



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Adenosine in the tuberomammillary nucleus inhibits the histaminergic system via A1 receptors and promotes non-rapid eye movement sleep                                                                                                                            |
| Author(s)    | 大石, 陽                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Citation     | 大阪大学, 2009, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/49809">https://hdl.handle.net/11094/49809</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">ご参照ください</a> 。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

【34】

|               |                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名           | おお いた しょう<br>大 石 陽                                                                                                                                                                                                           |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士（医 学）                                                                                                                                                                                                                     |
| 学 位 記 番 号     | 第 2 2 7 4 3 号                                                                                                                                                                                                                |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 21 年 3 月 24 日                                                                                                                                                                                                            |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第1項該当<br>医学系研究科予防環境医学専攻                                                                                                                                                                                               |
| 学 位 論 文 名     | Adenosine in the tuberomammillary nucleus inhibits the<br>histaminergic system via A <sub>1</sub> receptors and promotes non-rapid eye<br>movement sleep<br>(結節乳頭核においてアデノシンはA <sub>1</sub> 受容体を介してヒスタミン系を抑<br>制しノンレム睡眠を促進する) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 裏出 良博<br>(副査)<br>教 授 杉田 義郎 教 授 遠山 正彌                                                                                                                                                                             |

論文内容の要旨

〔目的〕

アデノシンはA<sub>1</sub>受容体(A<sub>1</sub>R)またはA<sub>2A</sub>受容体を介して睡眠を促進させると考えられている。A<sub>2A</sub>受容体を介してプロスタグランジンD<sub>2</sub>の睡眠誘発が起こることが示されているが、A<sub>1</sub>Rの睡眠調節における役割は明らかにされていない。また、アデノシンを代謝するアデノシンデアミナーゼが脳実質では結節乳頭核 (TMN) のヒスタミン神経に限局して発現することが報告されているが、覚醒に関与するヒスタミン神経系とアデノシンの関係は不明である。そこで、ヒスタミン神経系におけるアデノシンの機能を調べた。

〔方法ならびに成績〕

ヒスタミン神経の唯一の起始核であるTMNに、アデノシンもしくはアデノシンデアミナーゼの阻害剤であるコフォルマイシンをマイクロインジェクション法により直接投与後、ラットの睡眠量を脳波および筋電位により測定した。その結果、いずれの場合もレム睡眠は変化せずにノンレム睡眠が用量依存的に有意に増加した。

そこでラットTMNにおけるアデノシン受容体の分布を免疫組織化学的に調べたところ、A<sub>2A</sub>Rは検出されなかったが、A<sub>1</sub>Rがヒスタミン神経において検出された。

続いてA<sub>1</sub>R作動薬であるN<sup>6</sup>-cyclopentyladenosine (CPA) によってTMNを刺激すると、ノンレム睡眠が用量依存的に有意に増加した。またTMNへのCPA投与により前頭皮質においてヒスタミン遊離が抑制されることが*in vivo*微小透析法により明らかになった。

CPAのTMNへの投与は野生型マウスのノンレム睡眠を増加させたが、A<sub>1</sub>RもしくはヒスタミンH<sub>1</sub>受容体の欠損マウスには影響しなかった。これによりCPAによる睡眠の増加はA<sub>1</sub>RおよびH<sub>1</sub>受容体依存的であることが示された。

さらに、アデノシンおよびコフォルマイシンによるノンレム睡眠の増加は、A<sub>1</sub>R拮抗薬である1, 3-dimethyl-8-cyclopentylxanthineとの同時投与により消失し、A<sub>1</sub>R依存的であることが明らかになった。また、A<sub>1</sub>R拮抗薬の単独投与はラットのノンレム睡眠量を減少させ、TMNにおけるA<sub>1</sub>Rが生理的睡眠に関与している可能性を示唆した。

〔総括〕

TMNにおいてアデノシンがA<sub>1</sub>Rを介してヒスタミン系を抑制し、ノンレム睡眠を促進することが示された。その結果、これまで不明確であったアデノシンによるA<sub>1</sub>Rを介した睡眠調節機序が明らかになった。

論文審査の結果の要旨

申請者はこの論文で、アデノシンがA<sub>1</sub>受容体(A<sub>1</sub>R)を介して結節乳頭核 (TMN) のヒスタミン神経の活動を調節することを薬理的・生理学的手法を用いて証明した。まず免疫組織化学的にラットTMNにA<sub>1</sub>Rが局在することを検出した。次に、ウレタン麻酔下のラット前頭皮質における*in vivo*微小透析法により、アデノシン、CPA (A<sub>1</sub>R作動薬)、および、コフォルマイシン (アデノシンデアミナーゼ阻害剤) のTMNへの投与が、用量依存的に細胞外ヒスタミン量を減少させることを示した。さらに、暗期 (通常ラットは覚醒している) における無麻酔下のラットのTMNへのCPA投与が、ノンレム睡眠を用量依存的に増加させ、それがノンレム睡眠エピソードの数の増加ではなく、長さの延長に起因していることを示した。同様の現象は野生型マウスにおいても起こるが、A<sub>1</sub>RもしくはヒスタミンH<sub>1</sub>受容体の欠損マウスでは起こらなかった。アデノシンもしくはコフォルマイシンのTMNへの投与も、ノンレム睡眠を用量依存的に増加させた。そして、このノンレム睡眠の増加はA<sub>1</sub>R拮抗薬であるCPTによって抑制された。

申請者はTMNにおけるアデノシンの効果を検証するために、注意深く薬理学実験をデザインしている。その結果は動物種や実験手法を変えた場合にも同様に観察されている。得られた知見は睡眠研究者のみならず、中枢神経系でのアデノシンの効果に興味を持つ研究者にとっても興味深いものである。ヒスタミン覚醒系におけるアデノシンA<sub>1</sub>受容体の睡眠調節作用を明確に証明した世界で最初の報告であり、申請者の学位の授与に値すると考えられる。