



Title	ラット脊髄からのセロトニン遊離に対する神経ペプチドの影響
Author(s)	蔡, 輝彦
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34773
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・（本籍）	さい 蔡	てる 輝	ひと 彦
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	6 6 3 8	号
学位授与の日付	昭 和 59 年 10 月 31 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	ラット脊髄からのセロトニン遊離に対する神経ペプチドの影響		
論文審査委員	(主査) 教 授 吉 田 博		
	(副査) 教 授 塩谷弥兵衛 教 授 和田 博		

論 文 内 容 の 要 旨

（目 的）

脊髄後角において上位中枢よりセロトニン（5-HT）ニューロンが第一次知覚神経伝達を抑制し、これが鎮痛の機序の一つと考えられている。一方、脊髄にはsomatostatin (SOM), substance P (SP) やenkephalin (EK) 等の神経ペプチドの存在が明らかにされ、痛覚伝達機構に重要な役割を果たしているといわれている。

本実験は、脊髄からの5-HT遊離に対する各種神経ペプチドの影響をin vitroおよびin vivoで検討し、脊髄における鎮痛機序の一端を解明することを目的とした。

（方 法）

In vitro実験：SD系雄性ラットのobexから第5頸椎までの三叉神経脊髄路核を含む脊髄切片を作製し、あらかじめpargyline存在下³H-5-HTを取り込ませた後、superfusion chamber中にて流速0.25 ml/minでKrebs-bicarbonate液にて灌流を行なった。灌流液は5分間隔で採集し、各fractionの比放射活性を測定した。各薬物は灌流液中に投与することにより適用した。

In vivo実験：SD系雄性ラット（体重200-250 g）をurethaneにて麻酔し、脳脊髄定位固定器に固定した。ステンレススチールカニューレを大槽内に挿入し吸液チューブとし、ポリエチレンチューブをlumbosacral enlargementからクモ膜下腔に挿入し送液チューブとして、pargyline含有人工脳脊髄液（CSF）にて流速0.25 ml/minで脊髄灌流を行なった。

脊髄は最初に³H-5-HTを含むCSFで40分間灌流することにより³H-5-HTを取り込ませた後、pargylineおよびdesipramine含有CSFにて灌流し、その後5分間隔で採集し、各fractionの比放射活

性を測定した。痛み刺激は tail-pinch により行ない、また、各薬物は CSF 中に 15-25 分間投与した。

(結果および考察)

In vitro 実験：1) SOM (10-50 μ M) および SP (10-50 μ M) により脊髄切片から 3 H-5-HT の遊離が誘発された。この両ペプチドによる 5-HT 遊離作用は灌流液中から Ca^{2+} を除いても認められた。Neurotensin, β -endorphin および methionine-EK (Met-EK) には、5-HT 遊離作用は認められなかった。2) SOM の 5-HT 遊離作用は、GABA (30 μ M) により著明に抑制されたが、baclofen, Met-EK では抑制されなかった。また、SP の 5-HT 遊離作用は、GABA (30 μ M) および baclofen (30 μ M) により著明に抑制されたが、Met-EK では抑制されなかった。3) High K^+ (20mM) による 5-HT 遊離に対して、種々の神経ペプチドおよび GABA, baclofen はまったく影響を示さなかった。

以上の結果から SOM と SP が脊髄 serotonergic neurones からの 5-HT 遊離を調節している可能性が示唆された。また、baclofen による抑制作用の相違から SOM と SP の 5-HT 遊離作用が異なった機作によることが示された。

In vivo 実験：1) SOM (10-30 μ M) および SP (40 μ M) は脊髄灌流液中への 3 H-5-HT の遊離をひきおこした。Met-EK は何ら作用を示さなかった。2) SOM による 5-HT 遊離は Met-EK (40 μ M) により有意に抑制されたが、SP による 5-HT 遊離は、Met-EK (40 μ M) によりわずかに増強された。3) Tail-pinch により 5-HT 遊離が誘発され、この作用は Met-EK (40 μ M) および baclofen (40 μ M) により有意に抑制された。また naloxone (40 μ M) は tail-pinch による 5-HT 遊離をさらに増強した。

以上の結果から、SOM, SP, Met-EK の神経ペプチドが、脊髄 serotonergic neurones の modulator として働いている可能性が示唆された。

(総括)

脊髄後角の第一次知覚神経の伝達抑制は、鎮痛機構の最も重要な機作の一つであり、この抑制にはセロトニン系の関与が認められている。本 in vitro 実験において第一次知覚神経に存在するといわれる SP と SOM により、その作用機作を異にするが、5-HT 遊離が認められたことから、疼痛時において遊離された SP あるいは SOM が serotonergic neurones を刺激し、疼痛を抑制するという autoregulation 機構の存在が考えられた。さらに、in vivo の実験において SOM および SP が 5-HT 遊離をひきおこしたこと、また、tail-pinch によっても同様に 5-HT 遊離が誘発されたことから脊髄におけるセロトニン系を介する autoregulation 機構の存在が強く示唆された。また、Met-EK が SOM および tail-pinch による 5-HT 遊離を抑制したことから、Met-EK の作用点は第一次知覚神経側に存在していることが考えられた。

論文の審査結果の要旨

脊髄後角における第一次知覚神経の伝達抑制は鎮痛機序の重要な機作の一つであり、この抑制にセロ

トニン系が関与している。本論文は、この脊髄セロトニン系に対する種々の神経ペプチドの影響を検討し、substance Pとsomatostatinがセロトニン遊離作用を有すること、また、侵害刺激によってもセロトニン遊離が生ずることを見出し、疼痛時における脊髄での autoregulation 機構の存在の可能性を示した。

本論文は鎮痛機序解明の点で十分価値ある業績であり、医学博士の学位を与えるに足りるものである。