

Title	Effect of unilateral vestibular stimulation on histamine release from the hypothalamus of rats in vivo
Author(s)	堀井, 新
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/38935
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	堀井新
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第11316号
学位授与年月日	平成6年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学位論文名	Effect of unilateral vestibular stimulation on histamine release from the hypothalamus of rats in vivo (前庭刺激の視床下部ヒスタミン遊離に対する影響)
論文審査委員	(主査) 教授 久保 武 (副査) 教授 遠山 正彌 教授 三木 直正

論文内容の要旨

【目的】

動揺病や末梢性めまいの際の悪心、嘔吐は前庭自律神経反射として良く知られている現象であるが、その神経機構の詳細はいまだ不明である。現在ヒスタミンH1受容体拮抗薬及びアセチルコリンムスカリン受容体拮抗薬がこれらの治療薬として用いられていることより前庭入力が脳内ヒスタミン及びアセチルコリン神経系に影響し、その結果前庭自律神経反射を引き起こしている可能性が示唆されている。そこで本研究では前庭入力の脳内ヒスタミン及びアセチルコリン遊離に対する影響及び両神経系の相互関係について脳内微小透析法を用いて検討した。

【方法ならびに成績】

Wistar系雄ラットをウレタン麻酔下で使用した。前庭刺激には正円窓の電気刺激(1Hz, 200ms, 50-500 μ A)、及び中耳腔へのカロリック刺激(0, 45, 37 $^{\circ}$ C, 5ml/min)を用いた。ヒスタミンおよびアセチルコリン遊離はそれぞれ前部視床下部、海馬CA1-CA3領域にて測定した。透析プローブの灌流速度は1 μ l/minとし、20分毎にサンプリングを行い得られたサンプル中のヒスタミンあるいはアセチルコリン濃度をそれぞれHPLC-蛍光法、HPLC-電気化学検出法を用いて測定した。海馬の微小透析には安定した濃度でアセチルコリンを回収するため、抗コリンエステラーゼ剤であるフィゾスチグミン100 μ Mを灌流液に添加した。

その結果、内耳電気刺激により視床下部ヒスタミン及び海馬アセチルコリン遊離は共に電流強度依存性に増加し、500 μ Aの刺激ではそれぞれ基礎遊離の180%、150%に増加した。これらの遊離増加は共にnon-NMDAタイプのグルタミン酸受容体拮抗薬であるDNQX(10nmol/0.2 μ l)を前庭神経核に前投与することにより阻害された。視床下部ヒスタミン遊離は0, 45 $^{\circ}$ Cのカロリック刺激によりそれぞれ基礎遊離の190%、200%に増加したが、37 $^{\circ}$ Cのカロリック刺激及び0 $^{\circ}$ Cの耳介刺激には反応しなかった。次に透析プローブを海馬及び中隔野の2ヶ所に挿入し内耳電気刺激の海馬アセチルコリン及び中隔野ヒスタミン遊離に及ぼす影響を検討した。500 μ Aの電気刺激により海馬アセチルコリン及び中隔野ヒスタミン遊離はそれぞれ基礎遊離の180%、150%に増加した。続いてヒスタミン生合成の特異的阻害剤である α -FMH(100mg/kg, ip)を投与するとその3時間後には中隔野ヒスタミン遊離は基礎遊離の30%以下に減少し内耳電気刺激による遊離増加は認められなくなったが、海馬アセチルコリン遊離は α -FMH投与によりその基礎遊離に変化はなく、また内耳電気刺激によりその遊離は有意に増加した。

【総括】

内耳電気刺激により視床下部ヒスタミン及び海馬アセチルコリン遊離が増加し、これらの遊離増加が DNQX を前庭神経核に投与し前庭求心路の神経伝達をブロックすることにより阻害されたことより、前庭に特異的な入力により視床下部ヒスタミン、海馬アセチルコリン神経系が活性化されることが示唆された。また視床下部ヒスタミン遊離は温水カロリック刺激により一側内耳前庭機能を興奮させた場合も冷水カロリック刺激により抑制させた場合にも共に増加したが、内リンパ流動を引き起こさない37°Cのカロリック刺激や0°C耳介灌流による非特異的冷水ストレスには無反応であったことより、視床下部ヒスタミン神経系は左右前庭神経核の活動性のアンバランスによる感覚混乱刺激にて活性化されることが示唆された。ヒスタミンの脳室投与はH1レセプターを介して嘔吐を誘発することが知られており、内耳刺激によるヒスタミン神経系の活性化は動揺病やめまいの際の悪心、嘔吐の発現に関連することが示唆される。海馬アセチルコリン神経は様々な感覚入力に反応することが知られており、本実験結果から前庭入力にても活性化されることが示された。海馬アセチルコリン神経は感覚入力の比較、統合の場として働いていると考えられ、動揺病やめまいの発症における感覚混乱情報の産生に関与していることが示唆される。中隔野は海馬に投射するアセチルコリン神経の起始核として知られている。内耳電気刺激により中隔野ヒスタミン、海馬アセチルコリン遊離が共に増加したことよりヒスタミン神経がこのアセチルコリン神経を興奮性に調節している可能性があるが、 α -FMHにより神経性ヒスタミンを枯渇させた状態においても海馬アセチルコリン遊離は内耳電気刺激により増加したことより、海馬アセチルコリン神経はヒスタミン神経とは独立して内耳刺激により活性化されたと考えられる。一方、視床下部の結節乳頭核に存在するヒスタミン神経細胞体は海馬、扁桃体など辺縁系より多くの求心線維投射を受けることが証明されていることから、前庭入力が海馬アセチルコリン神経に入力し、他の感覚情報と比較、統合され、その出力が視床下部ヒスタミン神経を活性化し前庭自律神経反射を形成しているのではないかと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、脳内微小透析法を用い内耳電気刺激およびカロリック刺激による前庭刺激により視床下部ヒスタミン遊離および海馬アセチルコリン遊離が増加することを証明したものである。抗ヒスタミン薬およびアセチルコリンムスカリン受容体拮抗薬が臨床的に動揺病に用いられていることより、本研究結果は動揺病の神経機構に中枢ヒスタミンおよびアセチルコリン神経系が関与することを示唆するものである。さらに本研究は前庭刺激による海馬アセチルコリン遊離の増加がヒスタミン神経系とは独立して起こった現象であることを証明し、動揺病の発症に関する3段階のメカニズム、即ち1.異常感覚情報の脳内への入力、2.新しく入力した異常感覚情報がそれまでに蓄積された感覚情報パターンと合致しないことによる感覚混乱情報の発生、3.悪心嘔吐などの症状発現、のうち海馬アセチルコリン神経系は2.の感覚混乱情報の発生に関与し、視床下部ヒスタミン神経系は3.の症状発現に関与するとの仮説を提起している。

これまで生体の運動に伴い発生する前庭入力を介する3つの反射機構のうち物体の固視機能に関与する前庭動眼反射、姿勢制御に関与する前庭脊髄反射に関してはその神経機構について全容が判明しつつあるが、本研究のテーマである前庭自律神経反射については不明の点が多く残っていた。本研究は前庭自律神経反射に関与する神経系を神経化学的に解明した点により学位授与に値すると評価する。