

Title	A new nitric oxide donor, NOC-18, exhibits a nociceptive effect in the rat formalin model
Author(s)	澁田, 達史
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40756">https://hdl.handle.net/11094/40756</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	しづ た きた し 澁 田 達 史
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 7 6 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成10年3月25日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	A new nitric oxide donor, NOC-18, exhibits a nociceptive effect in the rat formalin model. (ラットホルマリンペインモデルにおける一酸化窒素ドナー, NOC-18の侵害作用について)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 吉 矢 生 人  (副査) 教 授 福 田 淳 教 授 三 木 直 正

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

一酸化窒素は神経伝達物質として中枢及び末梢神経において重要な働きをすることが近年の研究で明らかになった。しかしながら、侵害刺激に対する作用として一酸化窒素が侵害作用を増強させるのかそれとも軽減させるのかについては様々な意見がある。ホルマリンの皮下注射はC-fiberを刺激することによる急性期のphase1反応、及びそれに引き続き発生するdorsal horn cell機能の変化による慢性期のphase2反応からなるとされtonic painの代表的モデルとして確立されている。そこで今回我々は規定量の一酸化窒素を放出するドナーであるNOC-18を脳室内に投与することによってホルマリン皮下注射によるラットの侵害刺激に対する反応がどのように変化するか調べた。

#### 【方法】

ペントバルビタール麻酔下において200-250gのSDラットの右側脳室に金属性のガイドカニューレを挿入した。5-7日間の回復期の後にガイドカニューレ内にカテーテルを挿入し(1)生理的食塩水(n=14), (2)NOC-18;15 $\mu$ g(n=10), (3)NOC-18;150 $\mu$ g(n=12), (4)NOC-18;15 $\mu$ g+メチレンブルー;10 $\mu$ g(n=13), (5)メチレンブルー;10 $\mu$ g(n=13)のいずれかを脳室内に注入した。その直後に右後ろ足に5%ホルマリン溶液50 $\mu$ lの皮下注射を行った。皮下注射1分後から1分間、フリンチ数をカウントした。その後、皮下注射5分後から60分後まで5分毎に同様にそれぞれ1分間カウントを行った。Student t test及びANOVAを用いて統計処理を行いP<0.05を有為と判定した。

#### 【結果】

生理的食塩水を投与した群(対照群)はホルマリンによる典型的な二相性の侵害刺激に対する反応を示した。NOC-18を投与した群においてはいずれの投与量でもphase1では対照群との間に有為差は認められなかったが、phase2では有為にフリンチ数の増加が見られた。またNOC-18を150 $\mu$ g投与した群ではNOC-18を15 $\mu$ g投与した群に比べphase2のフリンチ数が有為に高値を示した。メチレンブルー投与群においてはphase1は対照群と比較して有為差は認められなかったがphase2ではフリンチ数の減少が認められた。NOC-18;15 $\mu$ gとメチレンブルーの混合投与群ではNOC-18の効果がメチレンブルーによって完全に消去されphase2においてフリンチ数が有為に減少した。この群にお

ける phase2の変化はメチレンブルー単独投与群と比較した場合、有為差は認められなかった。

#### 【総括】

本研究においては脳室内に投与した NOC-18より発生した一酸化窒素が量依存性にホルマリンによる phase2の侵害効果を増強した。またこの侵害効果の増強は可溶性グアニレートサイクラーゼ阻害薬であるメチレンブルーとの同時投与により完全に消失した。以上のことより一酸化窒素が中枢神経において一酸化窒素-サイクリックグアノシンモノフォスフェート系を通じて侵害効果を増強していることが強く示唆される。

#### 論文審査の結果の要旨

一酸化窒素(NO)は神経伝達物質として中枢および末梢神経において重要な働きをしているが、その侵害作用に対する影響については作用を増強させるという報告と、逆に鎮痛効果を示すという報告がある。その理由としてはNOは半減期が短く不安定な物質であるため、直接的にその効果を検証できなかったことが挙げられる。

本研究では規定量のNOを放出するドナーである NOC-18及び soluble guanylate cyclase (sGC)阻害薬であるメチレンブルーをラット脳室内に注入し、足蹠皮下ホルマリン注入による侵害刺激に対する反応の変化を調べた。その結果、NOC-18は量依存性に侵害刺激に対する反応を高め、メチレンブルーはその薬理作用を完全に消去した。本研究はNOが、NO-cyclic guanosine 3'5'-monophosphate系を通じて侵害刺激に対する反応を増強させることを強く示唆するものであり、学位に値するものと認める。