



Title	抗精神病薬惹起カタレプシーにおける脳内ヒスタミンの役割
Author(s)	八木, 昭彦
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37789
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	八 木 昭 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 0 0 9 1 号
学位授与年月日	平 成 4 年 3 月 16 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	抗精神病薬惹起カタレプシーにおける脳内ヒスタミンの役割
論文審査委員	(主査) 教 授 西村 健 (副査) 教 授 和田 博 教 授 白石 純三

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

抗精神病薬は諸種の動物に対してカタレプシーを惹起する。従来、この作用は主としてドパミン神経系との関連で論じられてきた。しかし、著者はカタレプシー発現に脳内ヒスタミンが関与するとの動物実験での報告、あるいは、臨床的に抗ヒスタミン薬がパーキンソン病治療に用いられている事実に注目し、抗精神病薬惹起カタレプシーにおける脳内ヒスタミンの役割について検討した。

(方 法)

実験には体重25～30gの ddY 系雄性マウスを1群6匹として用いた。全ての薬物は生理食塩水に溶解して腹腔内投与した。カタレプシーの出現は bar-method により判定し、その強さに応じて0～5の6段階に評価した。脳内ヒスタミンは高速液体クロマトグラフィー-蛍光法により定量した。

実験1 フェノチアジン系抗精神病薬であるペルフェナジン (10mg/kg) およびブチロフェノン系抗精神病薬であるハロペリドール (10mg/kg) を投与し、経時的にカタレプシーの発現と程度を評価し、断頭して脳内ヒスタミン含量を定量することにより脳内ヒスタミン含量とカタレプシー発現の関係を検討した。

実験2 ヒスタミン前駆アミノ酸であるL-ヒスチジン (1g/kg)、ヒスタミン分解酵素の阻害剤であるメトプリン (20mg/kg)、ヒスタミン合成酵素の阻害剤である α -フルオロメチルヒスチジン (100mg/kg)、そして、それぞれH₁、H₂、およびH₃受容体の遮断薬であるメピラミン (50mg/kg)、シメチジン (200mg/kg) およびチオペラミド (5mg/kg) を前処置し、脳内ヒスタミン神経系の活動性を変化させたときの抗精神病薬惹起カタレプシー発現に対する影響を検討した。

(成 績)

実験1 ペルフェナジン投与5分でカタレプシーが発現し、60分後には最高のスコアに達し180分後まで維持した後、漸次減弱して行った。一方、脳内ヒスタミン含量はカタレプシー発現にやや遅れ増加を開始し120分後ピークとなり、その後5時間以上高値を保った。ハロペリドール投与の場合のカタレプシー発現および脳内ヒスタミン含量もほぼ同様の経過をとった。ペルフェナジンおよびハロペリドール投与によるカタレプシー発現と脳内ヒスタミン含量の増加には、それぞれ2~20mgおよび2~10mgの範囲で用量依存性が認められ、最高投与量での脳内ヒスタミン含量はそれぞれ生理食塩水投与対照に対して29%および22%の増加であった。

実験2 L-ヒスチジンまたはメトプリンを前投与し脳内ヒスタミン含量を約2倍に増加させておくと、ペルフェナジン惹起カタレプシーが増強した。反対に、 α -フルオロメチルヒスチジン前投与により脳内ヒスタミン量を50%以下に減少させておくとカタレプシーは減弱した。さらに、メピラミンおよびシメチジンによる H_1 および H_2 受容体の遮断によってもカタレプシーは減弱した。一方、チオペラミドによりシナプス前自己受容体を遮断し脳内ヒスタミン遊離を増加させておくとカタレプシー発現が増強した。

(総 括)

以上の結果より、ヒスタミン神経系を賦活すると抗精神病薬惹起カタレプシーが増強し、逆にヒスタミン神経系を抑制するとカタレプシーが減弱することが示された。従来、抗精神病薬惹起カタレプシー発現の機構に関しては、脳内ドパミン神経系の関与が強調されてきたが、本研究により、脳内ヒスタミン神経系もドパミン神経系とともにこれに深く関わっていることが示された。

論文審査の結果の要旨

抗精神病薬は諸種の動物にカタレプシーを惹起させる。従来、この作用は主として脳内ドパミン神経系とアセチルコリン神経系との関連で論じられてきたが、抗精神病薬であるペルフェナジンやハロペリドールをマウス腹腔内に投与すると、用量依存的にカタレプシーが惹起されるとともに脳内ヒスタミン量の増加を認めた。そこで、脳内ヒスタミン神経系も抗精神病薬惹起カタレプシーの発現に関与すると考え、薬理学的にヒスタミン神経系を操作した時のペルフェナジン惹起カタレプシーへの影響をマウスを用いて検討した。

ヒスタミンの前駆物質であるL-ヒスチジン、ヒスタミン分解酵素の阻害剤であるメトプリン、 H_3 -アンタゴニストであるチオペラミドなどを腹腔内投与して脳内ヒスタミン神経系を賦活するとペルフェナジン惹起カタレプシーは増強した。逆に、ヒスタミン合成酵素の阻害剤である α -フルオロメチルヒスチジン、 H_1 -アンタゴニストであるメピラミン、 H_2 -アンタゴニストであるシメチジンなどを腹腔内投与してヒスタミン神経系を抑制すると、ペルフェナジン惹起カタレプシーは減弱した。

以上より、脳内ヒスタミン神経系が抗精神病薬惹起カタレプシーの発現に対して促進的に作用する事

が明らかになり，本研究は脳内におけるヒスタミン神経系の作用を解明する上で重要な業績と考えられ，博士（医学）の学位を授与する価値があると認められる。