

氏 名（本籍）	とよ 豊      た 田      ひろし 洋
学位の種類	博 士（医 学）
学位記番号	医 博 第 1 5 3 2 号
学位授与年月日	平 成 11 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）内科学系専攻
学位論文題目	Role of Central Histamine Neuron System in the Kindled Seizure Susceptibility. （キンドリング痙攣準備性における脳ヒスタミン 神経系の役割）

（主 査）

論文審査委員	教授 佐 藤 光 源      教授 飯 沼 一 宇
	教授 糸 山 泰 人

# 論文内容要旨

## 研究目的・方法

中枢ヒスタミン神経系は脊椎動物脳において神経伝達に関与していることが示されており、種々の生理現象への関与が明らかとなっている。最近では中枢ヒスタミンが急性痙攣に対して抑制的に作用することが示されている。今回私は、ヒトてんかんのモデルであるキンドリングラットを用いて痙攣準備状態を獲得した中枢神経系での脳内ヒスタミン神経系の関与を検討するために、左扁桃体刺激キンドリングラットを作成し、キンドリング完成1週間後、1ヶ月後のラット脳を用いてヒスタミン含量、ヒスタミン合成酵素（HDC）活性、ヒスタミン代謝酵素（HMT）活性の測定、及び、同時期におけるヒスタミン  $H_1$  受容体結合実験を行った。

## 研究結果

キンドリング完成1週間後の両側扁桃体において、ヒスタミン含量の低下、ヒスタミン代謝酵素活性の低下が認められ、また、同キンドリング完成1週間後の受容体結合実験では、両側扁桃体で  $B_{max}$  値の低下と  $K_d$  値の低下が確認された。電極を挿入し通電刺激を行っていないコントロールラットの左扁桃体でも同様の変化が認められた。

キンドリング完成1週間後のコントロールラット電極挿入（左）扁桃体での結合実験の結果から、キンドリング群左扁桃体結合実験ではキンドリング形成、維持に関与した変化のみならず、電極挿入による影響も作用していることが考えられた。しかしながら、ヒスタミン代謝回転においてはコントロール群において電極挿入による影響は無く、左扁桃体から得られたヒスタミン代謝回転の低下はキンドリングに直接関係した変化と考えることが出来る。この両者の違いの一因としてヒスタミンの主たる合成の場であるヒスタミン神経細胞が主に視床に存在していることを挙げることができる。以上、キンドリング完成1週間後の刺激（左）扁桃体においては前シナプスでのヒスタミン伝達低下が生じている事が示された。ヒスタミンの痙攣抑制作用を考慮すると、このヒスタミン伝達低下は一過性、部分的にキンドリング痙攣準備性に関与している可能性がある。

一方でキンドリング完成1週間後のキンドリングラット右扁桃体で認められたヒスタミン代謝回転低下、及び  $B_{max}$  値低下はともにキンドリング形成、維持に直接関連した変化と考えられる。これらの変化は伴に扁桃体におけるヒスタミン伝達の低下を示すものと考えことができ、この刺激反対側（右）でのヒスタミン伝達低下は一過性、部分的にキンドリングの“転移現象”に関与している可能性もある。同時に認められた  $K_d$  値の低下は  $H_1$  受容体拮抗薬であるピリラミン

に対する親和性の上昇であるが、この変化が中枢ヒスタミン伝達へ及ぼす影響は不明である。

以上、キンドリング完成1週間後の右扁桃体においてもヒスタミン神経系はその伝達を低下させることでキンドリングによって得られた痙攣準備性に一部関与している可能性がある。

キンドリング完成1ヶ月後結合実験では右扁桃体  $K_d$  値の低下が持続していることが確認された。キンドリング完成1週間後に低下が認められたキンドリング群のヒスタミン代謝回転及び  $B_{max}$  値もコントロール群との間に有意差は無くなっていた。

この長期に渡って持続するピリラミンに対する結合親和性の上昇は、キンドリングの完成した脳において外部から  $H_1$  拮抗薬が投与された場合にヒスタミン伝達が遮断されることにより中枢ヒスタミン神経系の抗痙攣作用が抑制され、痙攣準備性を高めることが予想される。

結論として、キンドリングによって痙攣準備性を獲得した中枢神経系で、ヒスタミン神経系は一過性に伝達低下が生じることで部分的にキンドリングによる痙攣準備性に関与していることが示唆され、また、一過性の変化が消失した後も長期に渡ってヒスタミン  $H_1$  受容体の  $H_1$  拮抗薬ピリラミンに対する親和性の上昇が持続していることが確認された。

### 研究の意義・独創的な点

本研究は、キンドリング形成後の痙攣準備性獲得状態で、長期に渡る中枢ヒスタミン代謝回転及び受容体結合状態を初めて明らかにしたものである。これによって痙攣準備性を獲得した脳内でのヒスタミン神経系の関与が明らかとなった。

## 審査結果の要旨

てんかん患者は日本で約100万人と推定され、成人では側頭葉てんかんが難治性の経過をたどりやすい。その予防と新たな治療法の開発のために、側頭葉てんかんの難治化に関わる脳内機序の解明が急がれている。キンドリング現象 (Goddard et al, Exp Neurology, 1969) は、その脳波学的な検討 (Wada & Sato, Neurology, 1974) により、側頭葉てんかんの優れた実験モデルであることが実証された。部分発作が二次性全般発作に発展する過程と全般発作が発現する過程を二分して解析できる長所があり、キンドリング形成で脳は年余にわたるけいれん準備性を獲得するだけでなく、同様の自発てんかん発作をきたすことが確認されている (Wada, Corcoran, Sato, Epilepsia, 1974)。その後の約4半世紀にわたる研究により、キンドリングの形成過程には NMDA 受容体を介した興奮性アミノ酸神経系の変化が密接に関係し、キンドリング発作の発現には GABA 性神経伝達の脱抑制が主要な役割を演じることが明らかになった。モノアミン神経系の関与も検討されたが、脳内ヒスタミン神経系がこれら二つの脳内過程にどのように関与しているかについては、全く不明であった。

本研究は、この研究課題に本格的に取り組んだ世界初のものである。扁桃核キンドリングによるラット脳の変化を検討した結果、最終けいれんの1週間後に、ヒスタミン含量とヒスタミン N-メチルトランスフェラーゼ活性が両側扁桃核で減少し、刺激側の扁桃核で Bmax と Kd 値が減少することが示された。これは、同部位でヒスタミン代謝とヒスタミン性神経伝達が低下することを示唆している。また、その機能的な変化は明らかでないが、刺激反対側の扁桃核で H1 受容体結合能が最終けいれん1ヶ月後も増加していることが示された。

このように、本研究は局在性てんかん発作の反復によって脳ヒスタミン神経系に持続性の変化を生じることを初めて明らかにしたものであり、難治性てんかんの病態解明に新たな局面を開拓した。よって、本論文は医学博士の学位を授与するに値するものと判定される。