OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	片頭痛の随伴症状として発生する悪心嘔吐のメカニズムの解明
Author(s)	向井, 千加子
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69501
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　（　向井　千加子　）	
論文題名	片頭痛の随伴症状として発生する悪心嘔吐のメカニズムの解明

論文内容の要旨

【目的】

片頭痛は激烈な頭痛発作を繰り返す疾患で、原因不明の歯痛や顔面痛を主訴として歯科を受診する場合も多いといわれている。随伴症状として、光過敏、音過敏、感覚症状や悪心嘔吐といった自律神経症状を呈することがよく知られている。 片頭痛の発症メカニズムは未だ確立されていないが、髄膜に分布する三叉神経血管系及び大脳皮質拡延性抑制（Cortical Spreading Depression: CSD）との関与が最も有力といわれている。片頭痛研究において、頭痛の発生や慢性化のメカニズムについては昔から研究されており、CSDと片頭痛症状との関連についても多くの報告があるが、随伴症状である悪心嘔吐発生についての基礎研究は行われていないのが現状である。

本研究では、片頭痛随伴症状の1つである悪心嘔吐に焦点をあて、CSDと悪心嘔吐の関連性について検討した。

【方法】

1. CSD発生ラットの作製

雄性SDラットを全身麻酔下で気管切開を行い、ベンチレータに接続した。 ブレグマとラムダの間の右側頭蓋骨を電気ドリルにて穴を3か所開け、そのうちの1つはKClあるいは生理食塩水投与用として硬膜を剥離し、皮質表面を露出させた。他の2つの穴より脳波測定用の電極を挿入した。大脳皮質表面を1M KClで刺激し、CSDを30分間誘発したのち、生理食塩水でwashoutし、さらに90分間脳波を記録した。1M KClの代わりに生理食塩水を投与した群をコントロール群とした。

2. 免疫組織学的検討

1の方法でCSDを30分間誘発後、90分後に灌流固定を行い、三叉神経脊髄路核及び上部頸髄を取り出した。その後、ミクロトームにて厚さ40μmの連続凍結横断切片を作製した。そして、痛覚伝導路の一次中継核である三叉神経脊髄路核尾側亜核（Vc）および上部頸髄（C1-C2）と、悪心嘔吐の中枢と考えられている延髄最後野（AP）および孤束核（NTS）における、神経細胞活動性の指標であるc-Fosタンパクの発現を比較検討した。

3. CSD発生ラットに対する制吐薬としての各種受容体拮抗薬の影響の検討

CSD誘発30分前にドパミンD_2受容体拮抗薬であるメトクロプラミド15μg/kg、NK1受容体拮抗薬であるアプレピタント10 mg/kg、または5-HT_3受容体拮抗薬であるグラニセトロン0.1 mg/kgを腹腔内投与した。その後、1、2の方法と同様にCSDを誘発し、CSD発生数とVcおよびC1-C2、AP、NTSにおけるc-Fosタンパク発現への影響を比較検討した。

【結果】

1. VcおよびC1-C2におけるc-Fos発現に対するCSDの影響

コントロール群と比較してKCl群では、Obexよりやや尾側寄りの部分と上部頸髄において、有意にc-Fos発現が増加した。VcおよびC1-C2領域のうち、過去の報告とほぼ同様の部位でのc-Fos発現の増加が認められたことより、今回の実験において片頭痛動物モデルが確立できていることを確認した。

2. APおよびNTSにおけるc-Fos発現に対するCSDの影響

コントロール群と比較してKCl群では、APおよびNTSにおいて、c-Fos発現が有意に増加した。

3. CSD片頭痛動物モデルに対する制吐薬としての各種受容体拮抗薬の影響

メトクロプラミド投与群、アプレピタント投与群、グラニセトロン投与群とも、KCl群と比較して、1M KClにより誘発されるCSD数が有意に減少した。

VcおよびC1-C2におけるc-Fos発現数は、KCl群と比較して、メトクロプラミド投与群では有意に減少した。アプレピタント投与群およびグラニセトロン投与群においては有意な減少は見られなかった。

APおよびNTSにおけるc-Fos発現数は、KCl群と比較して、どの群においても有意に減少した。

【考察】

本実験において、CSDにより、APおよびNTSでのc-Fos発現が増加したことより、片頭痛発生時の随伴症状である悪心嘔吐もCSDを介して発生している可能性が示唆された。

悪心嘔吐発生メカニズムにおいて、APは化学受容器引金帯といわれており、血中の化学物質がAPに存在するD_2受容体、NK1受容体、$5HT_3$受容体を介して悪心嘔吐を誘発するといわれている。そのため、これらの受容体をターゲットとした制吐剤が開発されている。本実験において、これらの受容体拮抗薬はAPおよびNTSにおけるc-Fos発現を減少させたが、その効果はAPに存在する各種受容体に対する拮抗作用だけでなく、CSD発生自体の抑制も影響していると考えられた。さらに、メトクロプラミドはVcおよびC1-C2におけるc-Fos発現を有意に減少させたことより、悪心嘔吐だけでなく片頭痛発作も抑える可能性が考えられた。

【結論】

本研究の結果より、片頭痛発作を誘発するといわれているCSDは、片頭痛だけでなく随伴症状の悪心嘔吐発生にも関与している可能性が示唆された。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	（　向井　千加子　）

	（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	竹村　元秀
副 査	講師	村上　旬平

論文審査の結果の要旨

本研究は、片頭痛モデルラットを用い、片頭痛随伴症状の１つである悪心嘔吐の発生メカニズムについて、免疫組織学的に検討したものである。本研究の結果より、片頭痛の随伴症状としての悪心嘔吐は、大脳皮質拡延性抑制（Cortical Spreading Depression: CSD）による延髄最後野（AP）および孤束核（NTS）の活性化を介して発生していると考えられた。また、片頭痛随伴症状の悪心嘔吐に対する第一選択薬であるドパミン D_2 受容体拮抗薬のメトクロプラミドは、CSD 発生を抑制し、さらに AP、NTS の活性化の抑制だけでなく、三叉神経脊髄路核尾側亜核および上部頸髄の活性化も抑制した。

以上より、片頭痛発作誘発に深く関わっているといわれている CSD は、随伴症状である悪心嘔吐の発生にも関わっている可能性が示唆された。

この結果は、片頭痛と随伴症状である悪心嘔吐との関連を解明する一助となるものであり、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。