

Title	ドーパミン誘発性Oral Dyskinesiaに対する口蓋粘膜感覚の関与
Author(s)	稲田, 良樹
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41884
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	稲田良樹
博士の専攻分野の名称	博士(歯学)
学位記番号	第 15341 号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科歯学臨床系専攻
学位論文名	ドーパミン誘発性 Oral Dyskinesia に対する口蓋粘膜感覚の関与
論文審査委員	(主査) 教授 松矢 篤三 (副査) 教授 上崎 善規 助教授 松本 憲 助教授 丹羽 均

論文内容の要旨

【緒言】

オーラルディスクネジアは、口唇、舌などに発現する反復性の不随意運動である。本疾患は大脳基底核または大脳辺縁系の異常、特に黒質線条体経路におけるドーパミン (DA) ニューロンまたは DA receptor の異常が深く関与すると考えられているが、臨床的には口腔内環境の変化によりオーラルディスクネジアが減弱または消退する事があり、口腔からの求心性情報が中枢性に発現したオーラルディスクネジアに対して何らかの影響を及ぼしている事が推察される。しかしながら、いまだ実験的にその影響を明らかとした報告は認められない。

本研究ではすでに確立された DA receptor agonists によりオーラルディスクネジアの誘発を行った実験モデルを用い、反射性の舌運動を惹起する口蓋前方部の求心性情報の遮断が、誘発されたオーラルディスクネジアに及ぼす影響を舌突出運動の回数を指標として検討し、更に、脳内微小透析法を用いて口蓋感覚の遮断が線条体におけるドーパミン動態に及ぼす影響を検討した。

【方法及び結果】

実験には Sprague-Dawley ラット (92匹) を用い、オーラルディスクネジアの誘発には D1 receptor agonist である SKF38393 および D2 receptor agonist である quinpirole を用い、また、オーラルディスクネジアの指標としてオトガイ舌筋の筋電図の積分波形により計測算定した舌突出運動の回数を用いた。

実験1 : DA receptor agonists の線条体内投与によるオーラルディスクネジア実験モデルを用いた検討

両側線条体内への DA receptor agonists の局所投与によるオーラルディスクネジアの誘発を確認するとともに、局所麻酔薬を用いて鼻口蓋神経に対する神経ブロックを行い、舌突出運動回数の変化を観察した。その結果、SKF38393 6 μ g 単独投与群、quinpirole 12 μ g 単独投与群、および SKF38393 6 μ g、quinpirole 6 μ g 混合投与群では明らかな舌突出運動の増加は認められなかったが、SKF38393 6 μ g、quinpirole 12 μ g 混合投与群では線条体内投与30分後以降から舌突出運動回数の増加を認めることが確認された。同投与量にてオーラルディスクネジアを誘発させた実験モデルを用いて鼻口蓋神経ブロックを行い、舌突出運動に対する影響を観察した結果、鼻口蓋神経ブロック群 (n=10) では感覚遮断処置直後から舌突出運動回数の減少を認めたのに対し、生理食塩水を口蓋前方部に注入した対照群 (n=10) では舌突出運動回数の減少は認められず、両群の間には統計学的有意差を認めた (p<0.05)。

実験2 : DA receptor agonists の静脈内投与によるオーラルディスクネジア実験モデルに対する口蓋感覚遮断の影響

響

アクリルボックス内で自由行動下の実験動物に DA receptor agonists (SKF38393 5 mg/kg, quinpirole 10mg/kg) を静脈内投与して発現するオーラルディスクネジアに対する口蓋感覚の遮断の影響を舌突出運動回数の経時的变化ならびに筋活動様相について検討を行った。なお、本実験では実験施行の3日前に鼻口蓋神経支配領域を電気メスにて焼灼し口蓋感覚遮断群を作成した。その結果、口蓋感覚遮断群において誘発された舌突出運動回数は、統計学的に有意な差をもって対照群と比較して少なく ($p < 0.05$)、また、解析ソフトを用いて両群のオトガイ舌筋の筋活動の様相を比較した結果、遮断群において口蓋粘膜感覚を介した反射性舌運動と考えられている200~300msec. の activate time を持つ筋活動が減少している事が示された。

実験3：オーラルディスクネジア実験モデルの線条体内細胞外ドーパミン濃度を与える口蓋感覚遮断の影響

実験2と同様のオーラルディスクネジアモデルに対し脳内微小透析法を用いて線条体内での細胞外ドーパミン濃度を計測し、口蓋感覚の遮断が与える影響を検討した。その結果、両群ともに DA receptor agonists の静脈内投与により線条体内の細胞外ドーパミン濃度は経時的に減少していくことが観察されたが、口蓋感覚遮断群ではその減少傾向が促進されており、両群の間には統計学的有意差を認めた ($p < 0.05$)。

実験4：パーキンソン病モデルラットに対する口蓋感覚遮断の影響

両側の黒質を6-OHDAを用いて破壊して作成したパーキンソン病モデルラットに DA receptor agonists (SKF38393 1 mg/kg, quinpirole 1 mg/kg) を皮下投与し、同モデルでのオーラルディスクネジアに対する口蓋感覚遮断の影響を検討した。その結果 DA receptor agonists 投与後誘発された舌突出運動の回数は、口蓋感覚遮断群では対照群と比較して減少しており、両群の間には統計学的有意差を認めた ($p < 0.01$)。また、筋電図学的検討からオトガイ舌筋の筋活動の変化は実験2と同様の結果が得られた。

【結論】

口蓋感覚の遮断により舌突出運動の回数は抑制され、また、口蓋の求心性情報の遮断により線条体におけるドーパミン遊離が抑制された。このことから、ドーパミン誘発性オーラルディスクネジアの発現には口蓋からの求心性情報による反射性運動の亢進及び線条体におけるドーパミン動態の変化が関与していることが示された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、オーラルディスクネジアの病態に対し口蓋感覚がいかに関与するかを明らかとする目的で、ドーパミン受容体興奮薬の投与でオーラルディスクネジアの誘発を行った各種モデルラットを用い、口蓋感覚の遮断がオーラルディスクネジアに与える影響を、その舌突出運動を指標として検討し、更に、口蓋感覚の遮断による線条体内の細胞外ドーパミン濃度への影響を脳内微小透析法を用いて検討したものである。この結果、口蓋感覚の遮断により舌突出運動の回数は抑制され、また、口蓋の求心性情報の遮断により線条体におけるドーパミン遊離が抑制された。この事は、ドーパミン誘発性オーラルディスクネジアの発現には口蓋からの求心性情報による反射性運動の亢進および線条体におけるドーパミン動態の変化が関与していることを示している。以上の成果はオーラルディスクネジアの形成過程に重要な知見を与える価値のある業績と認められる。

従って、本研究者は博士（歯学）の学位を得る資格があるものと認める。