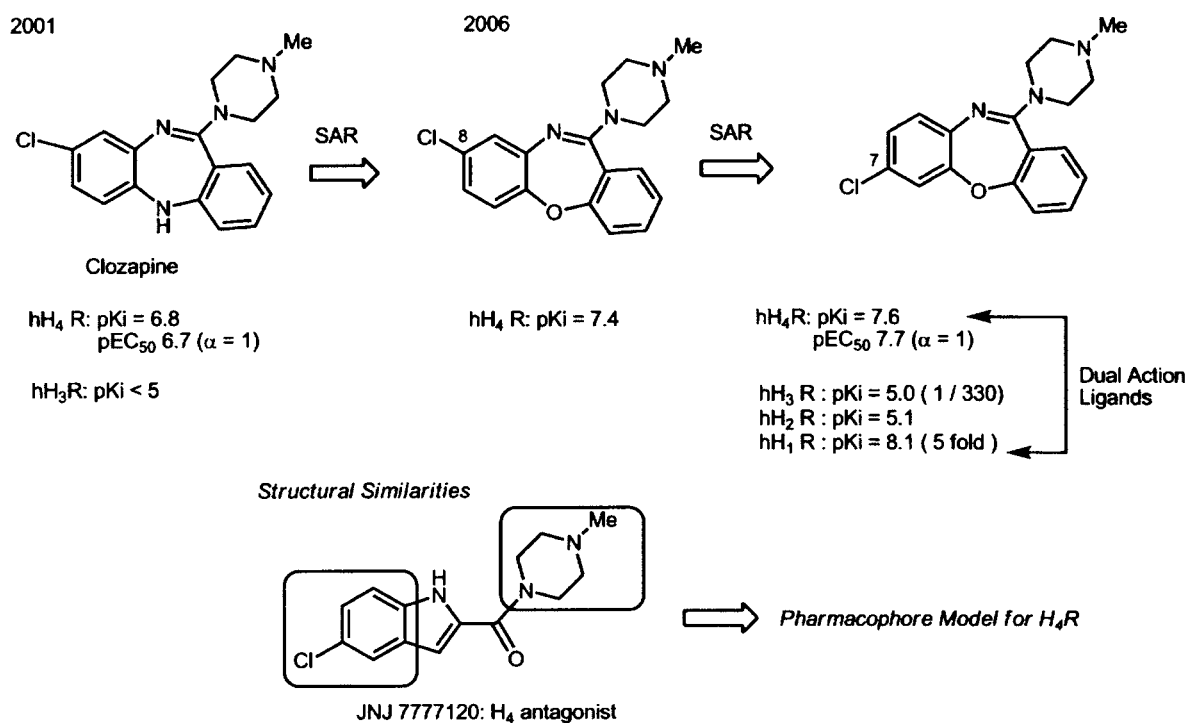


Fig. 5. Clozapine Analogues

5. hH₄R アンタゴニスト

5-1. JNJ7777120 と JNJ10191584

最初の強力な選択的 hH₄R アンタゴニスト JNJ7777120 は、2003 年に J&J 社の研究陣が発表した⁴³⁾。彼らは、H₃R に親和性の高いイミダゾール含有化合物では、H₄R の高選択性は期待できないという判断から、自社の化合物ライブラリーの中から非イミダゾール化合物を選び、ハイスループットスクリーニングで、リード化合物となるインドリールピペラジンを見つけた。この化合物は、hH₄R で Ki = 38 nM, hH₃R で Ki = 9000 nM の結合親和性を示し、240 倍の hH₄R 選択性を持つ。このリードの SAR から 5 位に塩素を加え、

