



Title	動揺病の発症におけるヒスタミン神経系の関与 : 神経生化学的, 神経薬理学的研究
Author(s)	武田, 憲昭
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35220
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

氏名・(本籍)	たけ 武	だ 田	のり 憲	あき 昭
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7 2 1 2	号	
学位授与の日付	昭和 61 年 3 月 25 日			
学位授与の要件	医学研究科 外科系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当			
学位論文題目	動揺病の発症におけるヒスタミン神経系の関与 — 神経生化学的, 神経薬理学的研究 —			
論文審査委員	(主査) 教授 松永 亨 (副査) 教授 和田 博 教授 塩谷弥兵衛			

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

ジフェンヒドラミンなどの抗ヒスタミン薬が動揺病(乗物酔い)の予防に有効であることが経験的に知られており, トラベルミンなどの市販薬として臨床的に用いられている。この事実は, 動揺病の発症にヒスタミン神経系が関与している可能性を示唆している。

本研究ではまず, 免疫組織学的手段によりラット脳におけるヒスタミン神経系の分布と前庭神経核へのヒスタミン線維の投射路を検討した。次にラットを用いた動揺病の動物モデルを開発し, このモデルを用い神経生化学的および神経薬理学的手段によりヒスタミン神経系の動揺病の発症における関与について検討した。

(方法ならびに成績)

以下の実験にはウイスター系雄性ラット(体重 150 g)を使用した。

1. ラット脳を灌流固定し, ヒスタミンの合成酵素であるヒスチジン脱炭酸酵素(HDC)に対する抗体を用いた免疫組織化学法によりヒスタミン神経系の分布を検討した。HDC陽性ニューロン(ヒスタミン・ニューロン)は後部視床下部の乳頭体付近に細胞体を有し, その軸索は脳内の様々な部位に分布し, 脳幹においては内側前庭神経核, 孤束核, 背側迷走神経核などに存在していた。次に内側前庭神経核に逆行性のトレーサーであるレクチンを注入したところ, 後部視床下部のHDC陽性ニューロンが標識された。
2. ラットは嘔吐をしないが悪心を誘発する毒物により異味症を示し, カオリンのような無栄養物を摂取することが報告されている。ラットに動揺病に引きおこす目的で直線および角加速度変化を伴う回転刺激を1時間与えると, ラットは通常全く食べないカオリンを平均 1.3 g 摂取した。しかし, ラットに加速

度変化を伴わない単純な回転刺激を1時間与えてもカオリン摂取は誘発されなかった。

3. 直線および角加速度変化を伴う回転刺激を1時間与えた場合のラット脳の視床下部および橋・延髄のヒスタミン含量を測定すると、コントロール群に比しそれぞれ27%、18%と有意に増加していた。両部位ともヒスタミン含量は刺激開始後15分で最大値を示し、1時間の刺激でもまだ増加がみられたものの2時間の刺激ではコントロール値に回復していた。しかし、加速度変化を伴わない単純な回転刺激では、ラット脳内のヒスタミン含量の増加は観察されなかった。

4. 両側の内耳を破壊したラットに同じ加速度変化を伴う回転刺激を加えても、カオリン摂取は誘発されず、また視床下部および橋・延髄のヒスタミン含量の増加は観察されなかった。

5. ヒスタミン H_1 拮抗薬であるジフェンヒドラミン20mg/kgを回転刺激直前に、およびヒスタジン脱炭酸酵素の阻害剤である α -フルオロメチルヒスタジン (α -FMH) 100 mg/kgを回転刺激を加える6時間前に腹腔に投与しておく、加速度変化を伴う回転刺激によるカオリン摂取は有意に抑制された。

(総括)

1. 免疫組織学的手段により、ヒスタミン・ニューロンは自律神経系の中枢である視床下部の後部に存在し、その軸索を動揺病発症に密接に関係する前庭神経核の内側核に投射していることを明らかとした。また自律神経機能に関与している脳幹の核である孤束核や背側迷走神経核にもヒスタミン線維が分布していることも示した。動揺病は前庭・自律神経反射による疾患であることから、これらの形態学的事実はヒスタミン神経系が動揺病発症に関与していることを示唆するものと思われる。

2. 直線および角加速度変化を伴う回転刺激によりラットに異味症が誘発されたことから、カオリン摂取量をラットの動揺病の有無ならびにその程度の判定に利用した。

3. この動物モデルを用いた神経生化学的実験結果から、動揺病に罹患したラットにおいては、内耳を介しヒスタミン神経系の活動性が変化していると考えられる。ジフェンヒドラミンにより H_1 レセプターを抑制したり、 α -FMHにより神経性のヒスタミンを枯渇させておくと、ラットの動揺病が抑制された。この神経薬理学的実験結果から、ヒスタミン神経系の活動性の亢進が動揺病の発症に関与していると思われる。

4. 以上の結果より、内耳を介した前庭刺激が後部視床下部に細胞体を有するヒスタミン・ニューロンの活動性を亢進させ、この情報が脳幹に至ることが動揺病発症の1つの原因となるものと結論した。また α -FMHが将来、新しい抗動揺病薬として臨床的に用いられる可能性も示唆した。

論文の審査結果の要旨

動揺病はよく知られた疾患であるが、その発症の神経機序はいまなお確立されておらず、薬物による予防効果も不十分である。本論文は、動揺病の予防に抗ヒスタミン薬が用いられていることから、まずラット脳におけるヒスタミン神経系の分布を検討し、視床下部から前庭神経核内側核に至るヒスタミン作動性下行路をはじめ明確にした。さらに、異味症を指標とするラットの動揺病の動物モデルを開発、

発展させ、動揺病に罹患したラットにおいては内耳を介し視床下部と脳幹のヒスタミン含量が増加すること、抗ヒスタミン薬やヒスタミンの合成酵素の阻害剤によりラットの動揺病が抑制されることを見いだし、動揺病の発症にヒスタミン神経系の活動性の亢進が関与していることを証明した。また、新しい抗動揺病薬の開発の可能性を示した。

本研究は動揺病発症機序解明の点で価値ある業績であり、学位論文に値するものである。