



Title	Fine structure of noradrenergic terminals and their synapses in the rat spinal dorsal horn : An immunohistochemical study
Author(s)	萩平, 哲
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37140">https://hdl.handle.net/11094/37140</a>
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">大阪大学の博士論文について</a>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)	萩平	哲
学位の種類	医学博士	
学位記番号	第 9120	号
学位授与の日付	平成2年3月24日	
学位授与の要件	医学研究科外科系専攻	
学位規則第5条第1項該当		
学位論文題目	Fine structure of noradrenergic terminals and their synapses in the rat spinal dorsal horn: An immunohistochemical study (ラット脊髄後角におけるノルアドレナリン作動性神経終末の微細構造及びそのシナプス連絡について:免疫組織化学的研究)	
論文審査委員	(主査) 教授 吉矢 生人	
	(副査) 教授 三木 直正	教授 遠山 正彌

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

ノルアドレナリンを脊髄腔内に投与すると鎮痛効果が得られることが以前から知られている。また、脊髄後角にはノルアドレナリン含有終末が存在することも知られており、この終末の起始である青斑核を電気刺激すると同様の鎮痛効果が得られることなどから、脊髄腔内に投与されたノルアドレナリンはこの内在性のノルアドレナリンの作用部位と同じ部位へ作用していると考えられている。これまでの電気生理学的・薬理学的実験のデータからこの効果はノルアドレナリンが脊髄後角に対して主に postsynaptic に作用していると考えられているが、一部には presynaptic に作用していると考えられるデータも報告されている。

今回我々は、このノルアドレナリンの作用のメカニズムを明らかにするため、ラット脊髄後角において、ノルアドレナリン含有終末・一次知覚神経終末・アドレナージックレセプターの存在部位の3者の微細構造及びそれらの関係について免疫組織化学的手法により形態学的に検討を加えた。

#### 〔方法〕

体重100～150gのオスのWistar系ラットを使用した。また、ノルアドレナリン含有神経終末のマーカーとしてはノルアドレナリンの合成酵素である dopamine- $\beta$ -hydroxylase(以下DBH)に対する抗体を用い、またアドレナージックレセプター(AdR)の存在部位についてはモルモットの肺から精製された $\beta$ 2-AdRをウサギに免疫して作成されたポリクローナル抗体を用いた。本抗体は $\beta$ 1及び $\alpha$ 2-AdRとは一部交叉反応があるが、 $\beta$ 2-AdRと構造が似ているロドプシン

やムスカリニック レセプターなどとは交叉反応がないことがわかっている。

### 〔結 果〕

脊髓後角におけるDBH免疫陽性終末はI～IIo層に多数分布していた。電子顕微鏡下では、これらのDBH陽性終末は直径 $0.5\mu\text{m}$ ないし $2.0\mu\text{m}$ で終末には多数の直径 $35\text{nm}$ 程度の小さなシナプス小胞に加え少數の直径 $80\text{nm}$ 程度の大きなシナプス小胞、及びいくつかのミトコンドリアが含まれていた。これらの終末の形成するシナプスは幅の広い接觸領域を持つasymmetricなタイプのものであった。これらのDBH免疫陽性終末のターゲットの多くは比較的小型のdendriteやspine(97%)で、少數は大型のdendrite(3%)やごく稀には細胞体(0.2%)であった。他の神經終末とシナプスを形成しているものは認められなかった。

一次知覚神經終末とノルアドレナリン含有神經終末の関係を調べたところ後根の切断により変性した一次知覚神經終末776個とDBH免疫陽性終末との間には直接のシナプス構造は証明されなかった。

次にAdRの存在部位について検討したところ、AdR免疫陽性の構造は後角のI, IIo層に多数分布し、これらは後根切断後10日目では減少した。これらのAdR存在部位を電子顕微鏡下で観察したところ、脊髓後角のI, IIo層ではそれらの多くはdendriteでありその起始と考えられる陽性の細胞体も認められた。またAdR免疫陽性の神經終末も認められた。後角のI, IIo層におけるAdR免疫陽性の神經終末のうち約60%は一次知覚神經の特徴であるglomerulus構造をとっていた。

続いて後根神經節におけるAdRの存在について検索したところ、後根神經節細胞のうち大型細胞の一部にAdR免疫陽性が認められた。小型細胞は陰性であった。全体としては15.2%の細胞が免疫陽性を示しており、これらの細胞の直径の平均は $35.5\mu\text{m}$ 、一方陰性のものでは $19.8\mu\text{m}$ であった。これらの後根神經節細胞を電子顕微鏡下に観察したところ、タイプA1に属するもの一部にAdR免疫陽性を示すものが認められた。

### 〔総 括〕

脊髓後角に存在するノルアドレナリン含有終末は脊髓後角内の細胞とシナプスを形成しpost-synapticに作用している。これと符合してAdRの多くは脊髓内の細胞に存在する。尚、従来モノアミン作動性神經終末は一般に明瞭なシナプスを作らないと言われていたが最近の免疫組織化学的手法によりモノアミン作動性神經終末もやはり明瞭なシナプスを形成しているという報告がなされており、本研究もこれを支持する結果であった。一方、ノルアドレナリン含有神經終末は一次知覚神經終末とは直接のシナプスを形成しないが、一部のAdRは後根神經節細胞に由来し一次知覚神經終末上に存在している。このことから、ノルアドレナリンがシナプスを介さずにpresynapticに作用している可能性も否定できない。

## 論文の審査結果の要旨

脊髄後角にはノルアドレナリン作動性神経終末が存在し、この起始部を電気刺激すると鎮痛効果が得られること、脊髄腔内にノルアドレナリンを投与すると同様の鎮痛効果の得られることが知られている。臨床的にも腰椎麻酔や硬膜外麻酔において局所麻酔薬にアドレナリンを添加すると、麻酔効果が増強する。これらのデータから脳幹からの下行性ノルアドレナリン作動性線維が脊髄後角に作用して痛覚を制御していると考えられている。

本研究は、このノルアドレナリンの作用メカニズムを形態学的に明らかにしようと試みたものである。本研究によって形態学的にはこのメカニズムは主に脊髄後角に対し postsynaptically 作用することが示された。また、これまで「モノアミン作動性神経終末は一般にはっきりしたシナプス構造をとるシナプスを形成しない。」と考えられていたが、最近の一連の研究ではこれを否定する報告もなされている。本研究においては、ノルアドレナリン作動性神経終末は明瞭なシナプス構造をとるシナプスを形成していることが示され、最近の一連の研究を支持する一つの論拠となった。本研究は学位を授与するに値すると考えられた。