



Title	Dynamic Analysis of Histamine-Mediated Attenuation of Acetylcholine-Induced Sweating via GSK3 $\beta$ Activation
Author(s)	松井, 佐起
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34281">https://hdl.handle.net/11094/34281</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

### Synopsis of Thesis

[論文題名 : Thesis Title]

Dynamic Analysis of Histamine-Mediated Attenuation of Acetylcholine-Induced Sweating via GSK3 $\beta$  Activation

(動態学的解析に基づく発汗の機能評価; ヒスタミンはGSK3 $\beta$ を活性化することでアセチルコリン誘導性発汗を抑制する)

専攻名 : 内科系臨床医学専攻  
Division

学位申請者 : 松井 佐起  
Name

---

[目的(Purpose)]

Sweat has been thought to implicate in exacerbate atopic dermatitis (AD) in diverse ways. However, the cause of hyporesponsiveness to acetylcholine in AD remains obscure. In this study, the impact of histamine to acetylcholine-induced sweating response was evaluated.

[方法ならびに成績(Methods/Results)]

Methods: Sweating response was measured with counting the number of active sweat gland by starch-iodin reaction, optical coherence tomography, skin conductance to evaluate the retained water volume in stratum corneum, and visualizing by two photon excitation microscopy in mice and quantitative sudomotor axon reflex test (QSART) in human subjects. Furthermore, immunohistochemical analysis to confirm localization of acetylcholine and histamine receptors was performed. Phosphorylation kinase array was employed to determine the intersection between Ach and histamine.

Results: Histamine demonstrably inhibited the acetylcholine-induced sweating in both murine and human via H1R-mediated signaling. Unexpectedly, H4 receptor antagonist inhibited both baseline sweating and sudomotor function. H1R expressed on both sweat gland and peripheral nerve fibers, while H2R expressed only on nerve fibers in murine hindpaw skin. As For human, histamine also decreased the QSART measuring results. Phosphorylation of GSK3 $\beta$  in sweat gland was observed by Ach-treatment, while not by Ach- and histamine-treatment. Two-photon excitation microscopy revealed the 3 dimensional structure of sweatgland and its motion after sudomotor stimulation.

[総括(Conclusion)]

These results might partly explain the mechanisms in hypohidrosis, and provide the novel coping strategies for xerosis in AD. Furthermore, there is potential therapeutic application of these compounds to certain dermatoses related to dyshidrosis.

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		松井 佐起	
論文審査担当者	(職)	氏	名
	主 査	大阪大学教授	岸 山 一 朗
	副 査	大阪大学教授	南 池 章
	副 査	大阪大学教授	玉 井 貞 人

**論文審査の結果の要旨**

マウスにおいてアセチルコリン誘導性発汗の定量方法を確立した。また、アセチルコリン誘導性発汗をヒスタミンが抑制することを証明し、ヒスタミン受容体の中でH1receptorが重要な役割を持つことをH1blockerやH1knock outマウスをもちいてしめた。H1receptorは汗腺細胞、汗腺周囲の神経線維、筋上皮細胞に発現していた。蛋白レベルではphosphokinase-arrayをもちいて、グリコーゲンの生成に関与するGSK3 $\beta$ のリン酸化が発汗促進に働くことを示し、この反応が汗腺レベルでも観察されることを組織化学染色にて確認した。

また発汗の像を動的にとらえるため、2光子励起顕微鏡をもちいてマウスの生体内で、蛍光ラベルされた汗腺をとらえることに成功した。アセチルコリン投与時の汗腺の動きを継続的に観察しヒスタミンの拮抗作用が汗の分泌に関与する可能性を提示し、学位の授与に値すると考えられる。