

氏名・(本籍) 平田和彦(福岡県)
 学位の種類 博士(医学)
 学位記番号 博士(論)第174号
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
 学位授与年月日 平成7年12月22日
 学位論文題目 The Effects of Clonidine and Tizanidine on Responses of Nociceptive Neurons in Nucleus Ventralis Posterolateralis of the Cat Thalamus
 (ネコの視床後外側腹側核侵害受容ニューロンの反応に及ぼすクロニジンとチザニジンの効果)

審査委員 主査 教授 横田 敏 勝
 副査 教授 戸田 昇
 副査 教授 野坂 修 一

論文内容の要旨

[目的]

α_2 アドレナリン受容体作用薬に鎮痛作用があって、臨床応用が検討されている。しかし、疼痛伝導路の外側系の視床中継核である腹側基底核群の侵害受容ニューロンの活動に及ぼす影響を調べた報告はない。そこで、 α_2 アドレナリン受容体作用薬クロニジンとチザニジンの視床後外側腹側核侵害受容ニューロンの反応に及ぼす影響を調べて、鎮痛作用の作用点を明らかにしようと試みた。

[方法]

ネコ43頭を実験に使用した。ケタミンを筋肉内に注射して麻酔を導入し、ウレタン・クロラロゾ混合溶液の静脈内投与で麻酔を維持した。左大内臓神経(SPL)に白金双極電極を装着し、右頸髄前側索(VLF)に刺激用同心針電極を刺入した。ガラス毛细管微小電極を用いて視床後外側腹側核(VPL)から皮膚に末梢受容野を持つ特異的侵害受容(NS)ニューロンと広作動域(WDR)ニューロンを検出した。検出した2種類の侵害受容ニューロンの中からSPL刺激に反応するものを選びSPL刺激及びVLF刺激に対する反応に及ぼすクロニジンとチザニジンの静脈内投与の影響を経時的に調べた。クロニジンの投与量は5 μ g/kg、10 μ g/kg、チザニジンは25 μ g/kg、50 μ g/kgとした。ともに投与後3分、5分、10分、15分、20分、30分、45分、60分の時点で反応を測定した。実験終了後、刺激部位と記録部位を組織学的に確認した。

[結果]

合計47個の侵害受容ニューロンをVPLから検出した。内訳はNSニューロンが24個、WDRニューロンが23個であった。

(クロニジンの効果) NS及びWDRニューロンのSPL刺激に対する反応がクロニジンの静脈内投与後抑制された。NSニューロンのSPL刺激に対する反応は、クロニジン5 μ g/kg、10 μ g/kg静脈内投与5分後、最大に抑制され、それぞれ41.8 \pm 5.5%及び72.3 \pm 4.8%の抑制であった。抑制の半減期は5 μ g/kg投与後27.4分、10 μ g/kg投与後35.5分であった。

WDRニューロンでもSPL刺激に対する反応はクロニジン5 μ g/kg、10 μ g/kg静脈内投与5分後、最大に抑制され、それぞれ29.8 \pm 6.5%、59.0 \pm 7.7%の抑制が認められた。半減期はそれぞれ26.0分、26.4分であった。

VLF刺激に対する反応はNSニューロンとWDRニューロンの両方で有意な変化を示さなかった。

(チザニジンの効果) NS及びWDRニューロンのSPL刺激に対する反応がチザニジンの静脈

内投与後抑制された。NSニューロンのSPL刺激に対する反応はチザニジン25 μ g/kgおよび50 μ g/kg静脈内投与のそれぞれ5分後および3分後に最大に抑制された。抑制度は42.1 \pm 6.0%および57.2 \pm 4.1%、半減期は28.6分および27.8分であった。

WDRニューロンのSPL刺激に対する反応はチザニジン25 μ g/kgの場合10分後、50 μ g/kgの場合5分後、最大に抑制され、抑制度はそれぞれ44.2 \pm 5.1%、62.7 \pm 5.4%であった。半減期はそれぞれ19.0分、27.8分であった。

NSニューロン、WDRニューロンのVLF刺激に対する反応はともに有意な変化を示さなかった。

[考察及び結論]

α_2 アドレナリン受容体作用薬は一般に鎮静作用と鎮痛作用をもつことが知られている。鎮静作用の作用点は、脊髄よりも上位中枢にあると考えられる。また視床髄板内核に作用して抗侵害作用を発現するという報告もある。これらの報告は α_2 アドレナリン受容体作用薬が脊髄ばかりでなく脊髄よりも上位の中枢にも作用する事を示している。

本研究では α_2 アドレナリン受容体作用薬の静脈内投与でVPL侵害受容ニューロンのSPL刺激に対する反応は抑制されたが、VLF刺激に対するVPL侵害受容ニューロンの反応は影響されなかった。末梢受容野からVPLニューロンまでの間でシナプスがあるのは脊髄後角とVPLだけである。本研究によって、 α_2 アドレナリン受容体作用薬の疼痛伝導路外側系における鎮痛作用の作用点は脊髄後角にあって、視床レベルに於ける鎮痛作用はないことが明らかにされた。

論文審査の結果の要旨

α_2 アドレナリン受容体作用薬に鎮痛作用がある事が様々な研究で確かめられている。しかし、痛覚伝導路の外側系の視床中継核である腹側基底核群の侵害受容ニューロンの活動に及ぼす影響を調べた報告はない。本研究は α_2 アドレナリン受容体作用薬クロニジンとチザニジンの視床後外側腹側核侵害受容ニューロンの反応に及ぼす影響を調べて、鎮痛作用の作用点を明らかにしようと試みたものである。

ウレタン・クロラロズで麻酔したネコを実験に使用した。ガラス毛細管微小電極を用いて視床後外側腹側核(VPL)から皮膚に末梢受容野を持つ特異的侵害受容(NS)ニューロンと広作動域(WDR)ニューロンを検出した。検出した2種類の侵害受容ニューロンの中から大内臓神経(SPL)および頸髄前側索(VLF)電気刺激に反応するものを選び、これらの電気刺激に対する反応に及ぼすクロニジンとチザニジンの静脈内投与の影響を経時的に調べた。

(クロニジンの効果) VPLから記録されたNS及びWDRニューロンのSPL刺激に対する反応がクロニジン5 μ g/kg、10 μ g/kgの静脈内投与で用量依存的に抑制された。VLF刺激に対する反応はNSニューロンとWDRニューロンの両方で有意な変化を示さなかった。

(チザニジンの効果) VPLから記録されたNS及びWDRニューロンのSPL刺激に対する反応がチザニジン25 μ g/kg、50 μ g/kgの静脈内投与で用量依存的に抑制された。VLF刺激に対する反応はNSニューロンとWDRニューロンの両方で有意な変化を示さなかった。

本研究は、 α_2 アドレナリン受容体作用薬の痛覚伝導路外側系における鎮痛作用の作用点が脊髄後角にあって、視床レベルに於ける鎮痛作用はないことを明らかにした点で意義が深く、博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。