

氏 名（本籍） よし だ あき こ
吉 田 明 子

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学位記番号 医博第 2139 号

学位授与年月日 平成 16 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) 医科学専攻

学 位 論 文 題 目 痛みに関するヒスタミン神経系の役割：Histidine decarboxylase (HDC) ノックアウトマウスを用いた研究

(主 查)

論文審査委員 教授 加藤 正 人 教授 谷 内 一 彦

教授 糸 山 泰 人 教授 福 土 審

論文内容要旨

ヒスタミン神経系は交感神経やストレスホルモン、アミノ酸系神経伝達物質、モノアミン神経系などの多くの生理活性物質と相互関係を持っており、その中でも痛みに関して多くの研究がこれまでなされてきた。痛みに関する研究は受容体作動薬や拮抗薬などを使用した薬理学的研究が多かったが、近年遺伝子組み替え法によりヒスタミン受容体のノックアウトマウスが作成され研究が行われており、さらにヒスタミンの合成酵素であるヒスチジン脱炭酸酵素 (Histidine decarboxylase; HDC) を完全に欠損したノックアウトマウスが作成され、中枢・末梢神経系からヒスタミンをほぼ完全に消失させることが可能になった。本研究では、HDC ノックアウトマウスを用いて野生型と比較することにより、痛みに関するヒスタミン神経系の役割について検討した。

最初に、3種類の刺激、①熱刺激 (Hot plate test, Tail flick test, Paw withdrawal test), ②機械刺激 (Tail pressure test), ③化学刺激 (Formalin test, Capsaicin test) を用い侵害受容の閾値を測定した。ノックアウトマウスは野生型に比べてこれらの刺激に対する反応性が有意に低下しており、ノックアウトマウスは野生型に比べ侵害刺激に対する感受性が低下していることが認められた。

次に、これまで痛みの認知については4種類あるヒスタミン受容体のうちH1受容体の関与が示唆されていたが、HDC ノックアウトマウスにこれらの受容体の拮抗薬をヒスタミンと同時に投与することにより、ヒスタミンH1受容体拮抗薬で熱疼痛刺激に対する反応が阻害される結果が得られた。さらに、疼痛誘発物質であるN-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartate; NMDA) の受容体拮抗薬では拮抗されずサブスタンスP (Substance P) の受容体であるニューロキニン1 (Neurokinin 1; NK1) 受容体拮抗薬で反応が阻害されることから、これらの疼痛行動にはヒスタミンH1受容体とサブスタンスP-NK1受容体神経伝達経路の活性化が関与していることが示唆された。

脊髄後角での疼痛誘発物質であるサブスタンスPとNK1受容体の発現程度の違いを検討するため、化学疼痛刺激時の野生型とノックアウトマウスについて蛍光免疫染色を用いて比較した。その結果、サブスタンスPの発現は野生型では認められたがノックアウトマウスでは認められなかった。一方、NK1受容体の発現レベルは両者間で相違は認められなかった。

また、臨床の場で多く使用されている鎮痛薬の一つであるモルヒネを使用した行動薬理学的検討を行った。一連の疼痛刺激試験においてモルヒネの疼痛抑制作用は野生型に比べノックアウトマウスのほうが強く認められた。

本研究は中枢・末梢神経系からヒスタミンをほぼ完全に消失させた HDC ノックアウトマウス

を用いての初めての研究であり、今回の結果からヒスタミンは痛み刺激の伝達を修飾し、ヒスタミン神経系は痛みに関して重要な役割を担っていることが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は、痛みに関するヒスタミン神経の役割を Histidine decarboxylase (HDC) ノックアウトマウスにて行動薬理的・免疫組織学的に解析した研究であり、過去に類似の報告は見られず独創性に富んでいる。

本研究の優れている点は以下のように考えられる。

1. ヒスタミンの合成酵素であるヒスチジン脱炭酸酵素 (HDC) を完全に欠損したノックアウトマウスを用いており、このマウスは中枢・末梢神経系からヒスタミンをほぼ完全に消失していることから、内因性ヒスタミンの役割を明らかにしている。
2. 行動薬理的検討においては、ノックアウトマウスは野性型に比べて侵害刺激に対する反応性が有意に低下しており、ノックアウトマウスは野生型に比べ侵害刺激に対する感受性が低下していることが明らかとなった。
3. さらに、これらの疼痛行動の差にはヒスタミン H1 受容体とサブスタンス P-NK1 受容体神経伝達経路の活性化が関与していることが示されており、考察を加えている。
4. マウス脊髄後角の免疫組織染色においては、疼痛刺激時、サブスタンス P の発現は野生型では認められたがノックアウトマウスでは認められず、一方、NK1 受容体の発現レベルは両者間で相違は認められなかったと報告をし、考察も了解可能である。
5. また、モルヒネを使用した行動薬理的検討を行い、疼痛刺激試験においてモルヒネの疼痛抑制作用は野生型に比べノックアウトマウスのほうが強く認められたことを報告し、臨床応用への有用性を明らかにしている。

以上、痛みに関するヒスタミン神経系の役割について新しい知見の報告とその臨床的意義が述べられており、学位論文に値するものと考えられる。