



Title	三叉神経脊髄路核尾側亜核における痛覚伝達制御機構に関する研究
Author(s)	瀧谷, 徹
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.11501/3052247">https://doi.org/10.11501/3052247</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	しぶ 澁	たに 谷	とおる 徹
学位の種類	歯	学	博 士
学位記番号	第	9435	号
学位授与の日付	平成	2 年 12 月 19 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	三叉神経脊髄路核尾側亜核における痛覚伝達制御機構に関する研究		
論文審査委員	(主査) 教 授 松浦 英夫	(副査) 教 授 猪木 令三	講 師 杉本 朋貞 講 師 松尾 龍二

### 論 文 内 容 の 要 旨

脊髄後角は、痛覚伝導路の第一次中継核を含み、痛覚の伝達、制御に関与する重要な部位と考えられている。ここでの痛覚伝達制御機構には、内因性鎮痛ペプチドを含む脊髄固有介在ニューロンを介する髓節性制御機構と、延髄網様体、大縫線核などの上位中枢からの下行性抑制系の存在が知られている。一方、歯痛伝導路の第一次中継核と考えられる三叉神経脊髄路核尾側亜核 (Sp Vc) においては、これらの制御機構についていまだ十分検討されておらず、不明な点も多い。そこで本研究では、一次求心性線維内に存在し、痛覚伝達物質として作用するとされている Substance P (SP) の Sp Vc 浅層領域での遊離の変動を指標とし、本部位における痛覚伝達制御機構について検討を行った。

#### 〔実験方法〕

##### 実験 1：髓節性制御機構について

実験には、体重 2.5 ~ 3.0 kg の雄性家兎を用い、urethane 麻酔下、下顎切歯歯髄に刺激用の双極性電極を挿入した。脳定位固定装置に固定し、Sp Vc 浅層領域に push-pull cannula を挿入し、人工脳脊髄液で灌流を行った。灌流液中の SP および [Met<sup>5</sup>] - enkephalin ([Met]-enk) を、radioimmunoassay により測定した。歯髄刺激として、下顎切歯歯髄に挿入した双極性電極を介し、10 V または 40 V で電気刺激を行った。歯髄刺激に伴う SP 遊離に対する opioids の影響を検討するため、morphine の静脈内投与、および灌流液中の局所投与を行った。また、[Met]-enk の類似体である [D-Ala<sup>2</sup>, Met<sup>5</sup>] - enkephalinamide を灌流液中に局所投与し、これら opioids に対する naloxone の影響についても検討した。

## 実験2：下行性 monoamine 抑制系について

$\alpha$ -chloralose と ether 麻酔下で気管切開を行い, alcuronium にて不動化し, 実験1と同様な方法で Sp Vc 浅層領域の灌流を行った。下行性 monoamine 抑制系に対する歯髄刺激ならびに morphine 全身投与の影響について検討するため, 灌流液中の serotonin (5-HT), norepinephrine (NE) 遊離の変動を高速液体クロマトグラフ電気化学検出器を用いて測定した。また, 5-HT を灌流液中に局所投与し, 歯髄刺激に伴う SP 遊離に対する影響を調べた。さらに, 下行性 5-HT 系の起始核とされている大縫線核の電気刺激を行い, Sp Vc 浅層領域での 5-HT 遊離量の変動を調べるとともに, 大縫線核の先行刺激の歯髄刺激に伴う SP 遊離に対する影響について検討した。

### 〔実験結果および結論〕

- (1) 歯髄刺激に伴い, Sp Vc 浅層領域灌流液中の SP 量, [Met]<sup>5</sup>-enkephalin 量は著明に増加した。歯髄刺激に伴う SP 遊離増加は, morphine の全身投与により抑制された。このmorphine の SP 遊離抑制作用は, naloxone の全身投与により拮抗されたが, naloxone の局所投与では拮抗されなかった。また, morphine および [D-Ala<sup>2</sup>, Met<sup>5</sup>]-enkephalinamide の局所投与によっても歯髄刺激に伴う SP 遊離増加は抑制され, これらはいずれも naloxone の局所投与により拮抗された。以上のことから, Sp Vc 浅層領域では, 歯髄刺激に伴って遊離された [Met]<sup>5</sup>-enkephalin が, 一次求心性線維からの SP 遊離を抑制することにより, 歯痛伝達の調節を行っている可能性が示唆された。
- (2) 歯髄刺激ならびに morphine の全身投与に伴い, 灌流液中の 5-HT 量は増加した。一方, NE は灌流液中には検出されなかった。歯髄刺激に伴う SP 遊離増加は, 5-HT の局所投与により抑制され, この抑制作用は 5-HT の拮抗薬の 1 つである methysergide の局所投与により拮抗された。大縫線核の電気刺激により灌流液中の 5-HT 遊離量は増加し, また, 大縫線核の先行刺激により歯髄刺激に伴う SP 遊離増加は抑制された。以上のことから, Sp Vc 浅層領域では, 大縫線核を起始核とする下行性 5-HT 系により歯痛伝達の調節が行われていることが示唆された。
- (3) Morphine は, 痛覚伝導路の第一次中継核に直接作用し, 歯髄刺激に伴う一次求心性線維からの SP 遊離を抑制する作用に加え, 大縫線核からの下行性 5-HT 系を活性化することにより間接的に SP 遊離の調節に関与することが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は, 家兔を用いて三叉神経脊髄路核尾側亜核 (Sp Vc) 浅層領域の局所灌流を行い, 痛覚伝達物質の 1 つと考えられている Substance P (SP) の遊離を指標として, 本部位における痛覚伝達制御機構について検討したものである。

その結果, Sp Vc 浅層領域では, 歯髄刺激に伴い SP ならびに内因性鎮痛ペプチドである [Met<sup>5</sup>]-enkephalin が遊離され, この一次求心性線維中枢端からの SP 遊離は, [Met<sup>5</sup>]-enkephalin を含む介在ニューロンの活性化により抑制されることが示唆された。また, 歯髄刺激に伴う SP 遊離は, 大縫

線核を起始核とする下行性serotonin系の活性化によっても調節されることが示唆された。さらに、麻薬性鎮痛薬morphineの鎮痛作用発現にこれらの系が関与していることが明らかとなった。

以上の研究成果は、SpVcにおける痛覚伝達制御機構について新しい知見を得たものであり、その価値はきわめて高い。よって、本研究者は、歯学博士の学位を得る十分な資格があると認める。