

Title	マウス脳内ヒスタミンの存在様式とその代謝回転
Author(s)	前山, 一隆
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33273">https://hdl.handle.net/11094/33273</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名・(本籍)	前 山 一 隆
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 5 6 1 4 号
学位授与の日付	昭 和 57 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医学研究科 生理系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	マウス脳内ヒスタミンの存在様式とその代謝回転
論文審査委員	(主査) 教 授 和田 博 (副査) 教 授 吉田 博 教 授 倉智 敬一

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

ヒスタミンの合成酵素であるヒスチジン脱炭素(HDC)とヒスタミンの脳内分布からヒスタミンが神経伝達物質として作用していることが提唱されてきた。しかし組織学的方法による直接的なヒスタミン線維の証明がなされていない現在、ヒスタミンの神経伝達物質としての存在は確実さを欠いている。脳内ヒスタミンを研究する上で、1) 脳内ヒスタミン含量が他のアミンに比べて少ないこと、2) 強力なHDCの特異的阻害剤がなかったこと、3) 脳内ヒスタミンの動態をみる場合、肥満細胞・非肥満細胞に由来する2つのヒスタミン貯蔵プールを考慮する必要がある、といった問題点があった。これらを解決するため著者は、1) 高速液体クロマトグラフィーを用いたヒスタミンの微量定量法を開発し、2) 新しいHDC阻害剤 $\alpha$ -フルオロメチルヒスチジン( $\alpha$ -FMH)と、3) 肥満細胞を欠損する突然変異マウス( $W/W^0$ )を用いて、脳内ヒスタミンの存在様式とその代謝回転を調べた。

### 〔方法ならびに成績〕

#### 1) ヒスタミン及びHDC活性の測定

マウス脳を過塩素酸で除蛋白した後、AG50カラムでヒスタミンを部分精製し、その一部を高速液体クロマトグラフィーで分離して、オンラインでShore等のO-フタルアルデヒド縮合法を用いて蛍光測定した。最高感度5 pmoles が得られた。

HDC活性は渡辺らの方法を用いてヒスチジンから生成したヒスタミンを分別測定した。

#### 2) $\alpha$ -FMHの正常型マウス(ddY系)脳内HDC活性、ヒスタミン含量に及ぼす影響

i) 用量の検討: ddY系マウスに $\alpha$ -FMH 1-100 mg/kg腹腔内投与し、4時間後に断頭し脳を分離し

た。HDC 活性は 1—10mg/kg で用量依存的に減少し、25mg/kg 以上では 90% 以上の阻害を示した。ヒスタミン含量は 10mg/kg で 40% に低下し、さらに投与量を増加しても 30% 残存した。

ii) 時間経過の検討:  $\alpha$ -FMH 25mg/kg 腹腔内投与すると HDC 活性は 1 時間後 10% に低下し、12 時間後まで 10% 台が続き、24 時間後より回復がみられた。一方、ヒスタミン含量の減少は HDC 活性に比べて緩徐であり 2 時間で 50% に達し、24 時間後までこの値を持続した。

### 3) 肥満細胞欠損 $W/W^0$ マウスの脳内 HDC 活性とヒスタミン含量

$W/W^0$  マウスには肥満細胞が正常型  $+/+$  マウスの 1% しか存在しない (北村幸彦ら, 1978 年)。 $W/W^0$  と  $+/+$  マウスの HDC 活性と脳内ヒスタミン含量を比較すると HDC 活性に有意差は認められないが、ヒスタミン含量は  $W/W^0$  マウスは  $+/+$  マウスの 53% であった。

### 4) $\alpha$ -FMH の $W/W^0$ マウス脳内 HDC 活性、ヒスタミン含量に及ぼす影響

$W/W^0$  マウスに  $\alpha$ -FMH 25mg/kg 腹腔内投与を行ない HDC 活性、ヒスタミン含量の時間的変化を調べた。HDC 活性は ddY 系マウスと同様に 30 分後に 10% まで抑制され、12 時間後まで低値を持続し、24 時間後より回復がみられた。一方、ヒスタミン含量は HDC 活性に比べて緩徐に減少し、6 時間で完全に消失した。さらに、24 時間まで低値を続けた後、48 時間後 40% に回復した。

$W/W^0$  マウスに  $\alpha$ -FMH を投与した後にみられる全脳あるいは部分脳のヒスタミン含量の減少から半減期を求めると、全脳、前脳 (大脳皮質・海馬・線条体を含む)、中脳 (視床・視床下部・中脳を含む) でそれぞれ 75 分、59 分、91 分であった。

### 〔総括〕

- 1) 高速液体クロマトグラフィーを用いることにより、ヒスタミンの蛍光測定に際し妨げとなっていたアンモニアやスペルミジンが分離できヒスタミンの特異的微量測定を可能とした。
- 2)  $\alpha$ -FMH は HDC 活性を従来の阻害剤に比べて特異的かつ強力に阻害した。ddY 系マウスに投与後、HDC 活性が抑制されたにもかかわらずヒスタミン含量が 40% 残存することから脳内ヒスタミンの存在様式として代謝回転の異なる 2 つの貯蔵プールが存在することを確認した。
- 3) 肥満細胞が欠損している  $W/W^0$  マウスを用いて非肥満細胞性ヒスタミンが脳に存在することを明らかにした。
- 4)  $\alpha$ -FMH 投与により  $W/W^0$  マウス脳内ヒスタミンが完全に消失したことから代謝回転の早いプールが非肥満細胞、遅いプールが肥満細胞に由来することを明らかにした。Snyder らはヒスタミンの代謝回転が非常に早く半減期が 1 分以内であると報告しているが、著者は、マウス全脳の半減期が 75 分であることを明らかとした。

以上の諸成績は脳内においても肥満細胞性ヒスタミンと非肥満細胞性ヒスタミンが存在することを明らかにしており、後者は、神経伝達物質としての役割を有することが強く示唆された。

## 論文の審査結果の要旨

本研究はヒスタミンの特異的微量測定法を開発しヒスチジン脱炭酸酵素の特異的阻害剤である $\alpha$ -フルオロメチルヒスチジンと肥満細胞が欠損している  $W/W^0$  マウスを用いて脳に非肥満細胞性ヒスタミンが存在することを明らかにしたものである。即ち上記の動物と薬物を用いることにより脳における非肥満細胞性ヒスタミンの存在部位を明らかにすると共に、その代謝回転速度を測定し、半減期はカテコールアミンと同様の1—1.5時間であることを示し、神経伝達物質としての存在の可能性を明確とした。

ヒスタミンは脳において神経伝達物質として作用していることが提唱されているが、まだ組織学的方法による直接的なヒスタミン線維の証明はない。本研究は今後、ヒスタミンの神経伝達物質としての役割を明らかにする基礎となり学位論文として価値あるものと認められる。