

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	https://hdl.handle.net/11094/59275
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	まえがわ ひろはる 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、パーキ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) をシリンジ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 50 μ l を上唇に皮下注射した。

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子を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、チロシンヒドロキシラーゼ (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 分後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。