



Title	脳内ヒスタミン神経系の出力系の研究
Author(s)	稲垣, 直之
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37118
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

【 2 】

氏 名 ・ (本籍)	い 稲	が 垣	な 直	ゆ 之
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	第	9 0 6 6	号	
学位授与の日付	平 成 2 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	脳内ヒスタミン神経系の出力系の研究			
論文審査委員	(主査) 教 授	和 田 博		
	(副査) 教 授	三 木 直 正	教 授	遠 山 正 彌

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

近年、哺乳類の脳内にヒスタミン神経系が存在することが証明された。しかし、結節乳頭核に存在するヒスタミンニューロンが、脳のいかなる部位に神経線維を投射するか、その詳細は不明である。ヒスタミン神経系の終末分布とその標的細胞、すなわちその出力系を調べることは、その生理作用を知る上で重要である。そこで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てヒスタミン神経線維の脳内分布の詳細を調べた。さらにアストロサイトが脳内ヒスタミンの標的細胞の一つであると考え、培養アストロサイトに対するヒスタミンの作用を検討した。

〔方法ならびに結果〕

1. 脳内ヒスタミン神経線維の分布

ラット脳を灌流固定し、HDCに対する抗体を用いた免疫組織化学法により、ヒスタミン神経線維の分布を検討した。ヒスタミン神経線維は嗅球から脊髄まで脳の大部分にわたって分布していた。線維密度を、5 : very high, 4 : high, 3 : medium, 2 : low, 1 : very low, 0 : no fiber と段階分けすると、視床下部が4～5、視床が3～4、嗅球・下垂体後葉が1～2、海馬・小脳・脊髄が1、脳幹背側部が0～1であった。神経線維は一般にニューロンやグリア、血管など特定の細胞を取り囲むことはなかったが、例外的に三叉神経中脳路核では、その大型ニューロンの周囲をとり囲み、シナプスを形成していた。

2. 培養アストロサイトにおけるヒスタミンH₁受容体の同定

ヒスタミン神経線維は、一般にニューロンにシナプスを形成することが少なく、グリアに接して走行している像も報告されている。したがって、非シナプス性に放出されたヒスタミンが拡散して周囲のアストロサイトに作用する可能性を考えて、以下の実験を行った。出生直後のラット大脳皮質を素材として、アストロサイトを3週間培養した。本細胞の膜分画を用いて、 $[^3\text{H}]$ メピラミンによる結合実験と、各種 H_1 リガンドによる結合阻害実験を行った。培養アストロサイトに $[^3\text{H}]$ メピラミン結合活性すなわち H_1 受容体の存在を認めた。アストロサイト H_1 受容体の $[^3\text{H}]$ メピラミンに対する K_D と各種 H_1 リガンドの $[^3\text{H}]$ メピラミン結合に対する K_i は、脳組織全体の H_1 受容体のものとはほぼ一致していた。またその密度(B_{max})は脳組織全体のものに匹敵しており、アストロサイトも重要なヒスタミンの標的細胞であることが示された。

3. ヒスタミンによる培養アストロサイトにおける細胞内 Ca^{2+} 動員

次にヒスタミンによる単一のアストロサイトにおける細胞内 Ca^{2+} 動員を、カルシウム顕微鏡を用いて測定した。ヒスタミンは H_1 受容体を介して、1型及び2型アストロサイト共に Ca^{2+} 動員を惹起したが、1型アストロサイトよりも2型アストロサイトにおいてより多くの細胞に Ca^{2+} 動員を惹起した。細胞内 Ca^{2+} 動員には様々なパターンが見られ、transient, oscillatory, sustained, biphasicそしてno responsesに分類出来た。

〔総括〕

1. ヒスタミン神経線維が脳のほぼ全域に分布していることから、ヒスタミン神経系が脳の全体の活動を調節していることが示唆された。
2. 1型及び2型アストロサイトが脳内ヒスタミンの主な標的細胞のひとつであることが示唆された。
3. 以上のことから、ヒスタミン神経系は脳の様々な機能を個々に調節するというよりは、脳全体の基礎的な状態を調節しており、これにアストロサイトが重要な役割を果たしているものと考えられた。

論文の審査結果の要旨

本研究は、脳内ヒスタミン神経系が脳のいかなる部位に神経線維を投射し、そこで放出されたヒスタミンがいかなる細胞に作用するか、すなわち脳内ヒスタミン神経系の出力系を調べる目的で行われた。まず、ヒスチジン脱炭酸酵素に対する抗体を用いた免疫組織化学により、結節乳頭核に局限するヒスタミンニューロンが嗅球から脊髄にわたって脳の大部分に神経線維を投射することを明らかにした。さらに、培養アストロサイトを用いた実験により、アストロサイトにヒスタミン H_1 -受容体が豊富に存在すること、ヒスタミンが H_1 -受容体を介して1型および2型アストロサイトに細胞内カルシウム動員を起こすことを証明した。

以上により、ヒスタミン神経系が脳全体の活動を調節し、これにアストロサイトが重要な役割を果たすこ

とが示唆された。

本研究は、脳内ヒスタミンの機能の解明上、基礎となる研究であり、学位論文に値するものである。