



氏 名 坂 東 三 史 (昭和50年4月25日生)
 本 籍 地 富 山 県
 学 位 の 種 類 博 士 (歯 学)
 学 位 授 与 番 号 岩 医 大 院 歯 博 第 208 号
 学 位 授 与 の 日 付 平 成 17 年 3 月 25 日
 学 位 授 与 の 要 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 ラ ッ ト 延 髓 後 角 の 侵 害 受 容 細 胞 に 対 す る 扁 桃 体 条 件 刺 激 の 抑 制 効 果 に オ ピ オ イ ド 受 容 体 が 関 与 す る か ?

論文内容の要旨

I. 研究目的

三叉神経からの痛覚情報は延髄後角, すなわち, 三叉神経脊髄路核尾側核とその内側の網様垂核に投射し, そこから1つは対側の視床を経て大脳皮質体性感覚野に, 他方は両側の脳幹網様体を経て内側視床に運ばれる。この2つの投射系によって痛み刺激の部位や強さが弁別され, また痛み刺激に対する情動が生じるとされている。

一昨年当講座の村田らは, ラットの延髄後角で記録される侵害受容細胞の応答が扁桃体の条件刺激により抑制されることを示した。大脳辺縁系に属する扁桃体はストレスに対する自律神経系, 内分泌系および行動反応を統合するうえで重要であり, さらに扁桃体の電気刺激がストレス様反応を誘発することが知られている。これらのことから, 扁桃体による痛覚抑制はストレス時に観察される鎮痛, すなわち, ストレス誘発鎮痛に関与していると考えられてきた。

本研究は扁桃体条件刺激による侵害受容細胞の抑制作用を確認し, この痛覚抑制作用にオピオイド受容体が関与しているかどうかをオピオイド受容体の拮抗薬であるナロキソンを用いて, 調べることを目的とした。

II. 研究方法

実験には7~11週齢のSD系雄性ラットを用いた。動物は笑気と酸素の混合ガス(2:1)および5%ハロタンで麻酔し, 臭化バンクロニウムで不動化した。延髄の三叉神経脊髄路核尾側核とその内側の網様垂核にガラス微小電極を刺入し, 口腔顔面領域への侵害刺激に応じる細胞(侵害受容細胞)の活動を記録した。これらの細胞の末梢受容野に電気刺激(試験刺激)を与えた時に誘発される応答が50msec前に与えた扁桃体刺激(条件刺激)によって変化するかを観察した。扁桃体の条件刺激として同芯円電極を通じ, 持続時間0.5msecで強さ100~300 μ Aの矩形波, 頻度300Hzの刺激を100msecの間与えた。続いてこの扁桃体条件刺激による侵害受容細胞の抑制効果にナロキソン(2mg/kg, 静注)が影響をおよぼすかどうかを観察した。実験終了後, 記録部位および条件刺激部位をマーキングし組織学的検索をおこなった。

III. 研究成績

1. 79個の侵害受容細胞が記録され, その内61個は触刺激から侵害刺激に至る種々の刺激強度に比例して段階的に応じる広作動域(WDR)細胞, 18個が侵害刺激のみに応じる特異的侵害受容(NS)細胞であった。
2. WDR細胞は尾側核浅層部と網様垂核背側および腹側部に散在して認められたが, NS細胞は尾側核浅層部と背側網様垂核に分布していた。
3. 8個の侵害受容細胞(3個のWDR細胞と5個のNS細胞)について扁桃体条件刺激の効果を観察したところ, すべての応答が抑制された。その平均抑制は $73.6 \pm 12.8\%$ であった。
4. 侵害受容を抑制する条件刺激部位は扁桃体中心核, 基底外側核, 基底内側核に分布していた。
5. 扁桃体条件刺激による侵害受容細胞の抑制効果はオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンによって影響を受けなかった。

IV. 考察及び結論

一般に知られている中脳中心灰白質による内因性痛覚抑制系にはオピオイド受容体が関わっていることが報告されている。本実験は扁桃体による痛覚抑制はナロキソン静注の影響を受けないことを示した。従って、扁桃体の興奮によって起こる痛覚抑制には中脳中心灰白質が関わる抑制系以外の伝導路が関与していると想定された。

また扁桃体が様々なストレス反応の調節において中心的役割を担っていることが知られている。それゆえ、本研究で観察された扁桃体による侵害受容細胞の抑制効果は、これまで行動学的研究で示されてきたストレス誘発鎮痛、特にオピオイドが関与しない非オピオイド型ストレス誘発鎮痛を神経生理学的に説明を与えるものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 三 浦 廣 行 (歯科矯正学講座)

副査 教授 北 田 泰 之 (口腔生理学講座)

副査 教授 加 藤 裕 久 (歯科薬理学講座)

一昨年村田(岩手医科大学歯科矯正学講座)らは、ラットの延髄後角で記録される侵害受容細胞の応答が扁桃体の条件刺激により抑制されることを示した。しかしその抑制効果に関わる伝達物質や神経路は明らかではない。そこで本研究は扁桃体条件刺激による侵害受容細胞の抑制作用を確認した上、この痛覚抑制作用にオピオイド受容体が関与しているかどうかをオピオイド受容体の拮抗薬であるナロキソンを用いて調査した。

その結果、扁桃体の広範囲な部位、すなわち中心核、基底外側核、基底内側核の条件刺激が侵害情報の上行を延髄の二次ニューロン・レベルで抑制し、さらにその痛覚抑制作用はナロキソン静注によって影響を受けないことを示した。一般に知られている中脳中心灰白質(PAG)による下行性痛覚抑制系には、オピオイド受容体が関わっていることが報告されている。従って、扁桃体の興奮によって起こる痛覚抑制には中脳中心灰白質が関わる抑制系以外の伝導路が関与していると想定された。また扁桃体は様々なストレス反応の調節において中心的役割を担っていることから、本研究で観察された扁桃体による痛覚抑制は、これまで行動学的研究で示されてきたストレス誘発鎮痛、特にオピオイドが関与しない非オピオイド型ストレス誘発鎮痛の神経生理学的基礎を成すと考えられた。

扁桃体による痛覚抑制にオピオイド受容体が関与していないという本研究の成果は、新たな内因性痛覚抑制系の存在やオピオイド以外の鎮痛薬の開発に示唆を与えるものと考えられ、学位論文に値すると評価した。

試験・試問の結果の要旨

本論文の目的、概要について説明がなされ、研究方法、結果に対する考察ならびに基礎となる生理学的知識について試問した結果、適切な解答が得られた。よって十分な学識と研究能力を有することから学位に値すると認められた。