



Title	Histamine Release From the Hypothalamus Induced by Gravity Change in Rats and Space Motion Sickness
Author(s)	宇野, 敦彦
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40790
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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	宇 野 敦 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 7 6 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成10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	Histamine Release From the Hypothalamus Induced by Gravity Change in Rats and Space Motion Sickness (動揺病, 宇宙酔いの発症におけるヒスタミン神経系の関与)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 久 保 武 (副査) 教 授 武 田 雅 俊 教 授 三 木 直 正

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

動揺病は古くから知られている病態であるが、人が宇宙に出ていくことで宇宙酔いに罹患することがわかり、再び注目をあびてきた。その発症機序には不明な点が多いが、臨床的に抗ヒスタミン薬が動揺病の発症抑制に有効であることが報告されている。脳内には視床下部後部にヒスタミンを神経伝達物質とする神経細胞が存在し、広く脳内に投射しヒスタミン神経系を形成している。本研究では、ラットの動揺病モデルを用いて、動揺病発症時における脳内ヒスタミン神経系の役割を検討した。

【方法】

ラットは嘔吐をしない動物であるが、様々な悪心を起こさせる刺激により、カオリンなどの無栄養物を食べる異味症を示す。この異味症をラットの動揺病の指標として用いた。ラットをケージにいれケージごと回転させる装置を用いて、ラットに2-8gの過重力を負荷し、動揺病をおこさせた。ラットにはあらかじめマイクロダイアリシスプローブを刺入しておき、無麻酔無拘束状態のラットに過重力を負荷し、負荷中の視床下部ヒスタミン遊離を測定した。

【成績】

ラットに2-8gの過重力刺激を2時間負荷すると、その後ラットは異味症を示し、動揺病に罹患したことがわかった。この動物では、刺激開始より約1時間で徐々に視床下部ヒスタミン遊離が増加し、その後減少した。両側の内耳を化学的に破壊した動物では、同じ過重力刺激を負荷しても異味症がみられなかった。またこの動物では過重力負荷中のヒスタミン遊離の増加もみられなかった。内耳で受容された通常重力環境から2-8gの過重力環境に変化した情報が、動揺病を引き起こし、またヒスタミン神経系を活性化させることが示唆された。ヒスタミン合成酵素の阻害薬である α -フルオロメチルヒスチジンを前投薬した動物では、過重力刺激によるヒスタミン遊離は抑制され、異味症も抑制されていた。動物にヒスタミン H_1 受容体遮断薬を前投薬しておく、過重力負荷による異味症が抑制された。以上の結果から、過重力負荷によるヒスタミン神経系の活性化がヒスタミン H_1 受容体を介して動揺病を引き起こすと考えられた。

ラットに、より長い4時間の過重力を負荷すると、過重力を負荷し始めたのちにヒスタミン遊離増加が一過性にみ

られた後、刺激を終了した後にも、ヒスタミン遊離の増加がみられた。4時間の過重力負荷後にみられた異味症は、2時間の過重力刺激を負荷した動物にみられた異味症よりも遷延した。この結果は、過重力環境に暴露されていると徐々にその環境に適応し、4時間の過重力負荷から通常重力環境にもどる負の重力変化も動揺病を引き起こす刺激となったため、ヒスタミン神経系が再び活性化され、その結果動揺病が遷延したと考えられた。

【総括】

過重力刺激を負荷したラットが動揺病を発症するときに、ヒスタミン神経系が活性化され、この活性化がヒスタミンH₁受容体を介して動揺病を引き起こすと考えられた。長時間過重力に負荷した動物が通常重力環境にもどった際にもヒスタミン神経系の活性化がおき、動揺病が発症した。負の重力変化による動揺病、すなわち宇宙酔いの発症にもヒスタミン神経系が重要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

臨床的に抗ヒスタミン薬が動揺病の抑制に有効なことから、動揺病の発症にヒスタミン神経系が関与する可能性がある。本研究は、ラットの動揺病モデルを用いて、動揺病の発症におけるヒスタミン神経系の関与について検討した。

ラットは嘔吐をしないが、異味症がラットにおける動揺病の指標となる。ラットに過重力を負荷することで異味症を誘発でき、動揺病に罹患したことがわかった。ラットの動揺病も、ヒスタミンH₁受容体アンタゴニストで抑制されることを確認した。しかし、末梢作用型のH₁受容体アンタゴニストでは効果がなかった。in vivo マイクロダイアリシス法を用いて視床下部ヒスタミン遊離を測定すると、過重力を負荷しラットが動揺病を発症する過程でヒスタミン遊離は一過性に増加していた。両側の内耳を破壊して動揺病に罹患しなくなった動物では、このヒスタミン遊離増加はみられなかった。またヒスタミン合成酵素の阻害剤を投与すると、ヒスタミン遊離は著しく減少し、動揺病も抑制された。これらの結果から動揺病の発症過程においてヒスタミン神経系が活性化され、この活性化がH₁受容体を介して動揺病を引き起こすことを示した。ラットに長時間過重力を負荷すると、過重力から通常重力への負の重力変化によってもヒスタミン神経系の活性化が起き、この結果から負の重力変化による動揺病すなわち宇宙酔いの発症にもヒスタミン神経系の活性化が関与することを示唆した。

動揺病とめまいにおける自律神経症状発症の機序は共通していると考えられ、動揺病の神経機序の理解は広くめまいの診断や治療に役立つ可能性がある。本研究は動揺病動物モデルを用いて独創的な観点から動揺病の神経機序の解明をすすめたものであり、学位に値するものと認める。