



Title	自由行動下ラットのドーパミン誘発性舌突出運動に対するドーパミン・セロトニン神経の関与
Author(s)	原田, 丈司
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45187
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	原 田 丈 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (歯 学)
学 位 記 番 号	第 18580 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 16 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学 位 論 文 名	自由行動下ラットのドーパミン誘発性舌突出運動に対するドーパミン・セロトニン神経の関与
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 古 郷 幹 彦 (副査) 教 授 姜 英 男 助教授 杉村 光隆 講 師 森 谷 正 之

論 文 内 容 の 要 旨

ラットにドーパミン (DA) agonist を全身投与すると、口唇や舌などに反復性の不随意運動を引き起こすことが知られており、黒質-線条体系 DA 神経の異常に起因すると考えられている。中枢における DA 神経には中脳-辺縁系も存在しており、中脳腹側被蓋野からの DA 神経が投射する側坐核は口腔の運動や行動への関与も示されている。一方、セロトニン (5-HT) 神経は、DA 神経との相互作用により口腔の運動にも影響することが示されているが、依然としてその機能は十分に解明されていない。

本研究では、D1 agonist の SKF38393 (5 mg/kg) と D2 agonist の quinpirole (10 mg/kg) の単独ならびに混合溶液を全身から投与することによって舌突出運動を誘発させ、同時に外腹側線条体および側坐核における DA・5-HT 濃度の変化を脳内微小透析法を用いて観察し、この舌突出運動に対する DA ならびに 5-HT 神経の関与について検討した。また、同部の DA・5-HT 濃度に対して局所的な口腔感覚の喪失が及ぼす影響についても検討を行った。なお、誘発された舌突出運動については、オトガイ舌筋の筋電図の積分波形により計測した舌突出運動の回数をを用いて評価し、外腹側線条体と側坐核の DA・5-HT 濃度については、同部に挿入した透析プローブから回収された灌流液 (2 μ l/min) を 20 分間隔でサンプリングし、マイクロダイアリスシステムにて測定し、以下の結果を得た。

1. SKF38393 と quinpirole を単独投与すると、投与直後より舌突出運動が誘発され、この運動に対する D1 および D2 receptor の関与が示された。また、同濃度の SKF38393 と quinpirole の混合溶液の投与では、単独投与と比較してその活動数は多く、協調的相互作用による働きが認められた。
2. 外腹側線条体および側坐核における DA 濃度は、SKF38393 の投与では変化せず quinpirole の投与により減少したため、同部の DA release に関しては D2 receptor の関与が示唆された。また 5-HT 濃度は、quinpirole の投与では変化せず SKF38393 の投与により濃度依存的に増加したため、同部の 5-HT release に関しては D1 receptor の関与が示唆された。なお、SKF38393 と quinpirole の単独ならびに混合溶液投与後の外腹側線条体および側坐核における DA・5-HT 濃度の動態は類似することが示された。
3. 5-HT_{1A} agonist の 8-OH-DPAT (2 mg/kg, S.C.) を前投与し、その 20 分後に SKF38393 と quinpirole の混合溶液を投与すると、誘発される舌突出運動は抑制され、この運動に対する 5-HT_{1A} receptor の関与が示唆された。

また側坐核における 5-HT 濃度は、8-OH-DPAT の前投与群では漸減し、DA 濃度は、8-OH-DPAT の非投与群と同様な変化を示すが濃度の減少は小さいことが観察された。8-OH-DPAT の投与が、D2 receptor を介した DA release および D1 receptor を介した 5-HT release に対して影響を及ぼすことが確認された。

4. 口蓋感覚を遮断すると、SKF38393 と quinpirole の混合溶液の投与によって誘発される舌突出運動は抑制され、この運動に対する口蓋感覚の関与が示唆された。また外腹側線条体および側坐核における 5-HT 濃度の増加について、口蓋の感覚遮断群は非遮断群に比較して小さく、同部の 5-HT release に対する口腔感覚の関与が示唆された。

以上の結果から、SKF38393 と quinpirole の混合溶液の投与によって誘発される舌突出運動に対しては、DA 神経だけではなく、5-HT_{1A} receptor を介した 5-HT 神経の関与、また口腔感覚を介した 5-HT 神経の制御がこの運動に影響を及ぼしていると結論した。

論文審査の結果の要旨

本研究は、顎口腔運動に対する中枢における制御機構と口腔感覚の関与について、筋電図ならびに脳内微小透析法を用いた脳内 DA・5-HT 濃度の変化をラットにおいて検討したものである。その結果、DA agonist により誘発された舌突出運動に対して、DA 神経だけではなく、5-HT_{1A} receptor を介した 5-HT 神経の関与と口腔感覚を介した 5-HT 神経の関与が示唆された。

以上の結果は、顎口腔運動の神経薬理学的な機構の解明に重要な知見を与えるものであり、博士（歯学）の学位を授与するに値する。