さらに N-メチルピペリジンとした JNJ7777120 (hH₄R: Ki = 4 nM; hH₃R: Ki = 5152 nM) は、hH₄R と hH₃R の差が 1240 倍の高選択的 hH₄R アンタゴニストであった。さらに、インドールをベンズイミダゾールにした JNJ10191584^{44,45)} を発表した。JNJ10191584 (hH₄R: Ki = 26 nM; hH₃R: Ki = 14053 nM) は、hH₄R と hH₃R の選択性は 540 倍と JNJ7777120 より劣るが、分子内にイミダゾール部位を持つため二つの N 間で H が移動する互変異性体を生じ、極性が生まれる。J&J 社が開発したこれらは 2007 年より試薬として発売されている。JNJ7777120 は、Sigma 社を含む 6 社から購入でき、水に不溶で DMSO に溶解する。また、JNJ10191584 は、Tocris 社ともう一社よりマレイン酸塩として発売されている。

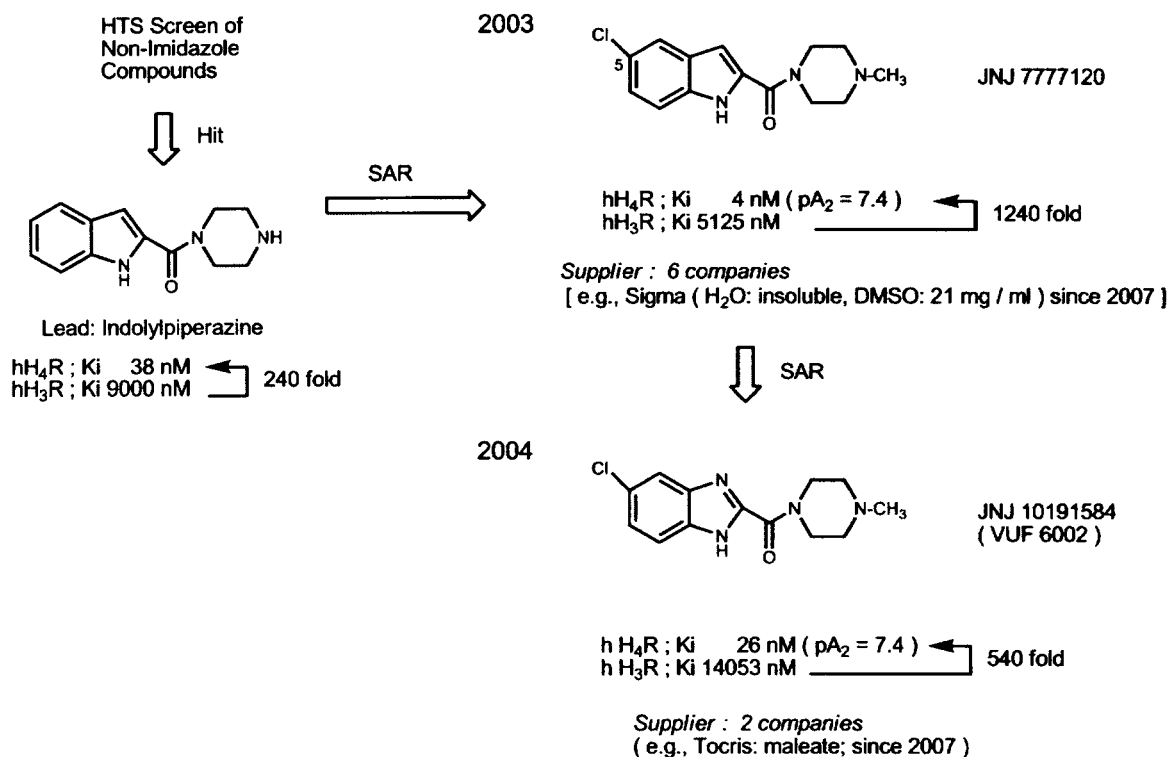


Fig. 6. The First Potent and Selective Non-imidazole hH₄R Antagonists

一方, Leurs らは, JNJ10191584 と同一化合物を VUF6002 として同時期に報告した.⁴⁵⁾ 彼らはさらにこれらの hH₄R アンタゴニストの詳細な薬理実験を行ない, これらはニュートラルアンタゴニストであることを明らかとした.^{13,45)}

