The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ラット中枢神経系におけるヒスタミンの生理的役割 : 概日リズムへの影響を中心に
Author(s)	糸井, 暢子
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36067
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

【3】

氏名・(本籍)	糸井暢子（いとい のぶこ）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8573 号
学位授与の日付	平成元年3月24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	**ラット中枢神経系におけるヒスタミンの生理的役割 ー概日リズムへの影響を中心にー**
論文審査委員	(主査) 教授 和田 博 (副査) 教授 吉田 博　教授 中川 八郎

論文内容の要旨

〔緒言〕

私たちは，ラット脳内のヒスタミン（HA）含有神経系の存在を免疫組織学的方法を用いて明らかにしたが，この神経系の脳内における生理的な役割に関する研究は数少ない。そこで，HA含有線維の終末とHAのH1受容体が哺乳類の概日リズムの主要な発振器である視交叉上核（SCN）に存在すること，in vitroの実験でSCN内のニューロンがHAに反応を示すことなどの事実から，HAが概日リズムの調節に関与しているのではないかと考え，以下の実験を行なった。

〔方法ならびに結果〕

実験1：ウィスター系の雌性ラットを用いて，暗期開始時に最高値を，明期開始時に最低値を示すという明確な概日リズムによる調節が知られている血清中のコルチコステロン（CS）値の日内変動と，脳内HA含量の関連を検討した。血清中CSはラット尾静脈から4時間ごとに連続採血したサンプルを蛍光法を用いて測定した。HAの合成酵素の特異的阻害剤であるαーフルオロメチルヒスチジン（FMH）を，あらかじめラット側脳室内に挿入してあったカニューレを介して200μg／200hr（約8日間）慢性投与して脳内のHAを涸渇したところ，投与開始後4・5日目に測定した血清中CS値のリズムが，生理的食塩水投与群の示すリズムと比べると著しく平担化することが判明した。そこで，副腎皮質からのCS分泌を調節している副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の概日リズムに対する慢性的な脳内HA涸渇の影響を検討した。同様にウィスター系雌性ラットを用い，血清中のACTHはFMH投与開始後5日目に6時間ごとに断頭採血して得たサンプルをラジオイムノアッセイ法によって測定した。その結果，CSリズムへの影響と同様に，FMH投与によるHAの涸渇は，暗期開始時におけるACTH量を生食投与群より減少

させ、逆に明期開始時には増加させることが観察された。

実験２：血清中のＣＳ量は概日リズムのみならず外界からの様々なストレスに反応して上昇することが知られている。ddＹ系の雌性マウスを用いて，trans-position，拘束，拘束水浸の各ストレスに対する血清中ＣＳ値の反応と脳内ＨＡの涸渇の関連を検討した。いずれのストレス負荷でも血清中ＣＳ値は２倍以上の増加を示したが，FMH投与群と生食投与群で，ストレスによる血清中ＣＳ値の上昇に差異は認められなかった。

実験３：視交叉上核によって支配されている概日リズムには，血中のＣＳ値以外にも摂食・飲水・自発運動・睡眠覚醒サイクルといった行動のパラメータが挙げられる。概日リズムの研究をするには，これらのパラメータを長期間に渡って連続測定することが必要であるが，睡眠覚醒に関しては，これまで膨大な記録を目視で解析して睡眠ステージを判定せざるを得なかったので，多大な労力と時間を要することから殆ど行なわれてこなかった。そこで，市販されているシグナルプロセッサ（NEC－７T17）で使用できるon-line 自動睡眠ステージ判定プログラムを開発した。これは，ラットに慢性的に埋めこんだ電極から得た皮質脳波と頸筋の筋電図を，１m sec ごとにＡ／Ｄ変換して入力し，全波整流後の振幅の積分値を算出して５秒ごとのユニット単位で，熟練した観察者が目視時に用いる判断基準と同一のアルゴリズムで処理し，各ユニットごとに典型的な徐波睡眠・REM睡眠・覚醒の三段階の中で最も類似した睡眠段階に振り分ける様にしたものである。このプログラムを用いて，ロングエバンス系雄性ラットの睡眠覚醒を観察したところ，FMHの腹腔内投与後の暗期期間における徐波睡眠が10％増加することが確認された。

実験４：特定の化学物質が概日リズムの調節を行なっているか否かを判定するには，明暗という最大の同調因子を排した状態で出現する自由継続リズムに対する影響を観察する方法がある。この状態ではラットはそれぞれの生得的なリズムに従って行動するので，活動の開始を主観的な暗期開始時刻と考え，この時刻をそれぞれのラットの主観的なサーカディアン時刻の12時（ＣＴ－12）とした。ウイスター系雄性ラットを常暗の恒温室で飼育して自発運動と飲水行動を自動的に測定し，自由継続リズムの出現を確認した後に主観的暗期の中間時刻（ＣＴ－18）と主観的明期の中間時刻（ＣＴ－６）にFMHを腹腔内に連続投与したところ，どちらの時刻でも投与初日に暗期開始時刻の位相が後ろにずれるphase－delay 現象が観察された。これは脳内のＨＡ含量の急激な減少によると思われるので，薬物の投与時刻を３時間ごとに設定し，あらかじめ側脳室内に埋めこんだカニューレを介してＨＡを投与したところ，主観的な投与時刻によって活動開始時刻の位相が前後に移動し，その強度も様々であった。そのデータをまとめてphase－response曲線を算出したところ，ラットの活動レベルが低下する主観的明期に相当する時刻でのＨＡ投与は活動開始の位相のadvanceを，主観的暗期に相当する時刻では逆に位相のdelayを誘発することが分かった。

〔考察ならびに結語〕

実験１と２の結果から，ラット脳内の神経性ＨＡは，下垂体前葉を介して血清中のＣＳの概日リズムを調節していることが示唆されたが，ストレス反応によるＣＳ量の変動には関与していないと考えられる。同様に，実験３の結果から脳内ＨＡはラットの睡眠リズムの拡幅にも関与していることが示唆され、さらに

実験4の結果は神経性ＨＡはアセチルコリンやGABA などと同様に，神経伝達物質として自発運動と飲水行動の概日リズムの位相の調節，即ち同調因子のひとつとして機能している可能性を示している。以上の事実から，ラット脳内のＨＡ含有神経系は，ＳＣＮによって支配されている概日リズムの調節に関与していることが明らかとなった。

論文の審査結果の要旨

本研究は，近年神経伝達物質あるいは調節物質として注目されているヒスタミンの中枢神経系における生理的役割を明らかにする目的で行なわれたものである。ヒスタミンの合成阻害剤を用いた涸渇実験で，12時間ごとの明暗条件下では血清中のコルチコステロン・ＡＣＴＨの概日リズムおよび睡眠覚醒サイクルの概日リズムの振幅が減少することを明らかとした。また，連続暗期の条件下では，自発運動と飲水行動の自由継続リズムの活動開始の位相が，ヒスタミンの脳内投与で前後に移動することを見い出し，ヒスタミンが自由継続リズムの位相の調節を行なっていることを示した。これらの事実から，内分泌・睡眠覚醒・自発運動の概日リズムの調節にラット脳内の神経性ヒスタミンが関与していることが証明された。これらの成績は，生体リズムの研究に重要な意義を持つものであり，医学博士の学位に値すると認められる。