The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	持続性顎関節炎モデルラットの心血管系および自律神経機能変化
Author(s)	大貫, 智崇
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61657
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、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

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　大貫智崇　）	
論文題名	持続性顎関節炎モデルラットの心血管系および自律神経機能変化

論文内容の要旨

【緒言】

痛みと循環-自律神経系は密に関連している。たとえば、「痛みの悪循環」において、痛みの増強には交感神経活動の亢進が関与すると言われている。また、血圧の上昇は侵害刺激に対する反応性を低下させ、そこには圧受容体反射が関与することが示されている。

急性の侵害刺激が生体に加わると、一般に血圧の上昇と心拍数の増加が生じる。これらの反応には交感神経活動の亢進と副交感神経活動の抑制が関与する。しかし、侵害刺激が持続した場合、これらの循環および自律神経の反応がどのような変化していくかについては不明な点も多い。

本研究では、ラットの顎関節に完全フロイントアジュバント(CFA)を注射することにより持続性顎関節炎モデルを作製し、炎症性侵害刺激が持続した場合、循環動態および自律神経活動がどのように変化するかについて検討を行った。

【方法】

実験1．持続性顎関節炎モデルの作製

実験には12週齢のSD系雄性ラットを用いた。CFAと生理食塩水を1:1で懸濁した溶液(50μl)を左側顎関節部に注射し、持続性顎関節炎モデル動物を作製した(CFA群)。炎症による皮膚温の変化を調べるため、両側顎関節部の皮膚温をサーモグラフィで測定した。注射前、注射1、3、5、7、10、15日後にペントバルビタール深麻酔下に灌流固定を行った。灌流固定後に脊髄を含む下部脳幹を摘出し、免疫組織染色を行った。VcからC1-3のⅠ/Ⅱ層とⅢ/Ⅳ層での切片1枚あたりの平均c-Fos陽性細胞数を計数した。同様に生理食塩水を顎関節部に注射した動物(saline群)と比較した。

実験2．持続性顎関節炎モデルにおける循環動態および自律神経活動の変化の検討

1)持続性炎症による循環動態および自律神経活動の変化

実験には11週齢のSD系雄性ラットを用いた。ペントバルビタール麻酔下に観血的動脈圧測定のための圧センサーを右大腿動脈から挿入し、心電図記録のための針電極を右胸部および左腹部に留置した。これらが接続されたテレメトリー送信機を腹腔内に留置した。この処置の7日後にCFAを左側顎関節に注射した。CFA注射前、注射1、3、5、7、10日後に覚醒・自由行動下で動脈圧および心電図を記録した。平均血圧(MBP)、心拍数(HR)を測定し、得られた動脈圧波形およびRR間隔に対し周波数分析を行い、収縮期圧変動の低周波成分(SBP-LF)と心拍変動の高周波成分(HR-HF)、および心拍変動の低周波成分と高周波成分の比(HR-LF/HF)を算出した。なおSBP-LFは交感神経活動、HR-HFは副交感神経活動、HR-LF/HFは両者のバランスの指標とした。

2)持続性炎症による圧受容体反射感受性(BRS；Baroreflex sensitivity)の変化

BRSはspontaneous sequence法(s-s法)とOxford法により測定した。s-s法では収縮期血圧が3拍以上連続して上昇しているsequence(up-sequence)および下降しているsequence(down-sequence)を抽出し、その時のRR間隔を同時にプロットした。最小二乗法を用いて直線部分の傾きを算出し、その傾きを平均してs-s法でのBRSとした。また、CFA注射3、10日後にフェニレフリン塩酸塩、またはニトロプルシドナトリウムを投与し、収縮期血圧が30-50mmHg程度上昇もしくは下降した時のRR間隔の変動をプロットした。s-s法と同様に直線の傾きを算出し、oxford法でのBRSとした。

実験3．持続性炎症による血漿ノルアドレナリン濃度の変化

実験には12週齢のSD系雄性ラットを用いた。CFA注射1、3、5、10日後に左大腿静脈に挿入したカテーテルより採血を行った。採取した血液から血漿を分離し、高速液体クロマトグラフィー法により血漿ノルアドレナリン濃度を測

定した。

【結果】

実験1．持続性顎関節炎モデルの作製

CFA群の注射側の皮膚温は、注射後7日までsaline側と比べ最大約2℃上昇していた。CFA群のc-Fos発現は、注射1日後から10日後まで、Ⅰ/Ⅱ層でsaline群よりも増加した。CFA注射3日後が最大となり、その後、徐々に減少し、15日後には有意差がなくなった。

実験2．持続性顎関節炎モデルにおける循環動態および自律神経活動の変化の検討

MBPとHRはCFA注射後10日後まで約10%増加した。SBP-LF、およびHR-LF/HFは、CFA注射後に上昇し、10日後まで持続した。HR-HFは低下し、その低下は7日後まで続いた。s-s法によるBRSは、CFA群においてup-sequence、down-sequenceとも注射5日後以降にsaline群より低下した。oxford法によるBRSは、CFA注射3日後にはsaline群より高かったが、10日後にはsaline群より低下した。

実験3．持続性炎症による血漿ノルアドレナリン濃度の変化

血漿ノルアドレナリン濃度は、CFA注射1日後にCFA群は0.45±0.28ng/mlだったのに対し、saline群では0.11±0.07ng/mlと、CFA群が有意に高かった。しかし、3、5、10日後は両群間で有意差を認めなかった。

【考察】

CFA群での皮膚温上昇とVcからC1-3でのc-Fos発現の増加から、CFA注射による炎症性侵害刺激は３～５日後をピークに、10日間にわたり持続していたと考えられる。この間、MBPとHRは増加し、また血圧・心拍変動の周波数分析の結果からも、交感神経活動の亢進が10日後も持続していた。一方、BRSは、CFA注射後一過性に亢進したが、10日後には逆に低下した。つまり、侵害刺激が加わった初期（３日後）にはBRSは亢進し、交感神経活動を制御し、血圧上昇や心拍数の増加を抑えるよう働くが、刺激が持続すると、逆にBRSは抑制され、その結果、侵害刺激が減弱しても、循環動態の亢進が持続してしまう。また、BRSの亢進は侵害刺激に対する反応性を低下させるとされており、CFA注入初期には有利と考えられるが、侵害刺激が持続すると、BRSは低下し、その効果は失われてしまう。

【結論】

顎関節への炎症性侵害刺激が持続した場合、BRSの低下により交感神経活動の制御が障害され、血圧上昇や心拍数の増加が持続する。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　大貫　智崇　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教授	丹羽　均
	副 査　教授	田熊　一敞
	副 査　准教授	竹村　元秀
	副 査　准教授	豊田　博紀

論文審査の結果の要旨

本研究は、顎関節炎モデルラットを用いて、炎症による慢性痛が心血管系および自律神経機能に及ぼす影響について、血圧・心拍変動解析、圧受容体反射感受性、血漿ノルアドレナリン濃度の変化から検討したものである。その結果、完全フロイントアジュバント注射 3-5 日後をピークに顎関節における炎症は減弱するが、循環動態の亢進は 10 日後まで持続し、圧受容体反射感受性は炎症初期には亢進していたが、10 日後に抑制された。したがって、循環動態の亢進の持続には交感神経系の亢進の持続と圧受容体反射感受性の変調が関与している可能性が示された。本研究は、口腔顔面領域への炎症による慢性痛と自律神経系を介した全身の循環調節機能との関連を解明する一助となるものである。よって、博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。