5-2. チエノピロールピペリジンカルボキシアミドと 2-アリールベンツイミダゾール

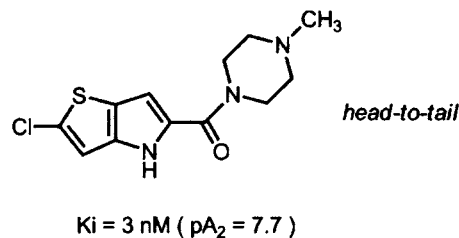
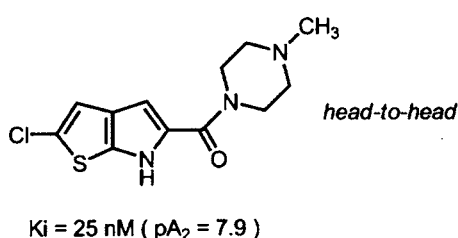
J&J 社は, JNJ7777120 のベンゼン環をチオフェンに置換した hH₄R アンタゴニスト, チエノピロールピペリジンカルボキシアミドを報告した (2005).⁴⁶⁾ チオフェンの S とピロールの N が同じ方

向を向く head-to-head 型 (hH₄R: K_i = 25 nM) と, 逆向きのものを head-to-tail 型 (hH₄R: K_i = 3 nM) は, ともに hH₄R の高親和性物質である. 彼らは, さらに 2-アリールベンツイミダゾール類を見出し,⁴⁷⁾ 中でも末端に N-メチルホモピペラジン持つものは hH₄R で K_i = 1 nM という高い値を示した.

5-3. シクロプロパン骨格に基づく H₄R アンタゴニスト

周東らは, 2-アミノエチルシクロプロピルイミダゾール [(1S, 2S)-*cis*-AECI (K_i = 1.31 nM)] が, 選択的 H₃R アゴニストであることを見出し,⁴⁷⁾ そ

2005



2006

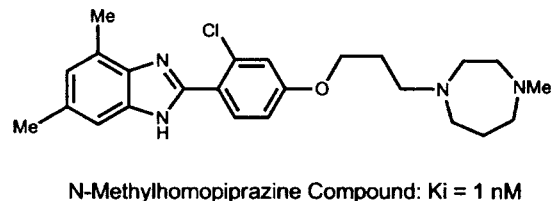
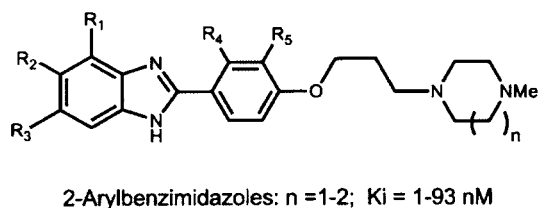


Fig. 7. Thienopyrrole Piperidine Carboxamides and 2-Arylbenzimidazoles

れを基にシクロプロパン環の立体配置と側鎖疎水性部位の検討を行った。その結果、N-クロルベンジル基を持つ (1R, 2S)-*trans*-CAIC が⁴⁸⁾ hH₄R (K_i = 8.4 nM) と hH₃R (K_i = 7.6 nM) の両方でアンタゴニスト活性を示すこと、さらに 1R, 2R 配置を持ち側鎖を 1 炭素減らした (1R, 2R)-*trans*-CAIC は、hH₄R アンタゴニストとして hH₃R (K_i = > 1000 nM) より hH₄R (K_i = 118 nM) で 8.5 倍の結合親和性を示すことを報告した。⁴⁸⁾

6. 特許化合物

特許審査中のものから H₄R アンタゴニストを調べると、Bayer 社と Pfizer 社から新しい構造を持つものとして 2-アミノピリジン^{49,50)} と 4-アルキルアミノピリジン類⁵¹⁾ が見られる。また、JNJ 化合物由来のベンズイミダゾール⁵²⁾ やチエノイミダゾール類⁵³⁾ がある。また、重原子に富む Janssen 社のトリア

