



Title	Involvement of the central histaminergic system in the anorectic effect of leptin
Author(s)	石塚, 智子
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43954">https://hdl.handle.net/11094/43954</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	石 塚 智 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 7 6 0 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学 位 論 文 名	Involvement of the central histaminergic system in the anorectic effect of leptin (脳内ヒスタミン神経系を介したレプチンによる摂食抑制機構)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岡本 光弘 (副査) 教 授 三木 直正 教 授 遠山 正弥

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目的]

肥満遺伝子産物であるレプチンは白色脂肪細胞から放出され、脳内に移行し、視床下部に作用して摂食を抑制すると考えられているが、その作用機構についての詳細は不明である。本研究では、脳内ヒスタミン神経系が視床下部において摂食および交感神経系などの生理機能の調節に関与していることに着目し、ヒスタミン神経系がレプチンの摂食抑制作用の標的である可能性について行動実験及び麻酔下のマイクロダイアリス法を用いて検討した。さらに、レプチンがヒスタミン神経系の活性化に至る経路について味覚末梢神経である鼓索神経に着目し、その関与について検討した。

#### [方法]

##### (実験 1)

C57BL6 系マウスを個別にメタボリックケージに収容し、飼料と水を自由に摂取させて飼育した。実験日にはヒスタミン合成酵素阻害薬である  $\alpha$ -fluoromethylhistidine (FMH) (100 mg/kg, ip) の投与を暗期開始 2 時間前に、次のレプチン (1.3 mg/kg, ip) の投与を暗期開始時に行った後、24 時間後まで 6 時間ごとに摂食量を測定した。また、ヒスタミン  $H_1$  受容体欠損 (H1R-KO) マウス及び野生型 (WT) マウスにおいても同様の方法で実験を行ったが、実験日には対照群・レプチン投与群の 2 群に分け、薬物を投与した。

##### (実験 2)

前日から絶食させた Wistar 系ラットをウレタンで麻酔し、ダイアリスプローブを視床下部前部に刺入した。プローブには人工脳脊髄液を毎分 1  $\mu$ l で灌流し、サンプルを 20 分ごとに回収した。基礎遊離を測定後、レプチンを腹腔内投与 (1.3 mg/kg) または脳室内投与 (10  $\mu$ g/ret) し、投与 3 時間後までサンプルを回収した。サンプル内のヒスタミンレベルは HPLC 蛍光法にて定量した。

### (実験 3)

両側の鼓索神経を切断した鼓索神経切断 (CTx) ラットを作成し、実験 2 と同じ方法で実験を行った。レプチンの投与量は 1.3 mg/kg で、腹腔内に投与した。また、鼓索神経の求心性情報と遠心性情報のいずれが重要かを判別する目的で、別群のラットで行動実験を行った。24 時間絶食させた CTx ラット・鼓索神経が遠心性に支配している唾液腺を除去したラット・無処置のラットにレプチン (1.3 mg/kg) または saline を腹腔内投与した直後に飼料を呈示し、その後 4 時間の摂食量を測定した。

### [成績]

#### (実験 1)

レプチン投与群は摂食量が有意に減少したのに対し、FMH 単独投与群は摂食量が有意に増加した。レプチン投与前に FMH を前投与した群ではレプチン投与群と比較して摂食量が有意に増加した。また、WT マウスではレプチン投与群の摂食量は減少した一方、H1R-KO マウスではレプチンによる摂食抑制効果は認められなかった。

#### (実験 2)

腹腔内投与群のヒスタミン遊離はレプチン投与後上昇した。しかし、脳室内投与群ではヒスタミン遊離に変化は見られなかった。

#### (実験 3)

CTx ラットではレプチン腹腔内投与によるヒスタミン遊離の上昇反応はほぼ完全に消失していた。さらに、CTx ラットではレプチンによる摂食抑制が起こらなかったが、唾液腺除去ラットでは無処置群のラットと同様に摂食抑制が認められた。

### [総括]

FMH によってレプチンの摂食抑制作用は抑制された。また WT マウスではレプチンの効果が見られたのに対し、H1R-KO マウスでは効果が消失していた。この結果より、レプチンの摂食抑制作用は脳内ヒスタミン神経系を介して発揮され中でも H<sub>1</sub> 受容体が重要な役割を果たしていることが示された。

さらに、レプチンの腹腔内投与ではヒスタミン遊離の上昇が認められたのに対し、脳室内投与では変化が見られなかった。このことから、レプチンによるヒスタミン神経系の活性化には末梢神経を介した経路が存在することが推定された。そこで、鼓索神経に着目しその関与を検討したところ、CTx ラットではヒスタミンの遊離上昇が起こらなかったため、レプチンによるヒスタミン神経系の活性化における鼓索神経の関与が示された。

次に行動実験を行ったところ、CTx ラットでは摂食抑制が起こらなかったが、唾液腺除去ラットにおいては無処置群のラットと同様にレプチンによる摂食抑制が認められた。従って、ヒスタミン神経系を介するレプチンの作用発現には鼓索神経からの入力が必要であることが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

肥満遺伝子産物であるレプチンは白色脂肪細胞から放出され、脳内に移行し、視床下部に作用して摂食を抑制すると考えられているが、その作用機構についての詳細は不明である。本研究では、脳内ヒスタミン神経系がレプチンの摂食抑制作用の標的である可能性について、行動実験及び麻酔下のマイクロダイアリシス法を用いて検討した。そして、ヒスタミン生合成酵素の特異的阻害薬を投与して神経性のヒスタミンを潤渇させたマウスでは腹腔内投与したレプチンの摂食抑制効果の一部が抑制されること、さらにヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体を欠損した遺伝子改変マウスではレプチンの摂食抑制効果が発現しないことから、レプチンはヒスタミン神経系を介して摂食抑制効果を発揮し、中でも H<sub>1</sub> 受容体が重要な役割を果たしていることを明らかにした。次に、レプチンのヒスタミン遊離への影響をみたところ

ろ、腹腔内投与によって視床下部前部からのヒスタミン遊離は著明に上昇したが、脳室内投与では遊離には影響しなかった。そこで、次にレプチンがヒスタミン神経系の活性化に至る経路について味覚末梢神経である鼓索神経に着目し、その関与について検討した。鼓索神経を両側性に切断したラットを用いて同様の実験を行ったところ、レプチン腹腔内投与によるヒスタミン遊離上昇反応が消失することを認め、レプチンによるヒスタミン神経系の活性化には鼓索神経を介した求心性入力が不可欠であることを示した。これら一連の研究はレプチンの摂食抑制におけるヒスタミン神経系の重要性を明確にしており、学位の授与に値すると考えられる。