



Title	線状体-淡蒼球enkephalinニューロン存在の可能性に対する薬理学的実証について
Author(s)	大枝, 直樹
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32887
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	大枝直樹
学位の種類	歯学博士
学位記番号	第 5180 号
学位授与の日付	昭和 56 年 3 月 6 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	線状体—淡蒼球 enkephalin ニューロン存在の可能性に対する 薬理学的実証について
論文審査委員	(主査) 教授 宮崎 正 (副査) 教授 猪木 令三 助教授 森本 俊文 助教授 重永 凱男 講師 林 毅

論文内容の要旨

Hughes らによって発見された脳内の morphine 様鎮痛活性を示す polypeptide である endorphin および enkephalin は、現在、神経伝達物質または神経変調物質 (neuromodulator) の役割を担っている可能性が示唆されている。脊髄膠様質、中脳中心灰白質などに enkephalin ニューロンの存在が明らかにされているが、最近、免疫蛍光組織学的研究から、線状体に細胞体をもち淡蒼球に投射する長い軸索をもつ enkephalin ニューロンの存在が示唆されている。本研究は電気生理学的および神経化学的に、線状体—淡蒼球 enkephalin ニューロン存在の証明を試みたものである。

実験には体重 150~230g の雄性 Wistar 系ラットを用い、無麻酔不動化、人工呼吸下で以下の実験を行った。

1. 線状体から淡蒼球に投射するニューロンの同定

尖端以外絶縁した直径 200 μm のステンレススチール双極電極を淡蒼球に置き 1~2 個の train pulse を加え、線状体における single unit の発火を、オッショスコープ上に記録した。

実験終了後、刺激電極に 0.5 mA, 30 sec の直流を通電し、淡蒼球刺激部位を組織学的に確認した。

2. 線状体刺激による淡蒼球ニューロンの反応様式

刺激電極を線状体の種々の部位に置き 3~5 個の train pulse を加え、淡蒼球ニューロンの反応をガラス管微小電極で記録した。また多管ガラス管微小電極により picrotoxin, naloxone, methionine-enkephalin, リチウムカルミン等をすべて電気泳動的に投与した。活動電位は、フィルム上あるいは電子計算機によって post-stimulus time histogram (PSTH) として記録した。記録部位はリチウムカルミンを電気泳動的に投与したのち組織学的に確認した。

3. 線状体刺激による淡蒼球からの enkephalin 様物質の遊離

淡蒼球に push-pull cannulae を挿入し、2 チャンネルマイクロチューブポンプによって人工脳脊髄液を用いて生体位灌流を行い、30 分毎 ($300 \mu l$) の画分を採取し、Pasternak らの Radio Receptor Assay の方法に準じて灌流液中の enkephalin 様物質量を測定した。線状体刺激には、4 対の前述と同様の刺激電極を用い、電圧 10, 20, 40V で 1 msec duration, 200 Hz の pulse で 5 trains ずつ 2Hz で 60 分間刺激した。

以上の実験から下記の結果を得た。

1. 淡蒼球刺激により逆向性興奮を示すニューロンを、線状体ニューロンで記録した ($n=6$)。

これら逆向性興奮を示す電位はいずれも刺激時からスパイク出現までの潜時が一定で、高頻度 (> 200 Hz) の刺激に追従した。逆向性電位の潜時は 5.6~11.8 msec で伝導速度の平均値は 0.34 m/sec であった。

2. 線状体刺激により反応する 1428 個のニューロンを淡蒼球で分離した。これらニューロンは線状体刺激により抑制 (Inhibition), 興奮 (Facilitation) 性反応等を示し、これらの反応様式から 6 つの type に分類された。(1) Inhibition (I) type, (2) Inhibition-Facilitation (I-F) type, (3) Facilitation-Inhibition (F-I) type, (4) Facilitation (F) type, (5) Alternation (A) type, (6) No effects)。

3. 線状体刺激に反応する 46 個の淡蒼球ニューロンに対する薬物の影響を検討した。なお、 γ -アミノ酪酸 (GABA) 作動性ニューロンの影響を除外するために picrotoxin を与えた。その結果、I type, I-F type, F-I type のニューロンにおいて naloxone は線状体刺激による抑制効果を消失、減少あるいは逆に促進させた。この様な効果は 21.7% (10/46) のニューロンにおいて認められた。F および A type は naloxone に影響されなかった。

また、淡蒼球の自然発火に対して電気泳動的に適用した methionine-enkephalin は、28 個のニューロンのうち 8 個のニューロンにおいて、その発火頻度を減少させた。そのうち 3 個のニューロンは同時に線状体刺激により抑制を受け、しかも naloxone 抗拮抗のみられるものであった。

4. 淡蒼球に push-pull cannulae を挿入して灌流液中の enkephalin 様物質を測定すると、刺激強度 (10~40 V) に対応した enkephalin 様物質の増大がみられた。

以上の結果より、「線状体—淡蒼球路に enkephalin 含有ニューロンが存在する」という形態学的な方法によって得られた仮説を支持し、さらにこのものが「enkephalin 作動性」であることを示唆した。

論文の審査結果の要旨

従来、脳内エンケファリン含有神経は多くの場合 Golgi タイプ 2 に属する介在ニューロン的性質を有するものと考えられてきたが、本研究は、電気生理学的、ならびに神経化学的に、ラット脳において「線状体—淡蒼球エンケファリン神経」の存在について新知見を加えたものである。すなわち、線

状体刺激によって淡蒼球神経の抑制がみられ、電気泳動的に与えたエンケファリン、ナロキソン、ピクロトキシンのこれらの抑制に対する効果から、線状体刺激による抑制がGABA性以外にエンケファリンを介するものであることを明らかにした。また、線状体刺激により、淡蒼球内での局所灌流液中にエンケファリン様物質の増加を認めている。すなわち、線状体—淡蒼球路に抑制性の「エンケファリン作動性神経」が存在することをはじめて明らかにしたものであり、薬理学的にきわめて価値が高いものである。

よって、本研究は歯学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。