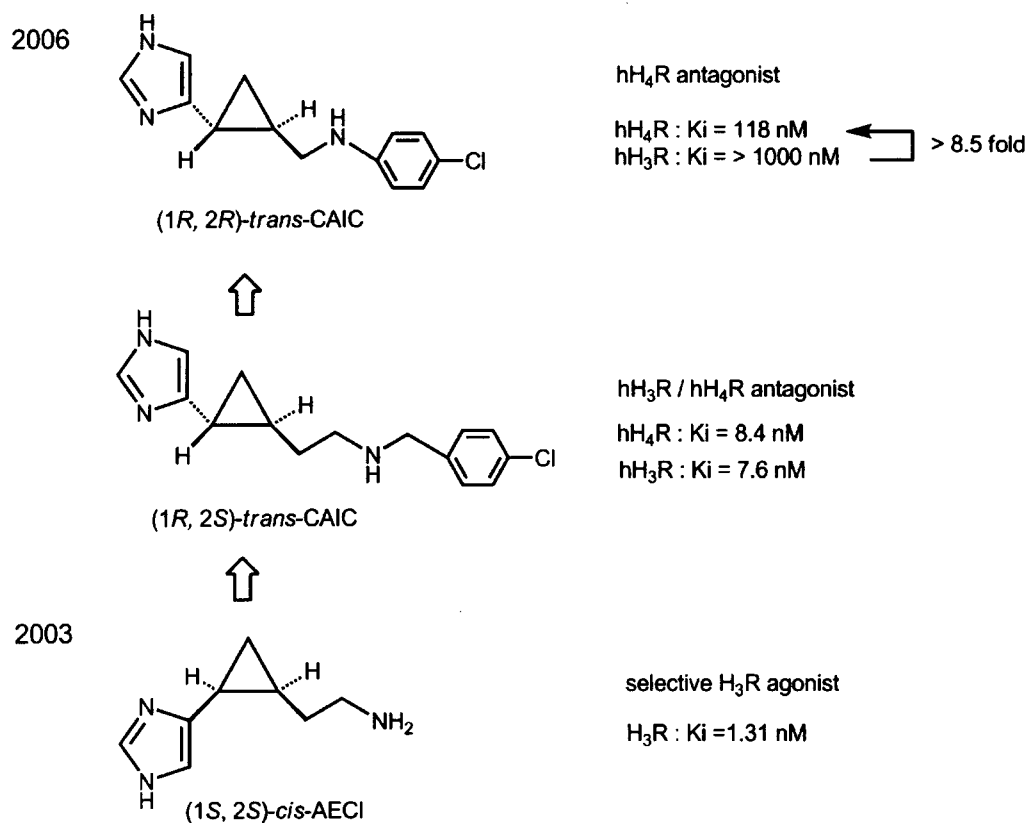


Fig. 8. Cyclopropane-based H₃R or H₄R Antagonists

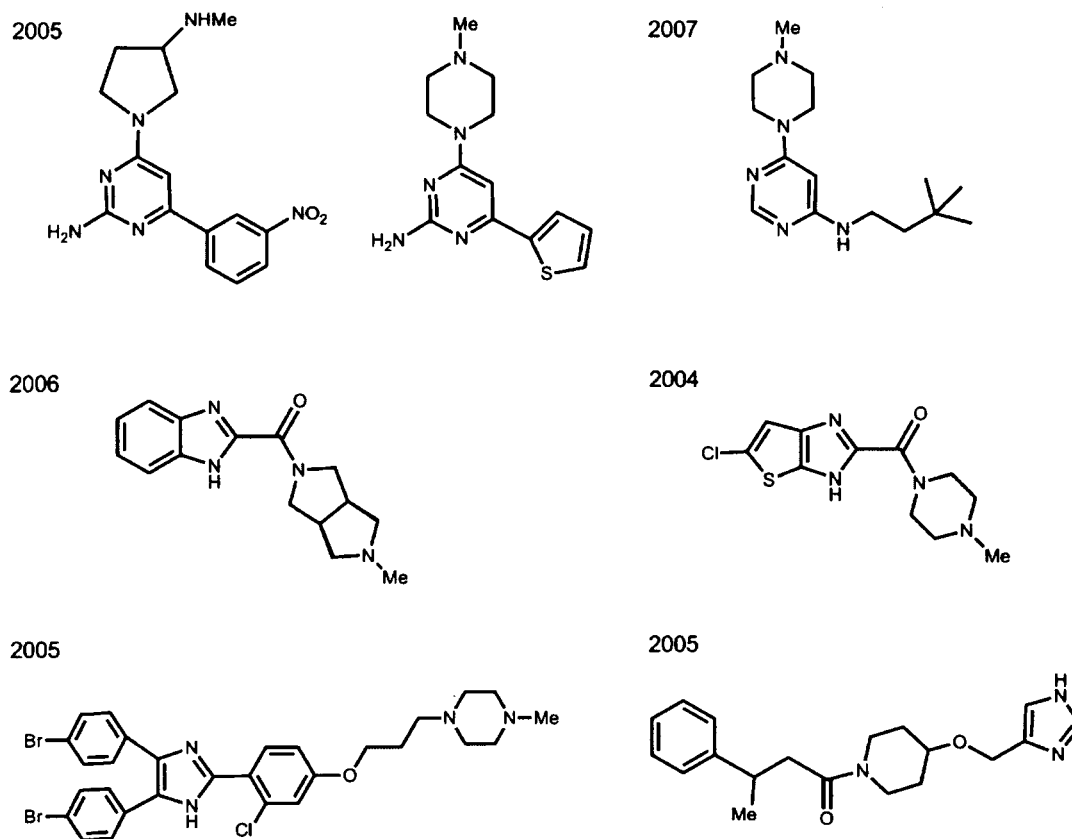


Fig. 9. Patent Compounds

リールイミダゾール⁵⁴⁾とAstrazeneca社のアシルピペリジン化合物⁵⁵⁾などが見られた。

7. おわりに

ここで、薬理学ツールとして有用であり、且つ購入できるリガンドをまとめると、 H_4R アゴニストとしては 4-MHA、ニュートラルアンタゴニストとしては、JNJ7777120 と JNJ10191584、 hH_4R と hH_3R 共通のインバースアゴニストとしてチオ

ペラミドをあげることができる (Table 2)。なお、 hH_4R 選択的インバースアゴニストは、今回の調査ではまだ確認できなかった。J&J 社の Venable と Thurmond は、優れた総説を出し、2005 年ぐらいまでがよくまとめられている⁵⁶⁾。本稿では、これを踏まえ 2005 年以降の報告分と我々が得た知見を加えた。

H_4R は、2000 年に確認されて以来 8 年になるうとしているが、既存の H_1R アンタゴニストに対して H_4R アンタゴニストが新しい作用機序を持つ

