The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Prostaglandin D2の睡眠誘発ならびに体温低下作用に関する研究
Author(s)	上野, 隆司
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34759
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【4】

氏名・（本籍）	上野隆司（うえの りゅうじ）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 6535 号
学位授与の日付	昭和59年5月24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	Prostaglandin D_2の睡眠誘発ならびに体温低下作用に関する研究
論文審査委員	（主査）教授 岩田平太郎 （副査）教授 近藤 雅臣　教授 青沼 繁　教授 三浦 喜温

論文内容の要旨

緒言

プロスタグランディン（PG）は炭素数20個からなる一連の生理活性を有する不飽和モノカルボン酸であり，5員環部分の修飾の相違により多くの種類のPGが天然より発見されている。これらPGsの生理並びに薬理作用は多岐に亘り，多くの臓器で重要な役割を演じているが，脳内でのPGsの作用に関しては僅かにPGE及びPGFの発熱作用が詳細に研究されただけで，その他の作用については最近まで殆んど手がつけられていなかった。これは当時PGsの生合成能を判定するに当ってPGEやPGFの産生を基準としていたため，これらPGE，PGFの産生能の乏しい脳は研究の対象とはなり難かったためであろうと思われる。

1977年にAbdel-Halimらはラット脳ホモジネートをインキュベートした後，GC-MSによりPGsを定量し，PGE_2，$PGF_{2\alpha}$と共にPGD_2が脳内に存在すること，しかもその量が際立って多いことをはじめて見出し，PGD_2の脳内での挙動が注目されるに至った。その後，ShimizuらによりPGD_2合成酵素，又Watanabeらにより，PGD_2脱水素酵素が脳中より精製され，中枢神経系におけるPGD_2の生合成代謝経路が明らかにされたが，その中枢作用に就いては依然として不明のままであった。

本研究はPGD_2の中枢作用の解明に関するものであり，PGD_2が脳視束前野に作用して体温低下作用並びに睡眠誘発作用を発現することを見出し，PGD_2が脳内におけるこれらの作用の調節物質である可能性を示したものである。

実験結果

（第一章）PGD_2のラット体温低下作用

PG類（1.2～6 nmol／kg体重）を非麻酔下でラット脳室内及び脳内部位に微量注入し，結腸温，尾皮膚温，心拍数に対する中枢作用を調べた。その結果以下の結論を得た。

1. PG類の結腸温，尾皮膚温，心拍数を変化させるラット脳内作用部位は視束前野であった。
2. PGD_2はラット結腸温を約1℃下降させ，心拍数を約20％減少させる中枢作用を有していた。
3. PGE_2，$PGF_{2\alpha}$はラット心拍数を中枢性に約50％増加させる作用を有し，この作用はPGE_2，$PGF_{2\alpha}$による発熱作用発現に先んじて起こった。
4. PGE_2，$PGF_{2\alpha}$，PGD_2をラット視束前野に投与すると，末梢血管の一時的な収縮が起きた。

（第二章）バクテリアリポポリサックライド（LPS）によるラット体温低下における脳内PGD_2の役割

LPSをラット腹腔内に投与すると体温が低下することが多くの研究者により報告されてきたが，そのメカニズムは不明であった。そこで本章においてLPSによるラット体温低下機構を解明しようと試みた。そして以下の結論を得た。

1. LPSによるラット体温低下はPG合成阻害剤であるインドメサシンやアスピリン等により抑制された。これはLPSによるラット体温低下にPGが関与していることを示している。
2. LPS投与により，ラット脳内主要PGのうちで唯一体温低下作用を有すPGD_2量が，その脳内作用部位である視束前野領域で増加した。さらにこの増加はLPSによる体温低下と同様，インドメサシン投与により抑制された。
3. LPSによるPGD_2産生促進効果は視束前野領域のスライスを用いたin vitroの系においても確認された。

以上の結果は，LPSがラット脳内におけるPGD_2産生を促進し，そのPGD_2が脳内メディエーターとして視束前野に作用し，ラット体温を中枢性に低下させることを示している。

（第三章）脳内睡眠誘発物質，PGD_2

筆者はPG類をラット脳内に注入し，体温を測定していた際，PGD_2に催眠作用があることに気付いた。そこでPG類を非麻酔下にラット脳内部位或は脳室内に投与し，脳波を主とする睡眠の生物検定システムを用い睡眠経過を詳細に検討した。そして以下の結果を得た。

1. PGD_2はラット脳視束前野に作用して睡眠を誘発した。
2. 日内睡眠リズムを有するラット第三脳室にPGD_2を夜間連続注入すると，60fmol／min のPGD_2投与で徐波睡眠量が有意に増加し，600 fmol／min及び6 pmol／minの夜間連続注入では，徐波睡眠と共に逆説睡眠も有意に増加した。PGD_2は視束前野内に1.43～2.32 ng／g湿重量含まれており，PGD_2の睡眠誘発最小有効量は脳内で生合成される生理的な量の範囲内であると考えられる。
3. PGD_2投与後の睡眠は脳波上，及び行動上ラットの正常な生理的睡眠と差異は認められなかった。さらにPGD_2に体温低下作用を有する点も生理的睡眠時に体温が低下することと矛盾しない。

以上の結果より脳内で活発に生合成・分解されているPGD_2が生理的な睡眠を調節している可能性があるという〝プロスタグランディン仮説〟を提起した。PGD_2の作用部位である視束前野は古くから睡眠の一つの中枢と考えられており，この部位にPGD_2受容体が密に存在していることも本研究の後Yamashitaらにより明らかにされた。さらにPG合成阻害剤であるインドメサシンが自然睡眠を阻害する

というKruegerらの報告も我々の説を支持している。

総　括

以上のように，本研究はPGD_2が脳内視束前野に作用して，体温低下作用並びに睡眠誘発作用を発現することを明らかにし，PGD_2がこれら中枢作用を調節する内因性物質である可能性を見出したものである。

論文の審査結果の要旨

本研究は，脳内で生合成，分解されるProstaglandin D_2が生理的睡眠を調節している可能性を示したもので，薬学博士の称号を与えるに値するものである。