

氏 名（本籍）	もち 望 つき 月 ひで 秀 き 紀
学位の種類	博 士（医 学）
学位記番号	医 博 第 2 1 3 0 号
学位授与年月日	平 成 1 6 年 3 月 2 5 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）医科学専攻
学位論文題目	中枢・末梢ヒスタミン機構と脳活動に関するヒト PET 研究

（主 査）

論文審査委員	教授 谷 内 一 彦 教授 柳 澤 輝 行
	教授 川 島 隆 太

論文内容要旨

本研究では、近年開発された positron emission tomography (PET) を用いてヒト脳内の生理活動を画像化することにより、これまで未開の領域であった中枢・末梢ヒスタミン機構とヒト脳神経活動の関係を明らかにした。中枢神経系や皮膚など全身に分布するヒスタミン H1 受容体 (H1R) の生理機能は中枢と末梢で異なる。抗ヒスタミン薬の服用による脳内 H1R の遮断が眠気や認知機能障害を誘発することから、ヒスタミン神経系は覚醒の維持や脳高次機能に関係すると考えられている。しかしながら、その詳細は未だ明らかにされていない。一方、末梢ではヒスタミンが H1R などを通じて無髄 C 線維を興奮させることによって痒みを誘発する。末梢における痒みの発生メカニズムは活発に研究が行われているが、中枢における痒みの認知メカニズムはほとんど分かっていない。また、ヒト脳内に痒みの抑制機構が存在することが以前から指摘されているが、そのような点に注目した研究はない。本研究では、PET を用いて中枢ヒスタミン神経系と脳高次機能の関係、末梢ヒスタミン刺激によって誘発される痒みの認知に関する脳内メカニズムを明らかにした。

研究テーマ 1 として、PET と $H_2^{15}O$ を用いて、抗ヒスタミン薬の経口投与による中枢ヒスタミン神経系の抑制と脳高次機能の関係を明らかにした。健康成人男性 16 名を 2 群に分け、クロルフェニラミン群は抗ヒスタミン薬のひとつである *d*-chlorpheniramine (クロルフェニラミン)、プラセボ群はプラセボ (ジオフェルミン) を実験開始 2 時間前に飲んでもらった。Choice Reaction Time (CRT) 課題施行中と一点凝視施行中の脳活動を PET と $H_2^{15}O$ で撮影した。CRT 課題の反応時間と被験者の主観的眠気を群間比較した結果、クロルフェニラミン群で有意な反応時間の延長と眠気の増加が認められた。さらに、statistical parametric mapping 99 (SPM99) を用いた脳画像解析を行った。CRT 課題施行中に左帯状回 (BA 24)、右頭頂葉 (BA 40)、左小脳が活動した。これら脳活動部位を両群で比較したところ、クロルフェニラミン群はプラセボ群に比べ、BA 24 の活動が亢進し、BA 40 と小脳の活動が低下した。さらに、BA 40 の脳血流と相関する脳部位の同定や脳活動を両群で比較した結果から、BA 40 の活動低下が背外側前頭前野 (BA 46) や尾状核に起因すると示唆された。クロルフェニラミン投与による H1R の遮断は、BA 46 と尾状核、BA 40 などで形成される空間認知やワーキングメモリ、運動などに関係する神経ネットワークや運動に関係する小脳の活動に影響を与えることが示唆された。

研究テーマ 2 として、PET と $H_2^{15}O$ を用いて、末梢ヒスタミン刺激によって誘発される痒みの認知メカニズムと痒みの抑制メカニズムの解明を試みた。本研究では健康成人男性 15 名を対象に研究を行った。痒みの誘発物質であるヒスタミンを生食で溶かしたヒスタミン溶液を 2 種類 (濃度: 0.01% と 0.001%) 用意した。イオントフォレーシスとヒスタミン溶液を用いて右足に痒

み刺激を与えた。被験者の痒みの主観的評価は濃度依存的に上昇した。この間の脳活動を PET を用いて撮影し、SPM99 による脳画像解析を行った。痒み刺激によって前頭葉や帯状回、視床などで神経活動が認められた。これら脳部位の活動も濃度依存的に増加した。痒みへの注意を低下させるため、痒み刺激と対側に冷却刺激（5℃）を同時に与えた。痒みだけに比べ、痒みと冷却の同時刺激により、被験者の痒みの主観的評価は低下し、痒み刺激に関係する脳部位の活動も抑制された。痒みと冷却の同時刺激時に中脳中心灰白質（PAG）が活動した。PAG は痛みの抑制機構として知られている。痒みと痛みの神経回路が多くの類似点を持つことから、PAG は痛みだけではなく痒みの抑制にも関係すると示唆された。

