

氏名 <sup>やま</sup> <sup>だ</sup> <sup>ひろ</sup> <sup>ゆき</sup>  
山田裕之  
学位の種類 博士(歯学)  
学位授与番号 岩医大院歯博第234号  
学位授与の日付 平成19年3月13日  
学位論文題目 ラット扁桃体へのグルタメイト微量注入による延髄後角の侵害受容細胞に対する抑制効果

## 論文内容の要旨

### I. 研究目的

大脳辺縁系に属する扁桃体はストレス反応の発現に関わっており、ラットの延髄後角、すなわち三叉神経尾側核とその内側の網様垂核で記録される侵害受容細胞の応答をこの扁桃体の電気的條件刺激が抑制することが報告されている(村田ら, 2002; 坂東ら, 2004)。本研究は、細胞体のみを興奮させることが知られているグルタミン酸ナトリウムを扁桃体に微量注入することによって、扁桃体による侵害受容細胞の抑制が神経細胞体あるいは通過線維どちらの興奮によるのかを調査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と0.5%ハロタンで麻酔し、臭化パンクロニウムで不動化したSD系ラットを用いた。延髄に pontamine sky blue を充填したガラス微小電極を刺入し、三叉神経脊髄路核尾側核とその内側の網様垂核において顎顔面口腔領域への痛み刺激に応じる侵害受容細胞の活動を記録した。これらの侵害受容細胞の末梢受容野に試験刺激(持続時間2 msec)を与え、その応答が試験刺激の50 msec前に扁桃体に与えた条件刺激(持続時間0.5 msec, 強さ300  $\mu$ A, 頻度33 Hz, 33発)によって変化するかどうかを観察した。電気的條件刺激の効果を観察後、同じ電極にて同部位にグルタミン酸ナトリウム(5  $\mu$ l)をマイクロシリンジにて2分間かけて圧注入し、試験刺激に対する応答の変化を観察した。侵害受容細胞の記録部位や条件刺激部位をマーキングした後、条件刺激部位および延髄の記録部位を組織学的に検索した。

### III. 研究成績

1. 三叉神経尾側核とその内側の網様垂核から成る延髄後角で触刺激、圧刺激、侵害刺激のすべてに応答する広作動域細胞(WDR細胞)35個と触刺激、圧刺激などの弱い刺激には応答せず、侵害刺激にのみ特異的に応答する特異的侵害受容細胞(NS細胞)11個の、合計46個の侵害受容細胞が記録された。
2. 延髄後角における侵害受容細胞の分布は三叉神経尾側核浅層部で10個のWDR細胞と6個のNS細胞の計16個の細胞が記録され、網様垂核背側部では25個のWDR細胞と5個のNS細胞の計30個が記録された。
3. 延髄後角で記録される侵害受容細胞の応答に対する扁桃体条件刺激の効果を調べたところ、WDR細胞14個中10個の試験刺激に対する応答が抑制され、その抑制効果は平均 $68.1 \pm 15.6\%$ であった。また、NS細胞3個について観察したところ、そのすべてにおいて抑制が観察され、この抑制効果は平均 $67.4 \pm 17.8\%$ であった。
4. 実験終了後、扁桃体条件刺激の部位を検索したところ抑制効果を示す部位は、扁桃体中心核に5箇所、基底内側核に4箇所、基底外側核に3箇所および内側核に1箇所に認められた。それぞれの侵害受容細胞に対する抑制効果は、中心核刺激で平均 $68.8 \pm 11.0\%$ 、基底内側核刺激で $56.3 \pm 19.8\%$ 、基底外側核刺激で $81.3 \pm 6.3\%$ 、内側核で $70.8\%$ であった。
5. 7個の侵害受容細胞においてグルタメイト微量注入による抑制効果を調べたところ侵害受容細胞の応答を平均 $77.2 \pm 15.5\%$ 抑制した。注入後約5分で抑制効果は最大となり、約25分でコントロールの50%に回復、40分でほぼ完全に回復した。

#### IV. 考察及び結論

扁桃体の電気刺激による侵害受容細胞の抑制効果を確認した後、同部位へ細胞体のみを興奮させるグルタミン酸を微量注入したところ、電気刺激と同様の抑制効果が観察された。この結果は扁桃体刺激によって誘発される抗侵害受容効果は扁桃体内の神経細胞の興奮によって生じ、扁桃体内のこれらの細胞から発する神経路が延髄後角の侵害受容細胞の抑制効果に関与することを示唆している。ストレス反応の発現に扁桃体が中心的役割を担っていることから、観察された扁桃体の神経細胞の興奮による侵害受容細胞の抑制効果は、行動学的に示されているストレス誘発鎮痛の神経生理学的基礎の一つと考えられた。

#### 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)

村田ら(2002)や、坂東ら(2004)は、三叉神経支配領域からの痛覚情報を受けそれを視床に投射するラット延髄後角の侵害受容細胞の応答が大脳辺縁系に属する扁桃体の電気的條件刺激によって抑制されることを報告した。しかし、電気刺激はニューロンの細胞体と同時に必ず線維をも興奮させてしまうため、扁桃体による抑制効果が細胞体と通過線維のどちらの興奮によるのかは明らかでなかった。そこで本研究は、扁桃体の電気刺激による侵害受容細胞の抑制効果を確認した後、細胞体のみを興奮させることが知られているグルタミン酸ナトリウムを扁桃体に微量注入することによって、扁桃体による侵害受容細胞の抑制が細胞体あるいは通過線維どちらの興奮によるのかを調査した。

その結果、扁桃体の中心核、基底外側核、基底内側核および内側核の電気的條件刺激が延髄後角の侵害受容細胞を抑制し、さらに同部へのグルタミン酸微量注入によって、電気刺激による抑制と同様の効果が観察された。この結果は扁桃体刺激によって誘発される抗侵害受容効果は扁桃体内の神経細胞の興奮によって生じることを示唆し、さらに扁桃体内のこれらの細胞から発する神経路が延髄後角の二次ニューロンレベルで侵害情報の上行を抑制していると推察された。扁桃体はストレス反応の発現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内の神経細胞の興奮による延髄の侵害受容細胞の抑制効果は、行動学的に示されているストレス誘発鎮痛の神経生理学的基礎の一部を成すと考えられた。扁桃体内の細胞体の興奮によって痛覚受容が抑制されることを電気生理学的に証明した本研究は学位論文に値すると判定した。

#### 試験・試問の結果の要旨

本研究の臨床的意義、論文の内容および基礎となる生理学的知識について試問を行ったところ、適切かつ十分な解答が得られ、学位に値する知識と研究能力を十分に備えていることを認めた。