OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	熱及び機械的侵害刺激時における一次知覚神経末梢端の炎症反応への関与に関する薬理学的研究
Author(s)	今井, 康夫
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37087
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【1】

氏名・(本籍)	今井康夫
学位の種類	歯学博士
学位記番号	第9125号
学位授与の日付	平成2年3月24日
学位授与の要件	歯学研究科歯学基礎系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	熱及び機械的侵害刺激時における一次知覚神経末梢端の炎症反応への関与に関する薬理学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 猪木 令三 (副査) 教授 赤井三千男　教授 松浦 英夫　助教授 山本 隆

論文内容の要旨

〔目 的〕

一次細径知覚神経の中枢端では，痛みを中枢へ伝える物質としてsubstance P（SP） が放出されることが知られている。最近の免疫組織化学的あるいは薬理学的研究によれば，その末梢端においても，SP, calcitonin gene-related peptide (CGRP)等のペプチドが存在し，炎症反応に関与している可能性が見いだされている。しかしながら，その詳細な機序についてはいまなお不明な点が多い。本研究では，熱及び機械的侵害刺激時，一次知覚神経末梢端がSP等のペプチドの遊離を介し炎症反応に関与している可能性と，これを制御する因子の有無について検討を行った。

〔方 法〕

(1)ラット足蹠皮下灌流実験：SD系雄性ラットの後肢足蹠皮下に二重同軸チューブを挿入し，bestatin，captopril を含む生理食塩水で皮下灌流を行い，採取した灌流液中のSP，CGRP，neurokinin A（NKA）量をラジオイムノアッセイにより測定した。侵害刺激として足蹠に，47℃の温水に30分間浸漬する熱刺激（熱刺激）あるいは600g，10分間の圧刺激（圧刺激）を加えた。また後肢の知覚神経を含む伏在，坐骨両神経に10V，2Hz，1msec duration，10分間の電気刺激（電気刺激）を加えた。さらに，一次細径知覚神経を変性させるcapsaicin（Cap）（生後2日以内に投与），histamine を遊離枯渇させるcompound 48／80（Comp. 48／80), bradykinin（BK）の遊離を阻害するstem bromelainおよびemorfazone，BKの拮抗薬であるdes-Arg^9-[Leu^8]-bradykinin（DAL-BK），オピオイドであるmorphine（Mor），ethylketocyclazocine（EKC），[D-Ala^2, Met^5]-enkephalinamide，[D-Ala^2, D-Leu^5]-enkephalinをそれぞれ投与し，SP遊離に対する影響

を調べた。また熱刺激に伴う足蹠容積の変動を測定した。(2)色素漏出実験：SD系雄性ラット足蹠への圧刺激および電気刺激，また，ddY系雄性マウス足蹠皮下へのSP，CGRP，NKAの単独投与，あるいはSPとCGRPを同時に投与したときのそれぞれの処置による血管透過性の変動を色素漏出法を用いて調べた。

〔結　果〕

(1)ラット足蹠皮下灌流実験：熱刺激，圧刺激，電気刺激のいずれによっても皮下灌流液中のSP遊離量は著明に増加した。熱刺激によるSP遊離増加はCap処置，Comp.48／80前投与，stem bromelain およびemorfazone前投与，DAL－BK動脈内投与，オピオイドの動脈内投与のいずれによっても抑制された。オピオイドのうちMorの作用は末梢性の拮抗薬であるN-methyl－levallorphan(NML)により，またEKCの作用はその拮抗薬であるWin 44，441－3により拮抗された。電気刺激によるSP遊離増加はオピオイドによって抑制された。

(2)色素漏出実験：ラット足蹠への圧刺激，電気刺激によって血管透過性亢進作用が観察された。マウス足蹠皮下へのペプチド投与はSP，CGRP，NKAの順に強い血管透過性亢進作用を示した。SPのこの作用は拮抗薬であるspantideによって拮抗された。SPとCGRPの併用投与は協力作用を発現した。

〔考　察〕

各種侵害刺激によりSP，CGRPの灌流液中への遊離増加と平行して炎症反応（浮腫あるいは血管透過性亢進）が認められた。また皮下投与されたSPは強い血管透過性亢進作用を示し，CGRPはSPの作用を増強した。これらの事実は，侵害刺激時に皮下に遊離されたSP，CGRPは互いに協力的に働き炎症反応の増強を行っていることを示唆している。一次細径知覚神経の特異的変性を引き起こす Cap 前処置によってSP，CGRPの遊離増加がいずれも抑制されたことは，これらのペプチドが一次細径知覚神経に由来することを示唆している。

また炎症のケミカルメディエーターとして知られているhistamineおよびBK阻害薬の前処置により，侵害刺激に伴うSP遊離増加が抑制されたことは炎症ケミカルメディエーターと一次細径知覚神経は互いに密接な相互関係を持ちつつ炎症反応の発現及び維持に関連しているものと考えられる。

熱刺激に伴うSP遊離増加及び浮腫がオピオイドにより抑制されたことは一次細径神経線維の中枢端と同様，末梢端にもSP遊離の調節を行うオピオイドの作用点が存在し，炎症反応の調節に関与している可能性を示唆している。

論文審査の結果の要旨

本論文は一次細径知覚神経末梢端が炎症反応において果たす役割について，ラット及びマウスを用い，足蹠皮下灌流法と色素漏出法により検討したものである。

その結果，一次細径知覚神経末梢端より熱，圧侵害刺激に応じて神経ペプチドであるsubstance P，calcitonin gene-related peptideが遊離し，これらが互いに協力しつつ血管透過性亢進作用を発現

することにより炎症反応の増強に関与していることが明らかにされた。また，炎症ケミカルメディエーターであるbradykinin，histamineはこの侵害刺激に伴うsubstance P遊離増加に関与することが明らかにされた。さらにopioidsは一次細径神経線維末梢端からのsubstance P遊離を抑制することにより炎症反応の制御に関与している可能性が示唆された。

この業績は炎症反応の機序の解明に資するとともに将来炎症の制御に新しい可能性を提示するものとして評価でき，歯学博士の学位請求に値するものと認められる。