

学位論文題名

Does the Histaminergic System Play a Role
in Spinal Nociception ?

(ヒスタミン作動系は脊髄侵害受容機構に影響をあたえるか)

学位論文内容の要旨

中枢神経系におけるヒスタミン作動系システムは視床下部の隆起乳頭核 tuberomammillary nucleus から脊髄を含む中枢神経系の様々な部位に投射していることが知られている。脳幹では H_2 受容体を介しモルヒネの抗侵害受容作用に影響をあたえる報告があるが、脊髄レベルで侵害受容機構に関係があるかどうかについての知見はこれまでのところ得られていない。脊髄では主に後角と中心管の周囲にヒスタミン作動系線維が投射していることから、C 線維や $A\delta$ 線維などの一次求心線維からの入力や脊髄内での多シナプス性反射経路に関係するニューロンに影響をあたえる可能性が推測される。今回の実験では whole spinal cord preparation を用いることで *in vivo* により近い環境下でヒスタミンが侵害受容反射にあたえる影響をサブ受容体レベルまで観察した。

実験では生後 2-3 日目のラットから全身麻酔下に胸髄以下の脊髄を前根、後根とともに摘出し、人工脳脊髄液で灌流した。腰髄膨大部の前根とそれに対応する後根をガラス電極で吸引し、後根に加えられた電気刺激で誘発される多シナプス性の逃避反射電位 withdrawal reflex potential から形成される slow ventral root potential (SVRP) を前根の電極で測定した。また単シナプス性の反射電位も測定し、侵害受容に関連した多シナプス性電位には影響をあたえるが、単シナプス性電位には影響をあたえない場合に侵害受容機構に影響があると判定した。人工脳脊髄液に溶解して投与した薬剤はヒスタミン histamine、 H_1 受容体拮抗薬メピラミン mepyramine、 H_2 受容体作動薬ディマプリット dimaprit、 H_2 受容体拮抗薬ラニチジン ranitidine、 H_3 受容体作動薬 R(-)- α -メチルヒスタミン R(-)- α -methylhistamine、 H_3 受容体拮抗薬チオペラミド thioperamide である。各薬剤は非特異的の反応を抑制するために可能なかぎり低い範囲の濃度で投与した。

ヒスタミンは最高 100 μ M まで投与し濃度依存的な抑制は認められなかったがコントロール値の約 80% までの軽度な抑制傾向が観察された。メピラミンは 10 nM から 10 μ M の範囲で濃度依存的に SVRP を抑制した。10 μ M では単シナプス性電位も抑制されたことからこの濃度では非特異的な反応であった可能性が示唆される。実際 H_1 受容体拮抗薬にはムスカリニック受容体への拮抗作用や局所麻酔作用が報告されている。 H_1 受容体に特異性の高い作動薬が市販されていなかったことで、 H_1 受容体が脊髄レベルで侵害受容に影響を

たえているかどうか作動薬を使用したデータは得られなかった。ラニチジンの投与は SVRP を濃度依存的に抑制したことから H_2 受容体を介する反応は侵害受容反応に一役を担っている可能性が示された。しかしながら H_2 受容体作動薬であるディマプリットを投与しても SVRP は亢進しなかった。ディマプリットには H_3 受容体拮抗作用があることが知られており、 H_3 受容体拮抗作用は侵害受容を抑制する可能性があることから SVRP の亢進が観察されなかったのかもしれない。 H_3 受容体作動薬 R(-)- (α) -メチルヒスタミンまたは H_3 受容体拮抗薬チオペラミドの投与は SVRP を抑制した。作動薬と拮抗薬が同じ方向の作用を示すことは一見矛盾しているが、いずれも低い濃度から抑制が認められている。いずれにしても H_3 受容体が侵害受容機構に関与している可能性が示唆されたが、チオペラミドは serotonergic system や GABAergic system にも影響をあたえることが知られており、さらに特異性の高い拮抗薬による知見が望まれる。

今回の実験を通じて薬理的にヒスタミンのサブ受容体が侵害受容に関与している可能性が示されたが、内因性神経伝達物質であるヒスタミンの投与によって SVRP が濃度依存的に抑制されなかったことはこの実験系では解明できていない。今後さらなる知見が集積することでヒスタミン作動系が脊髄侵害受容機構にあたえる影響が明らかになり、より質の高い薬理的疼痛制御が可能になることが期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 劔 物 修

副 査 教 授 吉 岡 充 弘

副 査 教 授 丸 藤 哲

学 位 論 文 題 名

Does the Histaminergic System Play a Role in Spinal Nociception ?

