

氏名	重本 有紀
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 3860 号
学位授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 9 項該当)
学位論文の題目	ラットの睡眠覚醒調節に対するヒスタミン神経系の役割
論文審査委員	教授 亀井 千晃 准教授 高山 房子 准教授 北村 佳久 教授 川崎 博己

### 学位論文内容の要旨

現在、アレルギー性疾患の治療薬として広く用いられているヒスタミン H1 受容体拮抗薬は、副作用として中枢抑制作用を有し、眠気や倦怠感を示すことが知られている。これは覚醒維持に関与するヒスタミン神経系の抑制作用に基づくものであり、特に第 1 世代の薬物で著明に出現するといわれている。

そこで本研究では、睡眠覚醒調節に対するヒスタミン神経系の役割およびヒスタミン H1 受容体拮抗薬の効果について検討する目的で、以下の実験を試みた。第 I 章では、睡眠覚醒調節に対する覚醒系モノアミン神経系の上位に位置するオレキシン神経系の睡眠覚醒における役割ならびにオレキシン神経系とノルアドレナリン神経系およびヒスタミン神経系の関与について検討した。第 II 章では、ヒスタミン側脳室内投与による覚醒作用ならびにヒスタミンにより生ずる覚醒作用に対する第 1 世代ヒスタミン H1 受容体拮抗薬併用による影響について検討した。第 III 章では、第 1 世代ヒスタミン H1 受容体拮抗薬の中枢抑制作用とその作用機序について検討した。第 IV 章では、第 1 世代および第 2 世代の H1 受容体拮抗薬の睡眠導入作用および睡眠覚醒パターンについて比較し、第 V 章では第 2 世代の H1 受容体拮抗薬の睡眠作用と脳内受容体結合能との関連性について追求した。

その結果、睡眠覚醒調節機構に関与するモノアミン神経系のうち、主にヒスタミン神経系が関与していることが示された。またヒスタミン H1 受容体拮抗薬であるジフェンヒドラミン、ピリラミン、プロメタジンおよびシプロヘプタジンの作用機序を解析した結果、薬物の中枢抑制作用は、ヒスタミン神経およびコリン神経の両者が関与していることが明らかとなった。さらに、中枢抑制作用が比較的弱いとされている第 2 世代 H1 受容体拮抗薬の催眠作用を、ラット不眠モデルを用いて検討した結果、ケトチフェン、オロパタジン、エピナスチンおよびセチリジンのうち、ケトチフェンおよびオロパタジンは、睡眠導入潜時を短縮させる作用があったことから、第 2 世代の H1 受容体拮抗薬でも中枢抑制作用が認められることが判明した。また、中枢抑制作用と脳内ヒスタミン H1 受容体占拠率との相関も認められ、薬物の脳移行による H1 受容体の占拠が催眠作用をもたらすことが確認された。

## 論文審査結果の要旨

本論文は睡眠覚醒調節に対するヒスタミン神経系の役割およびヒスタミン H1 受容体拮抗薬の効果について検討する目的で行われた。

その結果、睡眠覚醒調節機構に関与するモノアミン神経系のうち、主にヒスタミン神経系が関与していることが示された (第 I 章)。またヒスタミン H1 受容体拮抗薬であるジフェンヒドラミン、ピリラミン、プロメタジンおよびシプロヘプタジンの作用機序を解析した結果、薬物の中枢抑制作用は、ヒスタミン神経およびコリン神経の両者が関与していることが明らかとなった (第 II 章)。さらに、中枢抑制作用が比較的弱いとされている第 2 世代 H1 受容体拮抗薬の催眠作用を、ラット不眠モデルを用いて検討した結果、ケトチフェン、オロパタジン、エピナスチンおよびセチリジンのうち、ケトチフェンおよびオロパタジンは、睡眠導入潜時を短縮させる作用があったことから、第 2 世代の H1 受容体拮抗薬でも中枢抑制作用が認められることが判明した (第 III 章)。また、中枢抑制作用と脳内ヒスタミン H1 受容体占拠率との相関も認められ、薬物の脳移行による H1 受容体の占拠が催眠作用をもたらすことが確認された (第 IV 章)。

以上の成績は、ラットの睡眠覚醒調節にヒスタミン神経系が重要である点ならびにヒスタミン H1 遮断薬の中枢抑制作用についての知見を見出した点で新規であり、博士 (薬学) の学位に値すると判断した。