The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The role of spinal cord activation before neurectomy in the development of autotomy
Author(s)	浅田, 博
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40329
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

【 60 】

氏　　名	浅田　博（あさだ ひろし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　12770　号
学位授与年月日	平成 9 年 1 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	The role of spinal cord activation before neurectomy in the development of autotomy （自傷行動発現における除神経前の脊髄活動の役割）
論文審査委員	（主査） 教授 福田　淳 （副査） 教授 津本　忠治　教授 三木　直正

論文内容の要旨

［目　的］

ラットやマウスの末梢神経を切断後，除神経領域の指を噛みきるなどの自傷行動（autotomy）が生じる。このautotomy 発現は，神経切断に先行する除神経領域への侵害性刺激により増強されることが報告されており，臨床においても四肢切断患者で切断肢に痛みが直前に経験されていると，幻肢が高い率で発生することが知られている。一方，侵害刺激により脊髄後角でサブスタンスP(SP) やソマトスタチン(SOM) が遊離される。

本研究は，末梢神経切断前の後角でのSP およびSOM の存在による脊髄後角 neuron の興奮性増大が，神経切断後の autotomy 発現増強に関与するという仮説を検証した。

［方法ならびに成績］

実験にはddY 雄マウスを用い，2 群に分け急性実験と慢性実験を行った。

(1) 急性実験　覚醒マウスの腰椎 L5-L6 間の脊髄クモ膜下へ SP または SOM を2.5 μl 投与し，急性行動を50分間ビデオ記録した。投与量は0.1, 1.0, 10 nmol であった。Control 群は saline を投与した。後肢に対する licking, biting および shaking 行動の持続時間を 1 分毎に計測した。

Control 群では後肢に対する痛み関連行動は全くみられなかった。SP 投与群では痛み関連行動は量依存性に約 5 分間でピークを示し，その後急速に行動は消失したのに対し，SOM 投与群では約30分間断続的に出現した後消失した。

(2) 慢性実験　pentobarbital 麻酔下に SP，SOM または saline を腰椎 L5-L6 間の脊髄クモ膜下へ2.5 μl 投与，5～40分後に左の sciatic nerve および saphenous nerve を結紮切断し，6 週間 autotomy の観察を行った。autotomy の指標として，指や足の欠損部を得点化して加点していく autotomy score と onset day を用いた。

〈実験 1〉 急性実験の結果より，脊髄 neuron 活動の興奮性増大がピークであると考えられる，SP 投与 5 分後および SOM 投与20分後に神経切断を行った。投与量は SP，SOM ともに0.1，1.0，10および20 nmol とした。control 群は saline を投与し20分後に神経切断を行った。

control 群ではほとんど autotomy は進行しなかった。SP，SOM 投与群は投与量により autotomy 発現に差が見られ，SP は0.1～20 nmol，SOM は0.1～1.0 nmol の範囲で量依存性に autotomy score が有意に増大し，自傷行動の開始時期が有意に早まった。

〈実験 2〉 SP および SOM を投与後，脊髄 neuron 活動の興奮性増大がピークの時点で神経切断を行った群と，興奮性増大がほぼ消失した時点で神経切断を行った群で autotomy を比較した。すなわち，SP (10 nmol) 投与群は 5 分後または20分後に，SOM（10 nmol または1.0 nmol）投与群は20分後または40分後にそれぞれ末梢神経を切断した。

SP 投与20分後および SOM 投与40分後にそれぞれ神経切断した群では，自傷行動はほとんどが生じなかったのに対し，SP 投与 5 分後および SOM 投与20分後にそれぞれ神経切断した群では，有意に 6 週でほとんどの指が欠損するほど著明に autotomy が促通された。

［総　括］

覚醒マウスの脊髄クモ膜下への SP および SOM の投与後に発現した痛み関連行動は，後肢感覚 neuron から中枢神経系のより高次レベルへの入力を仲介する脊髄 neuron の興奮レベルを反映すると考えられる。脊髄内への SP および SOM 投与後の，この脊髄 neuron の興奮レベルが上昇していると考えられる時点での neurectomy は，著明な autotomy behavior の増強効果を量依存性にもたらした。逆に脊髄内 SP および SOM 投与後であっても脊髄 neuron の興奮性が低下したときに除神経が行われると autotomy は増強されなかった。これらの群は慢性的な神経切断による末梢性の因子は同じであり，本研究結果は，deafferentation 前の脊髄内の SP または SOM の投与による脊髄 neuron の興奮性の情報が，脊髄に対する末梢からの入力の消失により，中枢にある種の“memory”として保存され autotomy の増強を引き起こしたことを示唆する。

本研究は，除神経前の侵害性刺激による autotomy 促通や，臨床において事前の痛みをもつ四肢切断患者で幻肢の発生率が高いことの機序の一部を説明するものであり，さらに術後痛の発現に術前および術中の中枢の興奮性変化が関与している可能性を示唆する。

論文審査の結果の要旨

神経損傷後に生じる幻肢痛やカウザルギーは，末梢機序とともに中枢性の機序が関与していると考えられているが，不明な部分が多い。このような慢性痛の発現において，神経損傷前の末梢入力が神経切断後の長期間の動物の行動に影響を与えることが指摘されてきた。この分野の研究においては，熱刺激などの侵害性刺激が従来用いられていたが炎症等の末梢の影響は除外できず，中枢性機序の関与については不明確であった。

本研究では，脊髄での侵害情報伝達に関与するとされ，短時間で薬理作用の消失するサブスタンスＰおよびソマトスタチンを直接に脊髄くも膜下に投与するという方法を用いることで，侵害情報としての末梢の影響を排除しており，慢性的な自傷行動の発現における神経切断前の脊髄ニューロン活動の関与を明らかに示したといえる。覚醒したマウスの脊髄くも膜下にサブスタンスＰおよびソマトスタチンを直接投与して生じる急性の痛み関連行動を脊髄ニューロン活動の指標としてとらえ，その活動がピークであるときと消失したときとでそれぞれ除神経したときの自傷行動が対応することを示した。また，投与した侵害情報の伝達候補物質の量と急性痛み関連行動および慢性痛モデル行動が相関することを示した。このことは，中枢への侵害刺激情報が脊髄に対する末梢からの入力の消失により何らかの物理量としてその情報が残されていくことを明らかに示しているといえる。

本研究は慢性痛の発現機序としての中枢，とくに脊髄の役割について解明を試みた研究であり，ごく短時間の中枢への興奮性入力が，実際の慢性痛の臨床例に近い長期の影響として，中枢に「記憶」されることを実験的にはじめて明らかにしたものといえる。preemptive analgesia の機序を示す知見であるとともに，痛みの「記憶」という面からの新しい研究分野を開く知見を加えるものであり，学位に値する業績と認める。