



Title	Endogenous GABA modulates histamine release from the anterior hypothalamus of the rat
Author(s)	望月, 薫
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39856">https://hdl.handle.net/11094/39856</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">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

氏名	望月 薫
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第12373号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科生理系専攻
学位論文名	Endogenous GABA modulates histamine release from the anterior hypothalamus of the rat (内因性GABAによるラット視床下部ヒスタミン遊離の抑制)
論文審査委員	(主査) 教授 岡本 光弘
	(副査) 教授 遠山 正彌 教授 三木 直正

### 論文内容の要旨

#### [目的]

脳内ヒスタミン神経系の存在はヒスチジン脱炭酸酵素(HDC)およびヒスタミン抗体を用いた免疫組織化学的手法で証明されている。ヒスタミン神経系の細胞体は視床下部後部の結節乳頭核(TM)に局在し、その線維を脳内の広範な部位へと投射している。このような形態学的な特徴からヒスタミン神経系は、睡眠-覚醒、神経内分泌など、脳全体の基礎的な活動を調節するような機能を持つと考えられているが、遊離機構に関する詳細な検討はほとんどされていない。一方、GABAは抑制性の神経伝達物質であり、脳内でドーパミンやアセチルコリン、セロトニンなどの遊離を抑制することが報告されている。ヒスタミンの神経線維が最も密に存在する視床下部前部(AHy)においてもGABAやGABAレセプターが存在し、また、TMにおいてもヒスタミンとGABAの共存が確認されているため、AHyからのヒスタミン遊離に対してもGABAが遊離調節をおこなうことが考えられる。

そこで本研究では、透析膜を用いて脳内の限定された部位を灌流することにより神経伝達物質の遊離動態を測定するマイクロダイアリシス法とHPLC-蛍光検出法を組み合わせて、脳内神経性ヒスタミンのin vivoにおける遊離に対する内因性GABAの影響について検討した。

#### [方法ならびに成績]

ウィスター系雄性ラットにウレタン麻酔下で透析膜をAHyに刺入し、人工脳脊髄液(CSF)を毎分 $1\mu l$ の流速で灌流した。この条件での透析膜を介してのヒスタミンの回収率は $39.2 \pm 1.8\%$ であった。薬物の投与は全て透析膜を通じておこなった。また電気刺激の実験においては、TMに双極電極を刺入し、複相50Hz、パルス幅0.1msの矩形波で20分間電気刺激した。実験終了後、組織学的手法により透析膜と電極の先端位置を確認した。サンプルは刺入120分後より20分毎に採取し、ヒスタミン量をHPLC-蛍光検出法で測定した。

サンプリング開始後1時間のAHyにおけるヒスタミン遊離量(基礎遊離)は平均 $0.07 \pm 0.01\text{pmol}/20\text{分}$ であった。CSFにGABA再取り込み阻害剤のニペコ酸(0.5mM)を加え、細胞外GABA濃度を上昇させるとヒスタミンは基礎遊離の約60%に減少した。この減少は、GABA<sub>A</sub>、GABA<sub>B</sub>レセプターのそれぞれのアゴニストであるピクロトキシン(0.1mM)またはファクロフェン(0.1mM)によりそれぞれ拮抗された。また、GABA<sub>A</sub>、GABA<sub>B</sub>レセプターのアゴニストであるムシモール(0.1mM)およびバクロフェン(0.1mM)の投与によりヒスタミン遊離はどちらも基礎遊離の約20%に減少した。これらの結果よりヒスタミン遊離は神経終末においてGABA<sub>A</sub>、G

$\text{ABA}_B$  レセプターを介して抑制性の調節を受けていることが示された。次に  $\text{TM}$  を  $100 \mu\text{A}$  で間隔をあけて 2 回電気刺激すると、ヒスタミンは基礎遊離のそれぞれ 150%, 130% に増加した。2 回目の刺激の 1 時間前よりピクロトキシン ( $0.1\text{mM}$ ) またはファクロフェン ( $0.1\text{mM}$ ) を投与しておくと、電気刺激によるヒスタミン遊離の増加はファクロフェンにより有意に増強された。ところで、ピクロトキシンの投与によりヒスタミンの基礎遊離が約 2 倍に増加することから、 $\text{GABA}_A$  レセプターがヒスタミンの基礎遊離を抑制性に調節していることが考えられた。私達は以前、ヒスタミン神経終末に存在する NMDA レセプターがヒスタミンの基礎遊離を調節していることを証明したが、 $\text{GABA}_A$  レセプターが例えばグルタミン酸神経系のような他の神経系の終末に存在し、その遊離を抑制することによってヒスタミンの基礎遊離の調節をおこなっているのではないかと考え、NMDA レセプターアンタゴニストである D (-) - 2 - amino - 5 - phosphonopentanoic acid (AP5) ( $0.1\text{mM}$ ) 存在下にピクロトキシンを投与したところ、ピクロトキシンによる遊離増加は消失した。

[総括]

ラット AHY におけるヒスタミン遊離は内因性 GABA により、 $\text{GABA}_A$ ,  $\text{GABA}_B$  レセプターを介して抑制性の調節を受けていることが示された。また、 $\text{GABA}_B$  レセプターはヒスタミン神経終末に存在し、ヒスタミン遊離のシナプス前抑制に関与しているのに対し、 $\text{GABA}_A$  レセプターはグルタミン酸神経系を介してヒスタミンの基礎遊離の調節をおこなっているのではないかと思われた。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、視床下部前部におけるヒスタミン遊離の内因性 GABA による遊離調節を簡明な方法により検討したものである。GABA 再取り込み阻害剤であるニペコ酸を用いて内因性 GABA がヒスタミン遊離を抑制することを証明し、さらに GABA アゴニストおよびアンタゴニストを用いて遊離抑制がレセプターを介していることを示した。また、薬理学的に分類されている  $\text{GABA}_A$ ,  $\text{GABA}_B$  の二種類のレセプターについて、それぞれ詳細な検討を行い、 $\text{GABA}_A$  レセプターはグルタミン酸神経系を介してヒスタミンの遊離を緊張性に抑制している可能性を、また  $\text{GABA}_B$  レセプターはヒスタミンの神経終末でシナプス前抑制に関与している可能性を示した。

このように、視床下部におけるヒスタミンおよび GABA の役割を解明する上で基礎的かつ重要な事実を示したことにより、学位授与に値すると評価する。