本研究では脳内 H1R の遮断による視覚認知機能障害の発生メカニズムと中枢性痒みの抑制メカニズムについて PET を用いて検討した。脳内 H1R の遮断は、視空間認知や運動に関係する脳部位に影響を及ぼすことがわかった。一方、本研究では、末梢ヒスタミン刺激によって誘発された痒みが中枢レベルで抑制されることを初めてイメージングすることに成功した。痒みと冷却の同時刺激による痒みの軽減は、痒みに関係する脳部位の活動低下や PAG の活動と関係すると示唆された。本研究の結果から、PET など脳機能画像法が、これまで未開の領域であった中枢・末梢ヒスタミン機構とヒト脳神経活動の関係を明らかにする有力な手段のひとつであることが分かった。

審査結果の要旨

近年開発された positron emission tomography (PET) を用いてヒト脳内の生理活動を画像化することにより、これまで未開の領域であった中枢・末梢ヒスタミン機構とヒト脳神経活動の関係を明らかにした。研究テーマ1として、PETと $H_2^{15}O$ を用いて、抗ヒスタミン薬の経口投与による中枢ヒスタミン神経系の抑制と脳高次機能の関係を明らかにした。健常成人男性16名を2群に分け、クロルフェニラミン群は抗ヒスタミン薬のひとつである*d*-chlorpheniramine (クロルフェニラミン)、プラセボ群はプラセボ(ビオフェルミン)を実験開始2時間前に飲んでもらった。Choice Reaction Time (CRT) 課題施行中と一点凝視施行中の脳活動をPETと $H_2^{15}O$ で撮影した。CRT課題の反応時間と被験者の主観的眠気を群間比較した結果、クロルフェニラミン群で有意な反応時間の延長と眠気の増加が認められた。さらに、statistical parametric mapping 99 (SPM99)を用いた脳画像解析を行った。CRT課題施行中に左帯状回(BA 24)、右頭頂葉(BA 40)、左小脳が活動した。これら脳活動部位を両群で比較したところ、クロルフェニラミン群はプラセボ群に比べ、BA 24の活動が亢進し、BA 40の活動は低下した。さらに、BA 40の脳血流と相関する脳部位の同定や一点凝視施行中の脳活動を両群で比較した結果から、BA 40の活動低下が背外側前頭前野(BA 46)や尾状核に起因すると示唆された。クロルフェニラミン投与によるH1Rの遮断は、BA 46と尾状核、BA 40などで形成される空間認知やワーキングメモリ、運動などに関係する神経ネットワークや運動に関係する小脳の活動に影響を与えることが示唆された。研究テーマ2として、PETと $H_2^{15}O$ を用いて、末梢ヒスタミン刺激によって誘発される痒みの認知メカニズムと痒みの抑制メカニズムの解明を試みた。本研究では健常成人男性15名を対象に研究を行った。痒みの誘発物質であるヒスタミンを生食で溶かしたヒスタミン溶液を2種類(濃度:0.01%と0.001%)用意した。イオントフォレーシスとヒスタミン溶液を用いて右足に痒み刺激を与えた。被験者の痒みの主観的評価は濃度依存的に上昇した。この間の脳活動をPETを用いて撮影し、SPM99による脳画像解析を行った。痒み刺激によって前頭葉や帯状回、視床などで神経活動が認められた。これら脳部位の活動も濃度依存的に増加した。痒みへの注意を低下させるため、痒み刺激と対側に冷却刺激(5℃)を同時に与えた。痒みだけに比べ、痒みと冷却の同時刺激により、被験者の痒みの主観的評価は低下し、痒み刺激に関係する脳部位の活動も抑制された。痒みと冷却の同時刺激時に中脳中心灰白質(PAG)が活動した。PAGは痛みの抑制機構として知られている。痒みと痛みの神経回路が多くの類似点を持つことから、PAGは痛みだけではなく痒みの抑制にも関係すると示唆された。PETなど脳機能画像法が、これまで未開の領域であった中枢・末梢ヒスタミン機構とヒト脳神経活動の関係を明らかにする有力な手段のひとつであることが分かった。以上、学位に十分に値する研究であり、望月秀紀君の学位審査は合格と判定致しました。