



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 1型および2型初代培養アストロサイトにおけるヒスタミンH1およびH2受容体サブタイプの発現および分布                                                                                                                                                                                                                   |
| Author(s)    | 金, 柄[イン]                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Citation     | 大阪大学, 1992, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/38006">https://hdl.handle.net/11094/38006</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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >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

【8】

|            |                                                                                 |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名        | 金 柄 勲                                                                           |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 ( 医 学 )                                                                     |
| 学位記番号      | 第 1 0 1 4 6 号                                                                   |
| 学位授与年月日    | 平成 4 年 3 月 25 日                                                                 |
| 学位授与の要件    | 学位規則第 4 条第 1 項該当<br>医学研究科 生理系専攻                                                 |
| 学 位 論 文 名  | 1 型および 2 型初代培養アストロサイトにおけるヒスタミンH <sub>1</sub> およびH <sub>2</sub> 受容体サブタイプの発現および分布 |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教 授 和田 博<br>(副査)<br>教 授 塩谷弥兵衛 教 授 三木 直正                                 |

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

ヒスタミンは脳において、神経伝達物質として存在し、ヒスタミン神経の細胞体は、視床下部後部に位置して、その神経線維を脳の広汎な部位に投射している。しかし、ヒスタミン神経は、ほとんどシナプスを形成しないことが知られており、神経細胞以外の細胞（グリア細胞、脳血管細胞など）をも標的細胞とすると考えられている。最近、アストロサイトの初代培養細胞を用いる研究が可能となり、さらにそれが 1 型および 2 型に分離できることが示された。本研究では、初代培養アストロサイトを用いてヒスタミンH<sub>1</sub>およびH<sub>2</sub>受容体サブタイプの発現およびそれぞれの分布について検討した。

(材料と方法)

(1) 初代培養アストロサイトの調整

生直後（48時間以内）の Wistar 系ラットの大脳皮質より Frangakis らの方法および Aloisi らの方法により 1 型および 2 型初代培養アストロサイトを調整した。

(2) イノシトールリン酸の測定

[<sup>3</sup>H] myo-イノシトール (10 μM) の存在下、1 型および 2 型初代培養アストロサイトを、24 時間インキュベートし、イノシトールリン脂質をラベルした。この細胞を 10mM の塩化リチウムを含むカルチャーメディアウム中でヒスタミンにより刺激し、冷却メタノールによって反応を停止せしめた。その後、Berridge らの方法で、細胞内に蓄積しているイノシトールリン酸を測定した。

(3) サイクリック AMP の測定

1 型および 2 型初代培養アストロサイトを 0.5mM イソブチルメチルキサンチン (IBMX) を含む

カルチャーメディアウム中で、ヒスタミンにより刺激し、トリクロロ酢酸（最終濃度 3 %）を加え反応を停止せしめた。細胞内に蓄積したサイクリック AMP はラジオイムノアッセイキット（Cyclic AMP assay kit “Yamasa” Yamasa Syouyu, Japan）を使用して測定した。

（総括）

- (1) 1 型および 2 型初代培養アストロサイトを用いて、ヒスタミン刺激によるイノシトールリン酸およびサイクリック AMP の蓄積を見ることにより、二種のアストロサイトについて、ヒスタミン  $H_1$  および  $H_2$  受容体サブタイプの発現を調べた。
- (2) ヒスタミンは 2 型アストロサイトにおいて、 $H_2$  受容体を介するイノシトールリン酸の蓄積を促進したが、1 型アストロサイトでは促進しなかった。
- (3) ヒスタミンは 1 型初代培養アストロサイトにおいて、 $H_2$  受容体を介するサイクリック AMP の蓄積を促進したが、2 型アストロサイトでは促進しなかった。
- (4) 1 型および 2 型アストロサイトにおいて、1 型にはヒスタミン  $H_2$  受容体が、2 型にはヒスタミン  $H_1$  受容体が存在することが判明した。そして、これら二種の初代培養細胞アストロサイトが、ヒスタミン神経の標的細胞であることが示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

ヒスタミン神経機能を研究するために、ヒスタミン神経の標的細胞を同定することは重要である。本研究は、1 型および 2 型初代培養アストロサイトを用いて、1 型アストロサイトには  $H_2$  受容体が、2 型アストロサイトには  $H_1$  受容体が発現していることを証明した。前者は AMP の増量を、後者は PI 代謝回転を促進させる。これによりアストロサイトはヒスタミン神経の標的細胞の一つであることが強く示唆された。この知見は独創的であり本論文は学位に値すると考えられる。