



Title	網膜におけるヒスタミン
Author(s)	澤井, 貞子
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3054448
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	澤 井 貞 子
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 9564 号
学位授与の日付	平成3年3月5日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	網膜におけるヒスタミン
論文審査委員	(主査) 教授 真鍋 禮三 (副査) 教授 遠山 正彌 教授 和田 博

論文内容の要旨

(目的)

ヒスタミンは、神経伝達物質として、脊椎動物の網膜において関わっている可能性が示唆された。一方、血液-眼球柵透過性亢進にヒスタミンが関与している可能性も示唆されている。そこで今回、網膜ヒスタミンが、神経細胞またはそれ以外の組織に存在するかどうかを明らかにするため、各種動物の神経網膜中でのヒスタミン含量と合成酵素活性を、定量分析し検討した。また、ヒスタミンの作用は、ヒスタミン受容体を介して発現すると考えられるため、各種動物の網膜について、ヒスタミンH₁受容体の存在、種差、特徴を明らかにし、その網膜内分布を光頭 Autoradiography にて組織学的検討を行った。更に、ウシ網膜より神経組織分画と微小血管分画に分離し、これらの分画のヒスタミンH₁受容体の分布を検討して、神経、血管両組織に対する histaminergic regulation の可能性を考按した。

(方法)

ヒスタミンの定量: Shore らのO-フタルアルデヒド蛍光法を改良した大和谷らの方法により定量した。

ヒスチジン脱炭酸酵素活性の定量: 田口らの方法により行った。試料を0.25mM L-ヒスチジン及び0.01mM ピリドキサル磷酸を含む緩衝液と反応させ產生したヒスタミン量を、上記の方法で測定した。

網膜血管分画の調製: Meezan らの方法に従いウシ網膜ホモゲネートよりナイロンシーブ (86 μm) にて神経と血管分画を調製した。

[³H] メピラミン結合試験: 各膜分画に対する [³H] メピラミン結合を、Hill らの方法により測定した。非特異的結合には、トリプロリジン10 μM を用いた。

[³H] メピラミンによる Autoradiography : 厚さ 20 μ m のブタ網膜切片を, [³H] メピラミン 2 nM にて, 1 時間 incubation した (25°C)。乳剤を塗布し, 5 週間冷暗所で露出した。

(成 績)

測定した各種動物 (ラット, モルモット, ウサギ, イヌ, ブタ, ウシ, サル) 網膜のヒスタミン含量は, 13 (ウシ) から 540 (イヌ) pmol/g wet tissue であり, ヒスチジン脱炭酸酵素 (HDC) 活性は 3 (兎) から 150 (イヌ) fmol HA synthesized/mg prot. /min. であった。ウシ, ブタ, イヌ, およびヒトの網膜膜分画に対する [³H] メピラミンの特異的結合は飽和し, 結合解離定数は 1.8–3.8 nM であり, 脳における値と近似した。更に, 各種の H₁ 拮抗薬は nM のオーダーで [³H] メピラミン結合を阻害した。しかし, モルモットとウサギの網膜膜分画に対する有意な [³H] メピラミンの特異的結合はなかった。また, ブタ網膜の光顯 Autoradiography の結果より [³H] メピラミンの特異的結合は, 内網状層を中心に網膜内層に多く分布していた。

ウシ網膜血管分画と神経組織分画の結合試験の結果, 両分画に対する [³H] メピラミンの特異的結合は飽和し, 結合解離定数はそれぞれ 2.78 nM, 4.4 nM, 最大結合量は, それぞれ 53.8 fmol/mg protein, 108.9 fmol/mg protein であった。

(総 括)

1. 測定した全動物 (ラット, モルモット, ウサギ, イヌ, ブタ, ウシ, サル) の網膜よりヒスタミン及びヒスチジン脱炭酸酵素活性が検出された。
2. 検出された全種の網膜において, ヒスタミン含量に対し合成酵素活性が比較的高かったことより, 網膜含有ヒスタミンは, 肥満細胞ではなく, 主に神経細胞に存在することが示唆された。
3. ヒスタミン H₁ 受容体が, ウシ, ブタ, イヌ, ヒト網膜に存在した。
4. ウシ網膜の, 神経組織分画と血管分画の両分画においてもヒスタミン H₁ 受容体が存在したが, 網膜 H₁ 受容体活性は大部分神経細胞組織に由来すると考えられた。
5. 光顯 Autoradiography の結果より H₁ 受容体は網膜内層に分布した。
6. 以上よりヒスタミンは, 各種哺乳動物網膜の主に神経組織に存在し, H₁ 受容体は, 神経細胞と微小血管の両組織に存在し, 網膜ヒスタミンが, 神経細胞及び微小血管を標的細胞として働いている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は, 網膜におけるヒスタミンの神経, 血管両組織に対する histaminergic regulation の可能性を, 各種動物神経網膜において検討を行なったものである。まず, 測定した全動物神経網膜より, ヒスタミン, 及びヒスチジン脱炭酸酵素が検出された。これは, 今回ヒスタミンの定量に用いた方法が, 以前の報告より測定感度, 及び特異性が高いためと考えられた。また, この結果より, 検出された全種の網膜において, ヒスタミン含量に対し合成酵素活性が比較的高かったことより, 網膜含有ヒスタミンは,

肥満細胞ではなく、主に神経細胞に存在することが示唆された。

一方、各種動物の網膜において、脳とほぼ同じ薬理学的性質を持っているヒスタミンH₁受容体の存在や種差が明らかにされ、また、それら受容体が網膜内層に分布することが光顕 Autoradiography によって組織学的に確認された。更に、ヒスタミンH₁受容体は、網膜内の神経細胞と微小血管の両組織に存在していることが、明らかにされた。特に、網膜血管にヒスタミンH₁受容体が存在することはヒスタミンが網膜血管の透過性に関与する可能性を示唆するもので臨床的に有意である。

以上より本研究は、網膜ヒスタミンが、神経細胞及び微小血管を標的細胞として働き、神経伝達や、網膜血管の透過性に関与する可能性を示唆するもので、学位論文として価値あるものと考える。