Table 2. Key hH₄R Ligands as Pharmacological Tools*In vitro* K_i Values (nM)

	Agonist	Neutral Antagonist		Inverse Agonist
	4-MH	JNJ 7777120	JNJ 10191584	Thioperamide
hH ₄ R	50	4	26	27
hH ₃ R	5200	5100	14000	25

抗アレルギー剤となる可能性が次第に明らかにされている。そうした中、有機合成化学者と薬理学者が協力することで、我が国から優れた H₄R リガンドが創製されることを期待するものである。この小文が、hH₄R リガンドの研究の発展に寄与することが出来るなら筆者のこれに勝る喜びはない。

謝辞 本稿をまとめるにあたって、大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻生体情報科学講座の大和谷厚教授と波多野浩太修士にご指導を賜り深く御礼申し上げます。香川大学医学部の橋本剛博士には、ご助言をいただき御礼申し上げます。また、アルフレッサファーマの坂本靖彦博士と下田綾子氏には、助言及び特許調査などでご協力をいただき深謝いたします。さらに大阪薬科大学の栗原拓史元学長からは終始全面的な協力をしていただき深く御礼申し上げます。最後に、機会あるごとに暖かく励ましていただいた名古屋市立大学名誉教授、塩入孝之先生に深く感謝の意を表します。

