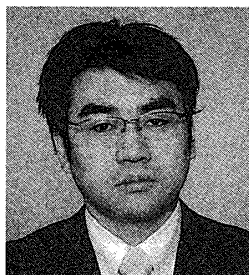


岩手医科大学 学位審査報告



氏 名 岡田 伸 男 (昭和48年12月2日生)
 本 籍 地 岩 手 県
 学 位 の 種 類 博士 (歯学)
 学 位 授 与 番 号 岩医大院歯博第177号
 学 位 授 与 の 日 付 平成15年3月18日
 学 位 授 与 の 条 件 学位規則第4条第1項該当者 (博士課程修了者)
 学 位 論 文 題 目 Responses of diencephalic nociceptive neurones to orofacial stimuli and effects of internal capsule stimulation in the rat (ラットにおける口腔顔面領域の刺激に対する間脳侵害受容ニューロンの応答と内包刺激の効果)

論文内容の要旨

I. 研究目的

脳内出血や脳梗塞後の中枢痛や末梢神経損傷による神経因性疼痛などの鎮痛法として内包の電気刺激が脳外科の臨床で用いられているが、その作用機序は明らかではない。そこで本研究はこの鎮痛法の神経生理学的機序を調べる基礎実験として、三叉神経系から痛覚情報を受ける間脳の侵害受容細胞に対する内包条件刺激の効果を観察することを目的とした。

II. 研究方法

実験には笑気と酸素の混合ガスおよび0.5%のハロセンで麻酔し、臭化パンクロニウムで不動化した Sprague-Dawley ラットを使用した。口腔顎顔面領域の侵害刺激に反応する細胞 (侵害受容細胞) を三叉神経系からの入力を受けることが知られている視床の後内側腹側核 (VPM), 後核群 (PO), および腹側視床の不確帯 (ZI) の三領域を中心に pontamine sky blue を充填した微小ガラス電極で検索した。侵害受容細胞が認められたならば、その受容野に電気刺激 (持続時間2.0msec, 強さ 5-70V) を与え、その応答が記録部位に対し反対側の内包の電気刺激 (条件刺激) によってどのように変化するかを観察した。内包への条件刺激として同芯円電極を通じ、持続時間0.5 msec で強さ300 μ Aの矩形波、頻度330Hzの刺激を100msecの間与えた。条件-試験刺激間隔 (C-T interval) は50 msec に固定した。実験終了後、記録部位には記録用微小ガラス電極を通じ電気泳動的に pontamine sky blue の色素を注入し、条件刺激部位には刺激電極先端より Fe イオンを沈着させマーキングした。これらの部位は連続切片による組織学的検索により同定した。

III. 研究成績

103個の侵害受容細胞が記録された。これらの細胞は触刺激から侵害刺激に至る広い範囲の刺激強度に応じる広作動域 (WDR) 細胞と侵害刺激にのみ応じる特異的侵害受容 (NS) 細胞に分類された。これら2種の細胞の間脳内分布および核内分布を調べたところ局在性は認められず三領域に散在していた。侵害受容細胞31個 (19WDR 細胞, 12NS 細胞) について内包条件刺激の効果を観察した。内包条件刺激の効果は記録された WDR 細胞の53%, NS 細胞の33%に認められた。条件刺激で影響された細胞において、受容野の電気刺激に対する応答は条件刺激により WDR 細胞で74.8 \pm 12.8%, NS 細胞で64.6 \pm 11.5%抑制された。末梢受容野への電気刺激によって50msec よりも短い潜時とそれより長い潜時で応じる侵害受容細胞に対する条件刺激の効果について観察したところ、それぞれの応答が68.8 \pm 11.7% (n=8), 65.8 \pm 14.1% (n=6) 抑制され、条件刺激の効果と潜時の長さは関係しなかった。また、三領域で記録された侵害受容細胞に対する抑制効果は VPM: 68.0 \pm 14.8% (n=6), PO: 72.8 \pm 12.4%

(n = 4), ZI : $61.5 \pm 7.5\%$ (n = 4) でほぼ同程度であった。このような抑制効果を示す条件刺激の部位は内包の外側部に集中していた。

IV. 考察及び結論

ネコやサルにおいて、VPMと後外側腹側核(VPL)から成る腹側基底核群では侵害受容細胞が被殻(shell)領域、すなわち周辺部にのみ分布しており、WDR細胞はNS細胞の存在する部位より吻側部に分布していると報告されている。しかし本実験においてはラットで部位による偏った配列が認められなかったので侵害受容細胞の間脳内での分布には種差があるものと思われる。

本実験結果から、抑制の経路を考察すると以下のようなになる。まず、対側内包の条件刺激によって、①WDRおよびNSの両細胞、②末梢神経のA線維およびC線維に由来すると考えられる短い潜時および長い潜時応答、③間脳の三領域の侵害受容細胞が、それぞれ同程度に抑制されることが観察された。また、これらの抑制効果は大脳皮質第一体性感覚領(SI)からの下行性線維の神経路である内包外側部の刺激で認められた。内包刺激による痛覚抑制が上記①~③で示されるように広く認められることから、間脳より下位の延髄三叉神経感覚複合核レベルで起こっていることが推察された。これらの知見は臨床における内包刺激による鎮痛法に関し神経生理学的基礎の一部を与えるものである。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 久保田 稔 (歯科保存学第一講座)
副査 教授 北田 泰之 (口腔生理学講座)
副査 教授 名和 橙黄雄 (口腔解剖学第二講座)

内包の電気刺激はモルヒネに耐性を示す癌性疼痛や脳出血や梗塞による神経因性疼痛の鎮痛法として臨床で用いられているが、その鎮痛機構は解明されていない。本研究はこの鎮痛機構の神経生理学的機序を調べることを目的とし、ラットを用いて間脳の侵害受容細胞に対する内包条件刺激の効果を観察したものである。

三叉神経支配領域の痛み刺激に応じる侵害受容細胞を間脳で記録した。侵害受容細胞は軽い触刺激から侵害刺激にまで応答する広作動域細胞と侵害刺激にのみ応答する特異的侵害受容細胞に分類した。これらの侵害受容細胞は主に視床の後内側腹側核(VPM)、後核群(PO)および腹側視床の不確帯(ZI)で記録され、記録された約半数の細胞において応答が対側内包の条件刺激によって抑制された。その抑制効果の大きさは三領域の侵害受容細胞に対して同程度であった。また、内包で抑制効果を示す刺激部位は大脳皮質体性感覚野や運動野から延髄や脊髄への投射する線維が通過する外側部に集中していた。これらの結果は内包刺激による痛覚抑制は大脳皮質からの下行性線維を介して延髄や脊髄の二次ニューロンレベルで起こっていることを示唆する。

内包刺激による鎮痛には従来知られている中脳中心灰白質(PAG)が主役を演じる内因性疼痛抑制系が直接関わっていないと考えられているので、本研究は新たな鎮痛系としての内包が関わる鎮痛系の神経生理学的機序を解明する一助になると考えられ、学位論文に値すると評価した。

試験・試問の結果の要旨

本研究に対し、関連事項ならびに今後の研究の展開に関して多方面にわたる試問を行ったところ、的確な解答が得られたことから、学位に値する十分な学識と研究能力を有するものと認めた。