



Title	下歯槽神経切断ラットにおける上口唇のホルマリン誘導性疼痛過敏行動およびブプレノルフィンの有効性について
Author(s)	久木, 富美子
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/56142">https://hdl.handle.net/11094/56142</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏 名 ( 久 木 富 美 子 )	
論文題名	「下歯槽神経切断ラットにおける上口唇のホルマリン誘導性疼痛過敏行動およびブプレノルフィンの有効性について」
論文内容の要旨	
<p>【目的】神経損傷は自発痛、疼痛過敏やアロディニアを呈する神経障害性疼痛をもたらす。また脊髄神経や三叉神経の障害は、障害を受けた神経だけでなく近傍の無傷の神経にも異常な侵害受容活動を引き起こし、神経障害性疼痛を誘発することが報告されている。歯科臨床においても、抜髄、抜歯やインプラント埋入時に神経損傷が生じた場合、損傷した神経領域やその近傍神経の支配領域に神経障害性疼痛が生じ、一般的な鎮痛薬では対応困難な難治症例をしばしば経験する。神経障害性疼痛はモルヒネの鎮痛効果に対し抵抗性を示すことが報告されているが、近年、神経障害性疼痛に対するブプレノルフィンの有効性が注目されている。</p> <p>本研究の目的は、下歯槽神経 (inferior alveolar nerve; IAN) を切断して作製した三叉神経Ⅱ枝領域の神経障害性疼痛モデルラットを用い、モルヒネとブプレノルフィンの鎮痛効果について比較検討することである。鎮痛効果は、モデルラットの上口唇にホルマリンテストを施行し、疼痛関連行動 (pain related behavior; PRB) による動態評価と、疼痛発現部位の一次中継核である三叉神経脊髄路核尾側亜核 (Vc) におけるc-Fos発現により免疫組織化学的に評価した。</p> <p>【方法】</p> <p>(実験Ⅰ) ウィスター系雄性ラット (体重200～250g) を用い、ペントバルビタール麻酔下に左側のIANを下顎管内で剖出し、下顎孔付近で結紮後に末梢側で切断し、創面を縫合した (IAN切断群)。同様に麻酔下にIANを剖出し、結紮・切断せずにそのまま縫合したものを対照とした (Sham群)。1週間後に左上口唇皮下に50 <math>\mu</math> lの1.85%ホルマリン生理食塩水希釈溶液を注射し、PRBとして上肢・下肢による顔面こすり行動の回数を45分間観察した。さらにホルマリン注射から2時間後、4%ホルマリン緩衝液で灌流固定し、延髄の連続横断切片を作製した。作製した切片に対しc-Fosを免疫組織化学法にてDAB染色し、c-Fos免疫陽性 (c-Fos-IR) 細胞を観察した。</p> <p>(実験Ⅱ) IAN切断群とSham群のそれぞれのラットに対し、ブプレノルフィン (50 <math>\mu</math> g/kg、または100 <math>\mu</math> g/kg)、モルヒネ (3mg/kg) を腹腔内に投与し、10分後にホルマリンテストを行い、実験Ⅰと同様にPRBおよびc-Fos-IR細胞を観察した。それぞれの群に対し生理食塩水 (Sal) を投与したものを対照とした。</p> <p>統計学的解析は分散分析 (ANOVA) とPLSD-testにより行い、<math>p &lt; 0.05</math>を有意水準とした。</p> <p>【結果】</p> <p>(実験Ⅰ)</p> <p><u>ホルマリンテスト</u></p> <p>上口唇へのホルマリン注入後、Sham群、IAN切断群とも、ただちにPRBの増加を認めた。観察した45分間において、0－15分を第1相、15－30分を第2相、30－45分を第3相とした。全ての相において、IAN切断群は、Sham群より有意なPRBの増加を認めた。</p> <p><u>Vcにおけるホルマリン誘導性c-Fos-IR細胞</u></p> <p>IAN切断群におけるc-Fos-IR細胞の発現は、Vc浅層部 (VcI/II) で門から尾側に0-0.7mmと1.4-2.2mmのレベルで、Vc大細胞部 (VcIII/IV) では0.7-1.4 mm、1.4-2.2 mm、2.2-2.9mmのレベルでSham群より有意に増加した。</p> <p>(実験Ⅱ)</p> <p><u>ホルマリンテスト</u></p> <p>Sham群において、モルヒネ (3mg/kg)、またはブプレノルフィン (100 <math>\mu</math> g/kg) を前投与すると、Salを前投与した場合と比較して、第1相と第2相のPRBが有意に減少した。IAN切断群においても、モルヒネ (3 mg/kg)、またはブプレノルフィン (50 <math>\mu</math> g/kg、および100 <math>\mu</math> g/kg) の前投与は、Salを前投与した場合と比較して、すべての相でPRBを有意に減少させた。さらにブプレノルフィン (100 <math>\mu</math> g/kg) の前投与は、ブプレノルフィン (50 <math>\mu</math> g/kg)、またはモルヒネ (3 mg/kg) の前投与と比較して、PRBを有意に減少させた。</p>	

