



Title	パーキンソン病モデルラットにおける口腔領域の痛覚
Author(s)	前川, 博治
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59275">https://hdl.handle.net/11094/59275</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名	前川博治
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学位記番号	第25033号
学位授与年月日	平成24年3月22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	パーキンソン病モデルラットにおける口腔領域の痛覚
論文審査委員	(主査) 教授 丹羽均 (副査) 教授 吉田篤 准教授 豊田博紀 講師 柿本直也

## 論文内容の要旨

## 【目的】

パーキンソン病（PD）が引き起こす運動系や自律神経系の障害についてはよく知られているが、感覚系の変化についてはあまり検討されていない。口腔領域においても、臨床上の観察からPD患者は疼痛閾値が上昇している印象を受ける。一方、バーニングマウスを訴えるPD患者の頻度が高いことも報告され、PDが口腔領域の痛覚にもたらす変化については不明な点が多い。

本研究は、PDモデルラットを作製し、上口唇でホルマリンテストを行い、疼痛関連行動（PRB）としての顔面こすり行動による行動学的評価、および三叉神経脊髄路核尾側亜核（Vc）と中脳水道周囲灰白質（PAG）における免疫組織化学的評価を行い、PDモデルラットにおいて口腔領域の痛覚がどのように変化しているのかを検討した。

## 【方法】

実験には7週齢の体重約150gのWistar系雄性ラット65匹を用いた。

## PDモデルラットの作製

ペントバルビタール麻酔下（50mg/kg, i.p.）で、ラットを脳定位固定装置に固定し、頭蓋骨を露出させ、左側内側前脳束に6-ハイドロキシドーパミン（6-OHDA）をシリンドリポンプを用いて注入した。対照群として生理食塩水（saline）を同様に注入した。6-OHDA注入から2週間後、ラットを円筒容器に入れ、メタンフェタミンの腹腔内投与によって誘発される回転運動（反時計方向）の回数が平均毎分7回以上のものをPDモデルラットとして実験に使用した。

## ホルマリンテスト

6-OHDAまたは生食投与3週間後のラットを以下の4群に分け、4%ホルムアルデヒド水溶液50μlを上口唇に皮下注射した。

①6-OHDA-ipsi：左側内側前脳束に6-OHDAを投与し、左側上口唇にホルマリンを注射した群

- ②saline-ipsi：左側内側前脳束に生食を投与し、左側上口唇にホルマリンを注射した群
- ③6-OHDA-contra：左側内側前脳束に6-OHDAを投与し、右側上口唇にホルマリンを注射した群

- ④saline-contra：左側内側前脳束に生食を投与し、右側上口唇にホルマリンを注射した群  
ホルマリン注射後の顔面こすり行動の回数とその様式を90分間にわたり観察した。

## 免疫組織化学染色

ホルマリン注射2時間後、または5分後に灌流固定を行った。灌流した全てのラットの線条体と黒質の凍結連続横断切片を作製し、チロシンハイドロキシラーゼ（TH）を免疫組織化学法によりDAB染色した。2時間後に灌流したラットの延髄とPAGの切片についてはc-FosをDAB染色した。また5分後に灌流し作製した延髄の切片はpERKをDAB染色した。Vcのc-Fos免疫反応（IR）細胞とpERK免疫反応（IR）細胞を数え、標識細胞の多い代表切片5枚から1枚あたりの平均値を計算した。PAGの切片1枚あたりのc-Fos-IR細胞数の平均値は代表切片6枚から計算した。有意差検定には分散分析とBonferroniの方法による多重比較を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。

## 【結果】

## 6-OHDA注入のTH免疫反応性に対する効果

6-OHDA投与群の6-OHDA投与側の黒質と線条体においてTH免疫反応性の著明な低下が認められた。

## ホルマリンテスト

ホルマリン注射により顔面こすり行動が惹起され、2相性の経過を示した。注射後5分までの増加を第1相、10分以降の再度の増加を第2相とした。顔面こすり行動はホルマリン注射側と同側の前肢のみで注射部位をこする動作と、両側の前肢を同時に使って顔面をこする動作が認められた。第1相において、6-OHDA-contra群の回数は、saline-contra群に対して減少し、そのうちではホルマリン注射側と同側の前肢のみでこすった回数が減少した。第2相では、6-OHDA-ipsi群の回数はsaline-ipsi群に対して増加し、そのうちではホルマリン注射側と同側の前肢のみでこすった回数が増加した。6-OHDA-contra群とsaline-contra群では、ホルマリン注射側と同側の前肢のみでこすった回数が6-OHDA-contra群で減少した。0から90分までの顔面こすり行動の合計数でも、第2相と同様の結果であった。

## Vcにおけるc-FosおよびpERK免疫反応細胞

6-OHDA-ipsi群のc-Fos-IR細胞数は、他の群と比較して増加した。

pERK-IR細胞数に各群で差は認められなかった。

## PAGにおけるc-Fos免疫陽性細胞

各群で、また6-OHDAおよび生食投与側の同側と反対側とで差は認められなかった。

## 【考察ならびに結論】

6-OHDA-ipsi群での顔面こすり行動の増加およびVcにおけるc-Fos-IR細胞数の増加は、6-OHDA投与側と同側での痛覚の亢進を示すものである。6-OHDA-contra群では第1相で顔面

こすり行動が減少したが、pERK-IR 細胞数が減少していなかったこと、また、ホルマリン注射側と同側（6-OHDA 投与側と反対側）の前肢を使った顔面こすり行動が減少したことから、運動の障害が関係している可能性が示された。6-OHDA 投与群と生食投与群で PAG の活動性に差がない可能性が示されたが、PD モデルラットにおける侵害刺激に対する顔面こすり行動や Vc での c-Fos 発現に変化を惹起する機構の解明については更なる検討が必要である。

本研究の結果から、PD 患者は口腔領域の痛覚が亢進しているものの、痛み刺激に対する行動の表現が障害される可能性があり、そのためあたかも痛覚が低下しているような印象を与える可能性が示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究はパーキンソン病モデルラットを作製し、口腔領域の痛覚への影響を行動学的、免疫組織学的に検討したものである。その結果、パーキンソン病モデルラットにおいて、口腔領域の痛覚が亢進していること、また、痛み刺激に対する行動の表現が障害される可能性が明らかとなった。

この結果はパーキンソン病患者に対して歯科治療を行う際の有益な情報を提供するものであり、博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。