(ヒスタミン作動系は脊髄侵害受容機構に影響をあたえるか)

中枢神経内ヒスタミン作動系システムは脊髄では主に後角と中心管の周囲に投射していることから、C線維やA δ 線維などの一次求心線維からの入力や脊髄内での多シナプス性反射経路に影響をあたえる可能性が推測される。今回 *in vitro*, spinal cord preparation を用いてヒスタミン作動系が侵害受容反射に影響を及ぼすか否かを観察した。

全身麻酔下に生後 2-3 日目のラットから前根と後根が付着した脊髄を摘出し、人工脳脊髄液で灌流した。腰髄膨大部の前根と対応する後根をガラス電極で吸引し、後根に加えられた電気刺激で誘発される多シナプス性の逃避反射電位から形成される slow ventral root potential (SVRP)を前根の電極で測定した。人工脳脊髄液に溶解したヒスタミンとそのサブ受容体の作動薬、拮抗薬を投与し、電位の変化を測定した。

ヒスタミンは最高 100 μ M まで投与しても濃度依存的な抑制は認められなかったが、対照値の約 80%までの軽度な抑制傾向が観察された。H₁ 受容体拮抗薬のメピラミンは 10 nM から 10 μ M の範囲で濃度依存的に SVRP を抑制した。10 μ M では単シナプス性電位も抑制されたことから、この濃度では非特異的な反応であった可能性が示唆される。H₂ 受容体拮抗薬のラニチジンの投与は SVRP を濃度依存的に抑制したことから、H₂ 受容体を介する反応は侵害受容反応に一役を担っている可能性が示された。H₂ 受容体作動薬のディマプリットを投与しても SVRP は亢進しなかった。ディマプリットには H₃ 受容体拮抗作用があることが知られており、H₃ 受容体拮抗作用は侵害受容反応を抑制する可能性がある。そのため SVRP の亢進が観察されなかったのかも知れない。H₃ 受容体作動薬の R(-)-(α)-メチルヒスタミンまたは H₃ 受容体拮抗薬のチオペラミドの投与は SVRP を抑制した。いずれにしても H₃ 受容体が侵害受容機構に関与している可能性が示唆されたが、チオペラミドはセロトニン作動系などにも影響をあたえることが知られており、さらに特異性の高い拮抗薬による研究が必要と思われる。

以上の発表に対して審査委員より質問が行われた。副査の吉岡充弘教授からは内因性神

経伝達物質であるヒスタミンはどのサブ受容体に最も親和性が高いか、また刺激の強さ(電位)を変化させることでC, A δ 線維などに differential stimulation が可能かどうかなどの質問があった。前者の質問に対して、H₃受容体に関してはヒスタミンの親和性は高いが他のH₁やH₂受容体に関しては合成拮抗薬に親和性が高いものがある旨説明した。後者に対しては、刺激電圧を変化させることで理論的には可能と考えられるが、今回の実験ではSVRPを起こすC, A δ 線維をほとんど全て刺激するのに十分な刺激電圧を使用した旨説明した。次に副査の丸藤哲教授より生後2-3日目のラットを使用したことはデータの解釈に不都合ないかどうかの質問があった。これに対して未成熟ラットでは成熟ラットと比較して侵害刺激に対する神経系の構造は異なるが、成熟ラットでは whole spinal cord の viability を保つことが困難なこと、ヒトとラットでは侵害刺激に対する反応が異なること、生後10日目ラットの脊髄半切標本などを使用すればより臨床的に有意義な実験ができる可能性があることなどを説明した。主査の劔物修教授からは、この実験を通して臨床的にどのようなことが生かされるか、また今後どのように実験を進めていく計画か質問された。まず前者の質問に対しては、H₂受容体ブロッカーにはまれに幻覚などの副作用をおこすことが知られており(この実験でも脊髄に作用する可能性が示唆されたことから)麻酔前投薬としてむやみに投与すべきではないこと、H₁受容体拮抗薬には抗不安作用があることと脊髄レベルで抗侵害受容作用があることが示唆されたことから、麻酔前投薬としての有用性が(再)認識されたことを説明した。今後の実験として現在進めている脳幹スライス標本を用いた生体内アミン作動性ニューロンの機能の解明をさらに進める計画であることを説明した。聴衆からはH₃受容体の機能に関して質問があり、適宜解答した。

この論文は、薬理的にヒスタミンのサブ受容体が脊髄において侵害受容機構に関与している可能性を示すものとして高く評価され、今後さらなる知見が集積することでヒスタミン作動系が脊髄侵害受容機構にあたる影響が明らかになり、より質の高い薬理的疼痛制御が可能になることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、これまでの研究歴なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。