

氏名・（本籍） 堀 江 元（滋賀県）
学 位 の 種 類 医学博士
学 位 記 番 号 医博第 93 号
学位授与の要件 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与年月日 平成 3 年 3 月 23 日
学位論文題目 PERIAQUEDUCTAL GRAY STIMULATION-PRODUCED
INHIBITION OF NOCICEPTIVE VPL NEURONS WITH CARDIAC
AFFERENT INPUT
（心臓求心性入力を受ける視床後外側腹側核侵害受容ニューロンの中心
灰白質刺激による抑制）

審 査 委 員 主査 教授 横 田 敏 勝
副査 教授 木之下 正 彦
副査 教授 前 田 敏 博

論 文 内 容 要 旨

〔目 的〕

無痛性心筋虚血の発現機序の一つとして内因性疼痛抑制系の機能亢進が考えられている。そこで、心臓痛を中継する視床ニューロンの活動を抑制する内因性疼痛抑制機構を解明しようと試みた。

〔方 法〕

実験にはウレタン・クロラローズで麻酔した体重 3.7～5.6 kg のネコを使用した。左下心臓神経（ICN）に試験刺激のための白金双極刺激電極を装着、固定した。中脳中心灰白質に条件刺激のための刺激電極を刺入した。第 3～5 頸髄を露出し実験中この部で、両側背外側索を切断し、さらに右側前外側索に同心針電極を刺入して、電気刺激を加えた。ニューロン活動の記録部位に色素を注入し、実験終了後組織学的に同定した。脳幹の刺激部位はベルリン青反応で確認した。

〔結 果〕

右側の視床後外側腹側核（VPL）から ICN の電気刺激を皮膚の侵害性機械刺激に反応する侵害受容ニューロンを合計 38 個検出した。そのうち、24 個が特異的侵害受容（NS）ニューロン、

14個が広作動域(WDR)ニューロンであった。

NSニューロンは、末梢受容野を対側の皮膚にもち、ここに加えられた侵害性機械刺激に反応したが、触刺激には反応しなかった。WDRニューロンも対側の皮膚に末梢受容野をもち、その中心部に加えられた触刺激から侵害刺激にいたる種々の強さの機械刺激に段階的に反応したが、この中心部から遠ざかるにつれて機械刺激に対する反応の閾値が上昇し、受容野の辺縁部では侵害刺激のみが有効であった。これらのニューロンはVPLの尾側部の被殻領域に分布し、NSニューロンは尾側1/3から、WDRニューロンはその前方の帯状領域から見いだされた。ICNに反応の閾値の1.5～2倍の強さで0.1ミリ秒のパルス幅をもつ単発または2.5ミリ秒間隔の2発試験刺激を加え、中脳中心灰白質あるいは背側縫線核に5発の条件刺激(400Hz、パルス幅0.1ミリ秒、350～1,000 μ A)を加えると21個のNSニューロンと14個のWDRニューロンで試験刺激に対する反応が抑制された。500 μ A以下の条件刺激による抑制は、背側縫線核あるいはそれに隣接する中脳中心灰白質腹内側部を刺激したときに認められた。抑制の見られなかった3個のNSニューロンを記録した実験では刺激電極が、中脳水道の背内側部に刺入されていた。脊髄レベルにおける抑制の影響を除外するため5個のNSニューロンと5個のWDRニューロンで両側頸髄背外側索切断の影響を調べた。切断後、中脳中心灰白質刺激による抑制は減弱したが消失しなかった。さらに5個のNSニューロンと5個のWDRニューロンで、右側の頸髄前外側索に電気刺激を加えたときに誘発されるスパイク発射を記録し、背側縫線核あるいはそれに隣接する中脳中心灰白質腹内側部に電気刺激を加えてその影響を調べた。その結果、全例で抑制が認められた。

〔考察と結論〕

臨床的研究や動物実験の結果から、ICNに含まれる交感神経性心臓求心性繊維が心臓痛を伝達するとみられている。今回の実験によりNSニューロンとWDRニューロンのICN刺激に対する反応が背側縫線核あるいは中脳中心灰白質腹内側部の電気刺激によって抑制されることが証明された。VPLのNSニューロンとWDRニューロンは、脊髄後角で中継された末梢からの侵害受容性入力を受容する3次ニューロンで、これらのニューロンは脊髄後角のNSニューロンとWDRニューロンで中継された後、対側の前外側索を上行する脊髄視床路から入力を受ける。中脳中心灰白質あるいは背側縫線核の電気刺激によって誘発されたインパルスは延髄の大縫線核で中継された後、脊髄の背外側索を下降して脊髄後角に達し、脊髄後角のNSニューロンとWDRニューロンのシナプス伝達を抑制することが知られている。VPLのNSニューロンとWDRニューロンでみられた抑制に脊髄レベルにおける抑制が関与することは否定できない。しかし、両側背外側索を切断してもICN刺激に対する反応の抑制が消失しなかったことや前外側索を刺激した時に誘発されるスパイク発射も抑制されたことより、背側縫線核とそれに隣接する中脳中心灰白質腹内側部の刺激による抑制には、脊髄レベルの下行性抑制機序に加えて、後外側腹側核被殻領域における抑制機序もあることが示唆される。

学位論文審査の結果の要旨

本論文は、心臓痛を大脳皮質へ中継する視床後外側腹側核ニューロンの活動を抑制する上行性疼痛抑制系の存在を証明した研究の報告である。

ウレタン・クロラローズで麻酔したネコを用いて、心臓からの痛覚繊維を含む下心臓神経に電気刺激を加え、この刺激に反応するニューロンを視床後外側腹側核から検出した。検出されたニューロンは、皮膚に末梢受容野をもつ侵害受容ニューロンで、特異的侵害受容ニューロンと広作動域ニューロンの2種類に分けられた。これらのニューロンは皮膚の痛みを大脳皮質の一次体性感覚野へ中継するニューロンで、心臓からの交感神経性求心性入力を受けるニューロンは、皮膚の痛みと心臓痛を中継するとみられている。

中脳の背側縫線核あるいは中心灰白質に電気刺激を加えると、視床後外側腹側核の特異的侵害受容ニューロンと広作動域ニューロンの下心臓神経刺激に対する反応が抑制された。

頸髄の背外側索を両側性に切断すると、中脳刺激による視床後外側腹側核侵害刺激ニューロン活動の抑制は減弱したが、消失しなかった。また、脊髄後角を出て視床後外側腹側核へ向かう上行性線維を頸髄の高さで電気刺激したときに誘発される視床後外側腹側核ニューロンの活動も、中脳の背側縫線核あるいは中心灰白質を電気刺激すると抑制された。

以上の成績は、中脳の背側縫線核と中心灰白質を出て、延髄の大縫線核で中継された後、脊髄の背外側索を下行して脊髄後角へ向かう下行性疼痛抑制系のほか、中脳から視床後外側腹側核へ向かう上行性疼痛抑制系が存在することを示している。

本論文は独創的な研究の報告で、無痛性心筋虚血の発現機序を考える上でも示唆に富んでおり、医学博士の学位を授与するに値する内容をもっている。