



氏 名	村 田 純一郎 (昭和49年9月24日生)
本 籍 地	山 梨 県
学 位 の 種 類	博士 (歯学)
学 位 授 与 番 号	岩医大院歯博第188号
学 位 授 与 の 日 付	平成15年3月25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	ラットの三叉神経脊髄路核尾側核および網様亜核の侵害受容細胞に対する扁桃体条件刺激の抑制効果

論文内容の要旨

I. 研究目的

恐怖、拘束、あるいは冷水中での水泳などのストレスが鎮痛を引き起こすことが報告され、このような現象はストレス誘発鎮痛 (stress-induced analgesia : SIA) と呼ばれている。扁桃体はストレス反応の発現に主要な部位であることから、SIA に扁桃体が関与していることが想定された。川原田ら (1999) はネコの大脳皮質性感覺野 (SI) で記録される侵害受容細胞の応答が扁桃体中心核の条件刺激により抑制されることを報告した。しかし、この扁桃体による痛覚抑制が大脳皮質へ至るどのレベルで起こるのかは明らかではない。そこで本研究は SIA による痛覚抑制部位を調べることを目的とし、扁桃体条件刺激による抗侵害受容 (antinociception) 効果が、顎顔面口腔領域から痛覚入力を受ける二次ニューロンレベル、すなわち延髓後角で記録される侵害受容細胞に対して認められるかどうかを調査した。

II. 研究方法

実験には Sprague-Dawley 雄性ラット (体重250~400g) 59匹を用いた。動物は笑気と酸素の混合ガス (2:1) と0.5%のハロタンで麻酔、臭化パンクロニウムで不動化された。延髓後角すなわち、三叉神経脊髄路核尾側核とその内側の網様亜核で顎顔面口腔領域の侵害刺激に応じる侵害受容細胞を記録し、その細胞の末梢受容野に与えた試験刺激 (持続時間 2 msec の単一矩形波) に対する応答が、記録側と同側の扁桃体への条件刺激 (持続時間0.5 msec, 300μA, 頻度330Hz, パルス数33発) によって影響されるかどうかを調べた。実験終了後、動物をペントバルビタールの過剰投与により殺し、心臓から生理食塩水、続いて2%フェロシアン化カリウム含有10%フルマリン溶液で灌流後、厚さ50μmの凍結切片を作製し、Nissl 染色を施して条件刺激部位および記録部位を組織学的に検索した。

III. 研究成績

1. 72個の侵害受容細胞が記録され、その内55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用域 (WDR) 細胞、17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背側および腹側網様亜核に散在して認められたが、NS 細胞の大多数は背側網様亜核に、少数が尾側核浅層部に分布していた。
3. 43個の侵害受容細胞 (37個の WDR 細胞と 6 個の NS 細胞) の内24個 (21個の WDR 細胞と 3 個の NS 細胞) の応答が扁桃体条件刺激によって抑制された。その抑制はコントロール応答の45.3±16.1%であった。抑制効果は条件一試験刺激間隔 (C-T 間隔) が50msec で最大値を示し、その効果は間隔の増加とともに減少したが500msec 以上持続した。一方、非侵害応答は同条件刺激によって影響されなかった。
4. 侵害受容細胞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が、外側核の刺激は効果を示さなかった。

IV. 考察及び結論

扁桃体の興奮によって三叉神経系からの痛覚情報の上行が二次ニューロンレベルで抑制されることが電気生理学的に初めて示された。今回の実験結果は、2種の侵害受容細胞の半数以上が扁桃体の条件刺激によって同程度に抑制され、しかもその抑制は痛覚情報に対して特異的であることを示した。この抑制効果はC-T間隔が500msec以上持続することから、これらの知見は扁桃体からの抑制作用がシナプス前抑制(presynaptic inhibition)であることを示唆する。また、侵害受容を抑制する扁桃体条件刺激部位がネコでは中心核のみである(川原田ら)のに対し、ラットでは扁桃体中心核、基底外側核あるいは基底内側核であることから、扁桃体を構成する核の機能あるいは神経線維連絡には種差が存在することが示唆された。

扁桃体は様々なストレス刺激に対する生体の自律神経反応、内分泌反応そして行動学的反応を統合する役割を持つことが示されてきた。それゆえ、今回観察された扁桃体条件刺激による抗侵害受容効果は、ストレス時や恐怖時に観察されるストレス誘発鎮痛の神経生理学的基礎の一部をなすと考えられた。

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)

歯の移動時には疼痛を伴うことが多く、いかにして疼痛を軽減するかは臨床上の課題の一つである。これまで疼痛がストレスによって軽減することが知られており、この現象をストレス誘発鎮痛という。この現象に扁桃体が関わっていることが示唆されているがその脳内における作用部位は不明であった。本研究は麻酔下のラットを用いて、顎頸面口腔領域からの侵害情報を視床に伝達する延髄後角の二次ニューロンレベルで扁桃体の条件刺激によって抑制が観察されるかどうかを調査した。

延髄の脊髄路核尾側核およびその内側の網様亜核で記録された2種の侵害受容細胞の半数以上が扁桃体の条件刺激によって抑制された。扁桃体はストレス付加時の情動反応や自律神経反応などの発現に関わっていることから、今回観察された結果は、扁桃体刺激による痛覚抑制がストレス誘発鎮痛の神経生理学的基礎の一つであることを裏付け、さらにストレスによる痛覚抑制が二次ニューロンレベルで起こっていることが示唆された。また同条件刺激は非侵害刺激に対する応答には影響を与えないことから、触覚や圧覚応答はストレスによって変化しないと推測された。痛覚抑制効果は扁桃体の中心核、基底外側核、基底内側核刺激で観察されたが、外側核ではまったく観察されないことから、扁桃体を構成する核の機能に差異が存在することが判明した。本研究はストレス誘発鎮痛の神経生理学的機序を明らかにした。よって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た。