

氏名 せき やま ひろ こ
關 山 浩 子
学位の種類 博士 (歯学)
学位授与番号 岩医大院歯博第247号
学位授与の日付 平成21年3月11日
学位論文題目 ラットの末梢自然刺激による延髄後角の侵害受容細胞の応答に及ぼす扁桃体刺激の抑制効果

論文内容の要旨

I 研究目的

三叉神経脊髄路核尾側核とその内側に位置する網様垂核は、細胞構築学的に脊髄後角に似ていることから延髄後角と呼ばれている。この部位で記録される侵害受容細胞は、三叉神経の支配領域である顔面口腔領域からの痛覚情報を視床の様々な核に中継している。この部位で記録される侵害受容細胞の1種である広作動域 (WDR) 細胞は侵害性入力と非侵害性入力の両方を受けている。これまで、末梢受容野の電気刺激に対する侵害受容細胞の応答が扁桃体の電気刺激によって抑制されることが報告されてきた。扁桃体はストレス反応の発現において中心的役割を果たすことから、扁桃体の電気刺激による侵害受容細胞の抑制はストレス誘発鎮痛に関わっていると考えられる。しかし、末梢受容野の電気刺激は侵害受容器と非侵害受容器の両方を刺激するので、扁桃体の電気刺激は侵害性入力と非侵害性入力のどちらを抑制するのか分からない。そこで、本研究では自然刺激を用いて WDR 細胞の侵害および非侵害応答が、扁桃体の電気刺激によってどのような影響を受けるのかを調査した。

II 研究方法

実験には笑気と酸素の混合ガス (2:1) および 0.5% ハロタンで麻酔をし、臭化パンクロニウムで不動化した SD 系雄性ラットを用いた。延髄後角 (三叉神経脊髄路核尾側核とその内側の網様垂核) に Pontamine sky blue の色素を充填したガラス微小電極を刺入し、顔面皮膚の末梢受容野へ自然刺激を与えた。自然刺激には、侵害刺激としてピンチ刺激、非侵害刺激として触刺激および圧刺激を用いた。記録側と同側の扁桃体刺激 (持続時間 0.5 msec, 刺激強度 $300 \mu A$, 頻度 330 Hz, パルス数 33 発) が、これらの自然刺激による WDR 細胞の応答にどのような影響を与えるかを調べた。

III 研究成績

延髄後角で、4 個の特異的侵害受容 (NS) 細胞と 38 個の WDR 細胞が記録された。これらの侵害受容細胞は、尾側核辺縁層と網様垂核背側部に分布していた。7 個の WDR 細胞において、扁桃体刺激がピンチ刺激による応答を抑制することが観察された。これら 7 個の WDR 細胞のうち、4 個においては、3 種類の自然刺激 (触刺激、圧刺激および侵害刺激) 応答に対する扁桃体刺激の効果が調べられた。3 個の細胞では侵害応答と非侵害応答の両方が抑制され、それらの抑制効果は同程度であった。また、他の 1 個では侵害応答のみが抑制された。これらの抑制効果は、扁桃体刺激終了後 200~300 msec の間持続した。また、WDR 細胞を抑制する同一部位の扁桃体刺激は、低閾値機械受容 (LTM) 細胞 (非侵害受容細胞) の応答には影響を及ぼさないことが確かめられた ($n = 2$)。

IV 考察及び結論

実験は、多くの WDR 細胞が、侵害および非侵害自然刺激に対するそれぞれの応答が、扁桃体の電気刺激によって同程度に抑制されることを示した。これらの結果は扁桃体の電気刺激による WDR 細胞の抑制は、シナプス後抑制によることが示唆された。また、LTM 細胞は、扁桃体刺激による影響を受けなかったことから、扁桃体による抑制作用は触および圧入力のみを受ける非侵害受容細胞には働かず、侵害入力を受ける細胞のみに選択的に

作用することを示唆している。扁桃体はストレス反応の発現において中心的役割を果たしていることから、本実験で観察された扁桃体電気刺激による侵害受容細胞の抑制作用は、ストレス誘発性鎮痛の神経生理学的基礎の一つになると考えられた。

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)

三叉神経脊髄路核尾側核とその内側の網様亜核から成る延髄後角で記録される侵害受容細胞は、顎顔面口腔領域からの痛覚情報を視床の後内側腹側核 (VPM) や内側核に中継している。この侵害受容細胞には、侵害刺激のみに応答する特異的侵害受容 (NS) 細胞と侵害刺激のみならず触刺激や圧刺激などの非侵害刺激にも応じる広作動域 (WDR) 細胞がある。これらの細胞の末梢受容野の電気刺激応答が扁桃体の神経細胞の興奮によって抑制されることが報告されている。しかし、末梢組織の電気刺激は痛覚受容器だけでなく触圧覚受容器をも興奮させるので、扁桃体刺激による WDR 細胞の電気刺激応答の抑制はどちらの入力に作用するのか定かでない。そこで本研究は、延髄後角の侵害受容細胞、特に WDR 細胞の触覚、圧覚、痛覚の3種類の自然刺激応答が扁桃体の電気刺激によってどのような影響を受けるか、また扁桃体刺激が非侵害刺激のみに応答する低閾値機械受容 (LTM) 細胞に影響を及ぼすかどうかを調査した。

その結果、WDR 細胞の多くは扁桃体刺激によって触刺激や圧刺激による非侵害応答とピンチ刺激による侵害応答が同程度 (40-60%) 抑制され、それらの抑制効果は扁桃体刺激終了後 200~300 msec 持続することが観察された。また、WDR 細胞の侵害応答を抑制した部位の扁桃体刺激は LTM 細胞の触刺激応答には影響を与えないことが確認された。これらの結果は、延髄後角の2次ニューロンである WDR 細胞が扁桃体内の神経細胞の興奮によって後シナプス抑制を受けることを示唆し、さらにこの扁桃体による抑制作用は LTM 細胞のような非侵害受容細胞には働かず、侵害受容細胞に選択的であると推察された。ストレス反応の発現に扁桃体が必須であることから、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部を成すと考えられた。

本研究は扁桃体の鎮痛機構、とりわけストレス誘発鎮痛のメカニズムの解明の一助となり得るものと考えられ、学位論文に値すると判定された。

試験・試問の結果の要旨

本論文の概要について説明がなされ、研究結果および考察について試問を行ったところ、適切な解答が得られた。よって、学位に値する学識と研究能力を有すると認めた。