REFERENCES

- 1) Arrang J.-M., Garbarg M., Schwartz J.-C., *Nature*, **302**, 832-837 (1983).
- 2) Lovenberg T. W., Roland, B. L., Wilson S. J., Jiang X., Pyati J., Huvar A., Jackson M. R., Erlander M. G., *Mol. Pharmacol.* **55**, 1101-1107 (1999).
- 3) Oda T., Morikawa N., Saito Y., Masuho Y., Matsumoto S., *J. Biol. Chem.*, **275**, 36781-36786 (2000).
- 4) Nakamura T., Itadani H., Hidaka Y., Ohta M., Tanaka K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **279**, 615-620 (2000).
- 5) Liu C., Ma X. -J., Jiang X., Wilson S. L., Hofstra C. L., Blevitt K., Li X., Chai, W., Carruthers, N, Lovenberg T. W., *Mol. Pharmacol.*, **59**, 420-426 (2001).
- 6) Morse K. L., Behan J., Laz, T. M., West R. E., Jr., Greenfender S. A., Anthes J. C., Umland S., Wan Y., Hipkin R. W., Gonsiorek W., Shin N., Gustafson E. L., Qiao X., Wang S., Hendrick J. A., Green J., Bayne M., Monsma F. J., Jr., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **296**, 1058-1066 (2001).
- 7) Nguyen T., Shapiro D. A., George S. R., Setola V., Lee D. K., Cheng R., Rauser L., Lee S. P., Lynch K. R., Roth B. L., O'Dowd B. F., *Mol. Pharmacol.*, **59**, 427-433 (2001).
- 8) Zhu Y., Michalovich D., Wu H. -L., Tan K. B., Dytko, G. M., Mannan I. J., Boyce R., Alston J., Tierney L. A., Li X., Herrity N. C., Vawter L., Sarau H. M., Ames R. S., Davenport C. M., Hieble, J. P., Wilson, S., Bergsma D. J., Fitzgerald L. R., *Mol. Pharmacol.*, **59**, 434-444 (2001).
- 9) Raible D. G., Lenahan T., Fayvilevich Y., Kosinski, R., Schulman E. S., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **149**, 1506-1511 (1994).

