



Title	プロスタグランジンE2 (PGE2) の体温及び睡眠-覚醒調節作用に対する作用部位の解析
Author(s)	尾上, 浩隆
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37664
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

氏名	おの 尾	え 上	ひろ 浩	たか 隆
博士の専攻分野 の名称	博 士 (薬 学)			
学位記番号	第 10030 号			
学位授与年月日	平成4年2月13日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当			
学位論文名	プロスタグランジンE ₂ (PGE ₂) の体温及び 睡眠-覚醒調節作用に対する作用部位の解析			
論文審査委員	(主査) 教授 馬場 明道 (副査) 教授 近藤 雅臣 教授 真弓 忠範 教授 西原 力			

論 文 内 容 の 要 旨

ヒトをはじめとする哺乳動物の脳神経系において、近年、アラキドン酸カスケード系化合物の役割が注目されている。その中で特に、プロスタグランジン (PG) については、様々な中枢作用が報告されるとともに、脳内含量、生合成・代謝経路、及びそれらの脳内局在や発達・加齢に伴う変化などが明らかとなり、PGによる睡眠-覚醒、嗅覚、痛覚、体温、神経内分泌機能の調節との関連などが明らかとなってきている。著者らのグループでは、これまでに、脳の中の主要なPGであるPGD₂が、脳内における睡眠の発現や維持を調節する液性因子として、PGE₂は覚醒を助長する因子として働いている可能性を見だし、脳内におけるPGD₂とPGE₂のバランスによる睡眠-覚醒の調節機構の存在を想定している。

これらのPGの作用部位について、PGD₂の受容体が視束前野など視床下部に多く存在すること、ラットの視束前野にPGD₂を微量投与すると睡眠状態に陥ること、この作用は、大脳皮質、視床、青斑核、後部視床下部など他の(脳内)部位に投与した際には認められず視束前野に局限していることから、PGD₂が視束前野における液性因子として睡眠の発現に関与していることが示されている。この視束前野を含む視床下部の前部に睡眠中枢の一つが存在することは、1926年に、Econom が提唱して以来、多くの研究者によって示されており、この他、睡眠物質の一つであると考えられているムラミルジペプチド (MDP) についても視束前野を含む領域に作用部位があること、また最近、パラクロロフェニルアラニン処理した不眠ネコにおいて、5-ハイドロオキシトリプトファンをこの部位に投与すると、徐波睡眠及びREM睡眠が増加するトリプトファンをこの部位に投与すると、徐波睡眠及びREM睡眠が増加することがJouvetらのグループより報告され、視束前野における液性因子を含めた睡眠の調節機構が明らかになりつつある。視束前野はまた、体温調節において重要な役割を担っ

ており、多くの温度感受性ニューロンがこの部位に集中して存在しているとともに、 PGE_2 の発熱作用の作用部位もまた視床前野に存在していることが明らかとなっている。 PGE_2 を脳室内に投与した場合、体温の上昇と同時に、著明な覚醒時間の増加が起こる。これまで、体温の調節機構と睡眠とは密接な関係が存在していることが報告されているが、 PGE_2 の覚醒作用についての報告はこれまでなく、覚醒時間の増加が発熱に伴う自律神経機能の亢進による二次的な現象である可能性も考えられた。このような、 PGE_2 の作用部位並びに体温との関係を明かにするために次の2点について検討を行った。

- 1) PGE_2 の受容体の脳内分布を明らかにすることにより、 PGE_2 が脳のどのような機能的回路と関連があるのかを調べた。
- 2) 1) PGE_2 の受容体が存在することが明らかになった部位に PGE_2 を連続的に局所投与して体温及び睡眠-覚醒に対する影響を調べた。

その結果、以下のことを明らかとなった。

1. $^3\text{H}-\text{PGE}_2$ の受容体は終脳では大脳皮質、海馬、扁桃核に多く、間脳では、第3脳室前壁、視床前野、視床下部背内側核、乳頭体上核、さらに視床の一部に局在していた。中脳では中心灰白質や上丘に多く、さらに、脳幹部では、結合腕傍核背側部、縫線核群、青班核、孤束核に認められ、 PGE_2 が脳の様々な機能に関与していることが示唆された。
2. PGs の睡眠-覚醒の調節機構を検討するために、アカゲザルを用いた睡眠アッセイシステムを開発した。さらに、このシステムを用い、 PGD_2 の睡眠誘発作用をサルでも確認し、その作用に種差がないこと、および PGD_2 によって誘発された睡眠は、脳波や行動上において自発性の自然な睡眠と区別がつかない生理的な睡眠であることを明らかとした。
3. PGE_2 の受容体が局在が認められた視床前野や後部視床下部(乳頭体近傍)など計11箇所へ局所投与した結果、発熱作用は視床前野付近への投与において、最も強く、覚醒作用は後部視床下部(乳頭体近傍)への投与によって最も強いことが示された。このことから、後部視床下部が覚醒調節部位として、重要な役割を担っていることが確認されるとともに、 PGE_2 がその調節機構に深く関与していることが示唆された。
4. 後部視床下部における PGE_2 の覚醒作用は体温上昇を伴わないことが示され、覚醒作用が発熱に伴う二次的なものではなく、覚醒中枢への直接作用によることが明らかとなった。また、この部位において、 PGE_2 は徐波睡眠を抑制することにより、覚醒時間を増加させ、REM睡眠には影響しなかった。

論文審査の結果の要旨

睡眠-覚醒サイクルの調節機構におけるプロスタグランジン D_2 -プロスタグランジン E_2 (PGE_2)の関わりは申請者らのグループが世界に先駆けて提唱している。

本論文はその流れの中でPGE₂の体温上昇作用と覚醒作用とを受容体分布および薬理実験において区別することに成功した。更に、サルを用いての脳微小循環法でPGE₂の上記の2つの作用の作用部位を同定することに成功している。

本研究はヒトの睡眠-覚醒サイクルの調節機構の解明という点で極めて意義あるものであり、博士(薬学)の学位授与に充分に値するものと判断する。