#### Vcにおけるホルマリン誘導性c-Fos-IR細胞

Sham群、IAN切断群とも、ブプレノルフィン（100  $\mu$  g/kg）、またはモルヒネ（3mg/kg）の前投与は、Salの前投与と比べて、VcI/II、VcIII/IVともにすべてのレベルでc-Fos-IR細胞の発現を有意に抑制した。さらにIAN切断群では、VcI/II（門から尾側に2.9-3.6mmのレベル）およびVcIII/IV（2.2-2.9mmのレベル）において、ブプレノルフィン（100  $\mu$  g/kg）を前投与した場合は、モルヒネ（3mg/kg）を前投与した場合と比べ、c-Fos-IR細胞の発現が有意に減少した。

#### **【考察および結論】**

IAN切断群はSham群と比較して、ホルマリン誘導性PRBの増加とVcにおけるc-Fos-IR細胞の増加が観察された。IAN切断により三叉神経Ⅱ枝領域である上口唇において、痛覚過敏が惹起されたと考えられる。したがって本モデルは口腔顔面領域の神経障害性疼痛モデルとなりうることが示された。

Sham群、およびIAN切断群では、モルヒネ（3mg/kg）、またはブプレノルフィン（100  $\mu$  g/kg）の前投与によりホルマリン誘導性PRBとVcでのc-Fos-IR細胞の発現が減少したことより、これらの薬剤はホルマリン誘導性侵害受容性疼痛に対し鎮痛作用を持つことが示された。さらにIAN切断群においてブプレノルフィン（100  $\mu$  g/kg）は、モルヒネ（3mg/kg）に比べ、ホルマリン誘導性PRB、およびc-Fos-IR細胞の発現の抑制を引き起こしたことより、神経障害性疼痛に対してより強い鎮痛作用を持つと考えられた。

以上より、ブプレノルフィンは口腔顔面領域の神経障害性疼痛に対して、有効な鎮痛薬となりうる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 久木 富美子 )			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	丹羽 均
	副 査	教授	田熊 一敞
	副 査	准教授	前田 隆史
	副 査	准教授	中村 渉
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>本研究は、下歯槽神経を切断することにより誘導される三叉神経第Ⅱ枝領域の神経障害性疼痛モデルラットを用いて、ブプレノルフィンの有効性を検討したものである。その結果、下歯槽神経切断ラットに対し、ブプレノルフィンはモルヒネと比較し、行動学的評価および免疫組織化学的評価において有効な鎮痛効果を認めた。</p> <p>以上の研究結果は、実際の歯科臨床で遭遇する神経障害性疼痛患者の疼痛コントロールに重要な知見を与えるものであり、博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。</p>			