- 10) Hough L. B., *Mol. Pharmacol.*, **59**, 415-419 (2001) and references therein.
- 11) Thurmond R. L., Desai P. J., Dunford P. J., Fung-Leung W.-P., Hofstra C. L., Jiang W., Nguyen S., Riley J. P., Sun. S., Williams K. N., Edwards J. P., Karlsson L., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **309**, 404-413 (2004).
- 12) Ling P., Ngo K., Nguyen S., Thurmond R. L., Edwards J. P., Karlsson L., Fung-Leung W.-P., *Br. J. Pharmacol.*, **142**, 161-171 (2004).
- 13) de Esch I. J. P., Thurmond R. L., Jongejan A., Leurs R., *Trends Pharmacol. Sci.*, **26**, 462-469 (2005).
- 14) Daugherty B. L., *Br. J. Pharmacol.*, **142**, 5-7 (2004).
- 15) Jablonowski J. A., Carruthers N. I., Thurmond R. L. J. A., *Mini Rev. Med. Chem.*, **4**, 993-1000 (2004).
- 16) Bell J. K., McQueen D. S., Rees J. L., *Br. J. Pharmacol.*, **142**, 374-380 (2004).
- 17) Fung-Leung W. P., Thurmond R. L., Ling P., Karlsson L., *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **5**, 1174-1183 (2004).
- 18) Buckland K. F., Williams T. J., Conroy D. M., *Br. J. Pharmacol.*, **140**, 1117-1127 (2003).
- 19) Lim H. D., van Rijn R. M., Ling, P., Bakker, R. A., Thurmond R. L., Leurs R., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **314**, 1310-1321 (2005).
- 20) Celanire, S., Wijtmans, M., Talaga, P., Leurs R., de Esch I. J. P., *Drug Discovery Today*, **10**, 1613-1627 (2005).
- 21) Leurs R., Bakker R. A., Timmerman H., de Esch I. J. P., *Nature Reviews Drug Discovery*, **4**, 107-120 (2005).
- 22) Morisset S., Rouleau A., Ligneau X., Gbahou F., Tardivel-Lacombe J., Stark H., Schunack W., Ganellin C. R., Schwartz J.-C., Arrang J.-M., *Nature*, **408**, 860-864 (2000).
- 23) Bakker R. A., Leurs R., "Constitutively Active Histamine Receptors, Part 13, G Protein-Coupled Receptors," eds. by Seifert R., Wieland T., WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2005, pp. 195-222.
- 24) Ali S. M., Tedford C. E., Gregory R., Handley M. K., Yates S. L., Hirth W. W., Phillips J. G., *J. Med. Chem.*, **42**, 903-909 (1999).
- 25) Tedford C. E., Mant T. G. K., Mah M., Shaffer L. M., Program & Abstract for International Sendai Histamine Symposium: Nov. 22-25; O-12, p 53 (2000).
- 26) From Wikipedia, USA (2007).
- 27) Wulff B. S., Hastrup S., Rimvall K., *Eur. J. Pharmacol.*, **453**, 33-41 (2002).
- 28) Liu H., Kerdesky F. A., Black L. A., Fitzgerald M., Henry R., Esbenshade T. A., Hancock A. A., Bennani, Y. L., *J. Org. Chem.*, **69**, 192-194 (2004).
- 29) Kitbunnadaj R., Hoffmann M., Fratantoni, S. A., Bongers G., Bakker R. A., Wieland K., Jilali A. el, De Esch I. J. P.; Menge W. M. P. B., Timmerman H., Leurs R., *Bioorg. & Med. Chem.*, **13**, 6309-6323 (2005).
- 30) Kitbunnadaj R., Zuiderveld O. P., Christophe B., Hulscher S., Menge W. M. P. B., Gelens E., Snip E., Bakker R. A., Celanire S., Gillard M., Talaga P., Timmerman H., Leurs R., *J. Med. Chem.*, **47**, 2414-2417 (2004).
- 31) Vollinger R. C., Menge W. M. P. B., Leurs R., Timmerman H., *J. Med. Chem.*, **38**, 266-271 (1995).
- 32) Wieland K., Bongers G., Yamamoto Y., Hashimoto T., Yamatodani A., Menge W. M. P. B., Timmerman H., Lovenberg T. W., Leurs R., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **299**, 908-914 (2001).
- 33) Govoni M., Lim H. D., El-Atmioui D., Menge W. M. P. B., Timmerman H., Bakker R. A., Leurs R., De Esch I. J. P., *J. Med. Chem.*, **49**, 2549-2557 (2006).
- 34) Harusawa S., Murai Y., Moriyama H., Imazu T., Ohishi H., Yoneda R., Kurihara T., *J. Org. Chem.*, **61**, 4405-4411 (1996).
- 35) 総説：春沢信哉，荒木理佐，栗原拓史，有合化，**61**, 682-693 (2003).
- 36) Harusawa S., Imazu T., Takashima S., Araki L., Ohishi H., Kurihara T., Yamamoto Y., Yamatodani A., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2561-2564 (1999).

