



Title	侵害情報受容伝達における脊髄後角substance Pとsomatostatinの役割
Author(s)	大久保, つや子
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35712
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、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)	おほくほ　　つ　　や　　こ 大久保　　つ　　や　　子
学位の種類	歯　　学　　博　　士
学位記番号	第　　8023　　号
学位授与の日付	昭和63年3月9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	侵害情報受容伝達における脊髄後角 substance P と somatostatin の役割
論文審査委員	(主査) 教　授　猪木　令三 (副査) 教　授　松浦　英夫　　助教授　山本　　隆　　助教授　高野　吉郎 講　師　杉本　朋貞

論　文　内　容　の　要　旨

末梢で受容された侵害刺激は、知覚神経を上行し脊髄後角を中継して脳上部に伝達される。その脊髄後角には、substance P (SP) や somatostatin (SOM) などの神経ペプチドを含む種々のニューロンが証明されており、特に SP と SOM については、痛覚伝達経路である脊髄での化学的伝達に関与するということはかなり広く受け入れられている。一方、SP や SOM が伝達物質であるにしても、違う役割を担っていることが考えられる。本研究で用いた疼痛は、0.5% formaldehyde 溶液 (FML) のマウス足蹠投与により出現する二相性疼痛反応であるが、0-5分 (F相) と 15-20分 (S相) にそれぞれピークをもち、種々の実験から両相は性格の異なる疼痛と考えられ、F相はFMLの神経終末の直接刺激による、S相は続発する炎症反応に由来する疼痛と推測された。本研究では、この明らかに性格の異なる二相の痛みを用い、その痛覚伝達の解析を行うと共に、従来応用されている侵害刺激についても比較検討しながら、脊髄痛覚伝達系における、SP と SOM の役割の違いを明らかにする目的で種々の検討を行った。

FML疼痛はマウス後肢足蹠へのFML ($25\mu\text{l}/\text{paw}$) によって起こる注入足に対するlickingとbitingを指標として、これらの行動の持続時間を、秒単位で計測し、5分ごとの総計を記録した。

SP拮抗薬の脊髄クモ膜下腔内 (i.t.)、静脈内投与や、SP抗血清のi.t.投与により、FML疼痛F相のみが有意に抑制された。SOM拮抗薬と抗血清のi.t.投与とcysteamine (SOMの遊離枯渴薬) 前処置によりFML疼痛のS相のみが有意に抑制された。capsaicin (48時間前, i.t.) 処置した動物では、FML疼痛のF、S両相が有意に抑制された。RI法による定量の結果、capsaicin前処置により脊髄のSP、SOM含量は、有意に減少し、capsaicinによるF、S両相の疼痛抑制と一致した。cysteamine前

処置は、SOM含量のみを有意に減少させ、cysteamineがS相のみを抑制した結果と一致した。これらのことから、FML誘発二相性疼痛反応では、脊髓痛覚伝達系において、F相疼痛伝達にはSPが、S相疼痛の伝達にはSOMが、それぞれ重要な役割を果たしていると考えられた。

SPやSOMをi.t.投与すると、末梢での痛み受容にもとづく反射行動と同一視されるlicking, biting, scratchingなどの特異な反応が出現した。SPでは、0-5分にピークをもち、持続時間も短い反応が用量に依存して現れた。SOMの場合は、用量に依存して15-20分にピークをもつやや持続的な反応が得られた。これらの反応は、いずれもmorphineで抑制され、この抑制はnaloxoneで拮抗された。これは、SPとSOMが体性感覚を伝える一次知覚ニューロンの伝達物質であることを示唆すると共に、SPとSOMによって伝達される侵害情報には違いがあることを示唆していると考えられた。

Hot plate法やTail pinch法においては、SP拮抗薬のi.t.投与により有意な鎮痛作用が観察されたが、酢酸writhing法では抑制をみなかった。SOM拮抗薬のi.t.投与やcysteamineのi.t.前投与により酢酸writhing法では、有意な鎮痛作用が観察されたが、Hot plate法やTail pinch法においては抑制をみなかった。capsaicinをi.t.前投与すると、Hot plate, Tail pinch, 酢酸writhing法によるいずれの疼痛も有意に抑制された。capsaicin前処置動物で、いずれの疼痛も抑制されたことは、capsaicinがSP, SOM両方の減少をひき起こすことに由来した結果と推測された。

以上総括して、SPが関わる侵害刺激と、SOMが関わる侵害刺激とには、はっきりした違いがあり、しかもそれぞれが関与する侵害刺激には共通項が認められた。Hot plate法, Tail pinch法, FML疼痛F相のような熱, 機械, 化学にかかわらず一過性の侵害刺激と考えられるものでは、脊髓痛覚伝達機構において、主にSPが関与していることが示唆された。また、酢酸writhingやFML疼痛S相のような、持続的な炎症性疼痛には主としてSOMが関与していることが示唆された。従来の研究では、SP, SOMのもつ役割に関しては、刺激の種類、つまり熱刺激か、機械刺激か、或いは化学刺激かという次元で論じられる事が多く、それに対する結論の一致をみていない現状において、本研究では、外来刺激に即答する一過性の疼痛か、その後形成される炎症性の持続痛であるかによって、SPとSOM両者の違いが明確に捉えられた。

論文の審査結果の要旨

本研究は、第一次知覚神経含有neurotransmitterのうち特にsubstance P (SP) およびsomatostatin (SOM) に注目し、formalinのマウス足趾投与により出現する二相性疼痛反応における痛覚伝達の解析を行い、従来薬理学的研究で用いられる侵害反応についても比較検討を行いながら、脊髓痛覚伝達系におけるneurotransmitterの役割を明らかにする目的で行われた研究である。

その結果、1) formalin二相性疼痛反応は即時型と遅延型に分かれ種々拮抗薬を用いた実験から、主として前者はSPにより、後者はSOMによること、2) SPは侵害刺激の如何に拘らず一過性の直接神経刺激による疼痛を、SOMは持続的な炎症性疼痛を伝達することを明らかにした。

この論文は, formalin疼痛反応において neurotransmitterであるSPとSOMの役割を薬理学的に解析した貴重な成績を示したもので歯学博士の学位に十分値すると認められる。