



Title	Fine structure of noradrenergic termenals and their synapses in the rat spinal dorsal horn : An : mmunohistochemical study
Author(s)	萩平, 哲
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37140
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)	はぎ 萩	ひら 平	きとし 哲
学 位 の 種 類	医	学	博 士
学 位 記 番 号	第	9 1 2 0	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- β -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〕

脊髄後角におけるDBH免疫陽性終末はⅠ～Ⅱ 0 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 35nm 程度の小さなシナプス小胞に加え少数の直径 80nm 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触領域を持つ 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、少数は大型の dendrite (3%) やごく稀には細胞体 (0.2%) であった。他の神経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。

一次知覚神経終末とノルアドレナリン含有神経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経終末 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、Ⅱ 0 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、脊髄後角のⅠ、Ⅱ 0 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 免疫陽性の神経終末も認められた。後角のⅠ、Ⅱ 0 層におけるAdR 免疫陽性の神経終末のうち約60%は一次知覚神経の特徴である glomerulus 構造をとっていた。

続いて後根神経節におけるAdR の存在について検索したところ、後根神経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。これらの後根神経節細胞を電子顕微鏡下で観察したところ、タイプA1に属するものの一部にAdR免疫陽性を示すものが認められた。

〔総 括〕

脊髄後角に存在するノルアドレナリン含有終末は脊髄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 の多くは脊髄内の細胞に存在する。尚、従来モノアミン作動性神経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経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経終末は一次知覚神経終末とは直接のシナプスを形成しないが、一部のAdR は後根神経節細胞に由来し一次知覚神経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 postsynaptic に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。