- 37) Harusawa S., Imazu T., Takashima S., Araki L., Ohishi H., Kurihara T., Sakamoto Y., Yamamoto Y., Yamatodani A., *J. Org. Chem.*, **64**, 8608-8615 (1999).
- 38) Hashimoto T., Harusawa S., Araki L., Zuiderveld O. P., Smit M. J., Imazu T., Takashima S., Yamamoto Y., Sakamoto Y., Kurihara T., Leurs R., Bakker R. A., Yamatodani A., *J. Med. Chem.*, **46**, 3162-3165 (2003).
- 39) Harusawa S., Araki L., Terashima H., Kawamura M., Takashima S., Sakamoto Y., Hashimoto T., Yamamoto Y., Yamatodani A., Kurihara T., *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 832-837 (2003).
- 40) Lim H. D., van Rijn R. M., Ling P., Bakker R. A., Thurmond R. L., Leurs R., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **314**, 1310-1321 (2005).
- 41) Lim H. D., Smits R. A., Bakker R. A., van Dam C. M. E., de Esch I. J. P., Leurs R., *J. Med. Chem.*, **49**, 6650-6651 (2006).
- 42) Smits R. A., Lim H. D., Stegink B., Bakker R. A., de Esch I. J. P., Leurs R., *J. Med. Chem.*, **49**, 4512-4516 (2006).
- 43) Jablonowski J. A., Grice C. A., Chai W., Dyorak C. A., Venable J. D., Kwok A. K., Ly K. S., Wei J., Baker S. M., Desai P. J., Jiang W., Wilson S. J., Thurmond R. L., Karlsson L., Edwards J. P., Lovenberg T. W., Carruthers N. I., *J. Med. Chem.*, **46**, 3957-3960 (2003).
- 44) Venable J. D., Cai H., Chai W., Dvorak C. A., Grice C. A., Jablonowski J. A., Shah C. R., Kwok A. K., Ly K. S., Pio B., Wei J., Desai P. J., Jiang W., Nguyen S., Ling P., Wilson S. J., Dunford P. J., Thurmond R. L., Lovenberg T. W., Karlsson L., Carruthers N. I., Edwards J. P., *J. Med. Chem.*, **48**, 8289-8298 (2005).
- 45) Terzioglu N., van Rijn R. M., Bakker R. A., de Esch I. J. P., Leurs R., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **14**, 5251-5256 (2004).
- 46) L.-Dutra A., Arienti K. L., Buzard D. J., Hack M. D., Khatuya H., Desai P. J., Nguyen S., Thurmond R. L., Karlsson L., Edwards J. P., Breitenbucher J. G., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **16**, 6043-6048 (2006).
- 47) Kazuta Y., Hirano K., Natsume K., Yamada S., Kimura R., Matsumoto S., Furuichi K., Matsuda A., Shuto S., *J. Med. Chem.*, **46**, 1980-1988 (2003).
- 48) Watanabe M., Kazuta Y., Hayashi, H., Yamada S., Matsuda A., Shuto S., *J. Med. Chem.*, **49**, 5587-5596 (2006).
- 49) Sato H., Fukushima K., Shimazaki M., Urbahns K., Sakai K., Gantner F., Bacon K., *Eur. Pat. Appl.* 1505064, Feb. 9, 2005.
- 50) Sato H., Tanaka K., Shimazaki M., Urbahns K., Sakai K., Gantner F., Bacon K., *PCT Int. Appl.* WO 2005054239, Jun. 16, 2005.
- 51) Bell A. S., Lane C. A. L., Mowbray C. E., Selby M. D., Swain N. A., Williams D. H., *PCT Int. Appl.* WO 2007072163, Jun. 28, 2007.
- 52) Lane C. A. L., Price D. A., *U. S. Pat. Appl.* 2006111416, May 25, 2006.
- 53) Cai H., Carruthers N. I., Dvorak C. A., Edwards J. P., Kwok A. K., *U. S. Pat. Appl.* 2004048878, Mar. 11, 2004.
- 54) Buzard D. J., Edwards J. P., Kindrachuk D. E., Venable J. D., *PCT Int. Appl.* WO 2005092066, Jan. 6, 2005.
- 55) Burns S., Hamley P., *PCT Int. Appl.* WO 2005014579, Feb. 17, 2005.
- 56) Venable J. D., Thurmond R. L., *Anti-Inflamm. & Anti-Allergy Agents in Med. Chem.*, **5**, 307-322 (2006).