



Title	脳内ヒスタミンの神経内分泌機構における役割：ヒスタミン神経系によるコルチコトロピン作働系およびバソプレッシン作働系の調節
Author(s)	Ramon, Cacabelos
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35283">https://hdl.handle.net/11094/35283</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">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

氏名・(本籍)	ラモン・カカベロス RAMON・CACABELOS
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7678 号
学位授与の日付	昭和62年3月26日
学位授与の要件	医学研究科内科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	脳内ヒスタミンの神経内分泌機構における役割：ヒスタミン神経系によるコルチコトロピン作働系およびバソプレッシン作働系の調節
論文審査委員	(主査) 教授 西村 健 (副査) 教授 和田 博 教授 谷澤 修

## 論文内容の要旨

## 〔目 的〕

神経化学的およびヒスチジン脱炭酸酵素に対する特異抗体を用いた形態学的研究により脳内ヒスタミン神経系の分布が明確となったが、その神経刺激伝達物質あるいは調節物質としての生理的な機能については明らかではない。脳内ヒスタミン神経系は細胞体が視床下部後部に局在し、神経線維が特に視床下部に密に投射していることから、ヒスタミンは神経内分泌機能に深く関与していることが示唆される。そこで、お互いに密接な関係をもち、多くの類似した作用をもつコルチコトロピン作働系とバソプレッシン作働系の二つの神経内分泌系に焦点を絞り、これらの系におけるヒスタミンの役割を検討した。

## 〔材料と方法〕

ウィスター雌性ラット(150~175g)を用い、以下の実験を行った。

- ① 両側副腎摘出による視床下部一下垂体系におけるヒスタミン含量とヒスタミン $H_1$ -受容体結合能に対する影響。
- ②  $\alpha$ -フルオロメチルヒスチジン慢性投与の両側副腎摘出ラット(100mg/kg/day, 腹腔内)の血中および視床下部一下垂体系におけるバソプレッシンおよびACTH濃度に対する影響。
- ③ ヒスタミン(6  $\mu$ moles/kg, 腹腔内または側脳室内)、メピラミン( $H_1$ -遮断薬, 3  $\mu$ moles/kg, 腹腔内)、ファモチジン( $H_2$ -遮断薬, 4  $\mu$ moles/kg, 腹腔内)の視床下部一下垂体系におけるバソプレッシンおよびACTH濃度あるいはCRHによる血中ACTH反応に対する影響。

## 〔結 果〕

- ① 両側副腎摘出により視床下部一下垂体系のヒスタミン含量は摘出後の時間経過に従って部位特異的

に変動した。特に血中ACTHが増加し始める頃に、視床下部前部のヒスタミンは増加し、後部では減少した。また、ヒスタミンの増加が認められた部位では $H_1$ -受容体の結合活性は減少し、反対にヒスタミンが減少した部位では結合能が増加した。

- ②  $\alpha$ -フルオロメチルヒスチジンを慢性投与し、脳内の神経性ヒスタミンを完全に涸渇させておいた時、正常ラットの血中ACTH、バソプレッシン濃度には何ら影響が認められなかったが、両側副腎摘出ラットにおいては下垂体前葉のACTH含量が50%減少し、血中ACTHの増加が抑制され、さらに、視床下部-下垂体系および血中のバソプレッシン濃度が著明に減少した。
- ③ ヒスタミンの投与は視床下部後部、正中隆起および下垂体前葉のバソプレッシン含量を増加させた。視床下部後部での増加は $H_1$ -、 $H_2$ -遮断薬によって抑制されたが、反対に正中隆起では $H_1$ -遮断薬が、下垂体前葉では $H_2$ -遮断薬の同時投与がヒスタミン単独よりさらにバソプレッシン濃度を増加させた。また、ヒスタミンの投与は血中ACTH濃度を増加させたが、CRHによる血中ACTHの増加は抑制した。

#### [考 察]

以上の結果よりコルチコトロピン作働系におけるヒスタミンの役割はこの系の機能状態に依存していると考えられる。つまり、正常な状態ではヒスタミンは特に重要な働きをしておらず、ネガティブフィードバック機構が正常に作働する状態でCRHを増加させるとCRHによるACTHの分泌を抑制する。しかし、 $\alpha$ -フルオロメチルヒスチジンで脳内の神経性ヒスタミンを涸渇させておいたとき両側副腎摘出後のACTHの上昇が見られなかったことから、ヒスタミンはフィードバック機構が破壊された状態では恐らくCRHを介してACTHの分泌を亢進させる方向に作用しているのであろう。

また、 $\alpha$ -フルオロメチルヒスチジンの慢性投与はバソプレッシンの基礎レベルに何ら影響を与えなかったが、両側副腎を摘出した後ではバソプレッシンの上昇が著明に抑制されたことからバソプレッシン作働系においてもヒスタミンはコルチコトロピン系と同様な機能状態に依存した調節を行っているのであろう。

さらに、選択的ヒスタミン受容体遮断薬を用いた実験と両側副腎摘出後の視床下部-下垂体系のヒスタミン含量の測定結果から、脳内ヒスタミンは視床下部-下垂体系の各部位において異なった方向に、異なった受容体を介して、この二つの神経内分泌系を調節していると思われる。

#### [総 括]

ヒスタミンはコルチコトロピン作働系およびバソプレッシン作働系の二つの神経内分泌機構における特異的な神経調節物質として機能していることが示唆された。

### 論文の審査結果の要旨

審査要旨：神経化学的および形態学的研究により脳内ヒスタミン神経系の分布が明らかにされているが、その生理的機能の詳細は明らかでない。

本研究は、コルチコトロピン作働系とバソプレッシン作働系の2つの神経内分泌系についてヒスタミンの役割を検討したものである。

両側副腎摘出により視床下部・下垂体系各部のヒスタミン含量に特徴的な変化が認められ、ヒスタミン合成酵素阻害剤 $\alpha$ -フルオロメチルヒスチジンの慢性投与により両側副腎摘出による血中ACTHの反応および視床下部・下垂体系のバソプレッシンの反応が著明に低下した。これらの結果はヒスタミンがコルチコトロピン系とバソプレッシン系の共通の調節因子として機能していることを示唆するもので、本研究は脳内ヒスタミンの生理的役割についての理解を前進させた点で価値があり、学位に値する。