



内側視床ニューロンに対するNucleus Raphe
Magnus およびNucleus Reticularis
Gigantocellularisの刺激効果：
特に侵害ニューロンに対する影響について

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 宮本, 恒彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/913

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 60号	学位授与年月日	昭和63年 3月25日
氏名	宮本恒彦		
論文題目	内側視床ニューロンに対する Nucleus Raphe Magnus および Nucleus Reticularis Gigantocellularis の刺激効果 —特に侵害ニューロンに対する影響について—		

医学博士 宮本 恒彦

論文題目

内側視床ニューロンに対する Nucleus Raphe Magnus および Nucleus Reticularis Gigantocellularis の刺激効果

—特に侵害ニューロンに対する影響について—

論文の内容の要旨

中枢神経の電気刺激による疼痛治療は既に臨床応用され、視床中継核や傍中脳水道灰白質 (periaqueductal gray, PAG)、傍脳室灰白質 (periventricular gray, PVG) などが刺激部位として利用されている。これは薬物などによる治療が困難な場合の治療法として注目されているが、作用機序は十分に明らかにされていない。これまでにモルフィン様物質との関連で大縫線核 (nucleus raphe magnus, NRM) から脊髄後角に至る下行性の制御機構の存在が明らかにされ、刺激鎮痛もこの系を介して作用すると考えられてきた。しかし従来の研究は刺激の効果を脊髄後角のニューロンで検討しているものがほとんどであり、感覚の重要な中継点である視床への影響は明らかでない。今回の研究では脳幹刺激の視床への影響とその経路を検討した。

〔方法〕成猫 32 匹をベントバルビタールで麻酔導入し、ハロセンで維持した。腓腹神経の電気刺激で C-繊維の活動電位を確認し、これを侵害刺激とみなしてその反応を反対側の内側視床でタングステン微小電極を用いて検索した。記録された unit に対し NRM および巨大細胞網様核 (nucleus reticularis gigantocellularis, NGC) の電気刺激を行い、その影響を window discriminator および signal processor を用いて検討した。6 匹においては下行性抑制系の経路とされている dorsolateral funiculus (DLF) を切断し、影響を調べた。記録部位と刺激部位は直流電流で破壊巣を作成し組織学的に検索した。

〔結果〕合計 183 個の unit が記録され、侵害刺激に反応するもの (N type) 45 個、tap のような非侵害刺激に反応するもの (T type) 29 個、自発放電のみ示したもの (S type) 105 個および末梢神経刺激で抑制されるもの 4 個であった。N type の unit は初期群発放電と遷延性後発射とを示した。このうち 177 unit で NRM 刺激の効果を検討し、102 unit で抑制が認められた。タイプ別では N type の unit の 84.4% で抑制がみられ他の type と比較して有意に ($p < 0.01$) 高率であり、多くの場合初期群発放電と後発射の両者が抑制された。NRM 刺激と NGC 刺激の比較は 94 unit で行ったが、両者の刺激効果は必ずしも一致しなかった。N type では両方で抑制されるものが多かった (18/26) のに対し、S type ではいずれの刺激でも抑制されないものが多かった (24/47)。

NRM, NGC の刺激に伴い一部の unit で興奮を認め、抑制効果の出現と興奮の出現との関連を検討した。NRM 刺激の場合、もとの放電の抑制効果の出現率は有意 ($p < 0.01$) に高かった。しかしタイプ別に検討すると、S type の場合のみ有意に ($p < 0.05$) 高率であった。NGC 刺激の場合もほぼ同様であった。以上の抑制効果および興奮の出現は末梢刺激の同側の DLF を切断した後も同様に認められた。

〔考察・結論〕これらの結果からネコの内側視床に存在する侵害ニューロンの活動が NRM および NGC の刺激で抑制されることが明らかになったが、このような抑制効果は侵害ニューロンに特異的なものではなく、一部の非侵害ニューロンでも認められた。またこれらの脳幹刺激に伴い逆に興奮を認めることもあり、興奮の出現と抑制効果の出現との間に関連があり、脳幹から視床への直接の作用が推定された。さらに DLF 切断後にも抑制効果および興奮が認められたことを考えると、従来報告されている下行性抑制機構とは別個の機構が作用していると考えられた。即ち単なる下行性抑制の反映ではない脳幹・視床レベルでの感覚入力制御機構が存在するとの結論に至った。

論文審査の結果の要旨

がん患者等の除痛を目的とする深部脳刺激の電極刺入部位としては、視床のほか内包、傍脳室灰白質(periventricular gray, PVG)、傍中脳水道灰白質(periaqueductal gray, PAG)、等が挙げられている。一方、除痛効果に関与する神経経路としてよく知られているのは大縫線核(Nucl. raphe magnus, NRM)、巨大細胞網様核(Nucl. reticularis gigantocellularis, NGC)から後側索を經由して脊髄後角に至る下行性経路で、後角の侵害ニューロンに対する抑制系である。

本論文は深部脳刺激の抑制経路として、上記下行性のものだけでなく脳幹から視床への上行性経路もある可能性について電気生理学的手法により検討したものである。その結果、視床の侵害ニューロンに対する抑制および促進の刺激効果を観察し、上行路の存在を機能的に明らかにすることができた。

実験方法としては末梢刺激に対する視床ニューロンの電氣的応答が、脳幹ニューロンの刺激によってどう変わるかを観察した。成猫32匹を用いペントバルビタールで導入、サクシニールコリンで非動化しハロセンで維持した。末梢刺激としては腓腹神経を剝離し、C線維の閾値以上の強さで電気刺激した。記録電極にはタングステン微小電極を末梢刺激の反対側の視床(Nucl. parafascicularis, PfおよびNucl. subparafascicularis, Spf)に定位的に刺入した。脳幹刺激としては、NRMおよびNGCに刺入した。また6例で、末梢刺激側または両側の頸髄背側部を切断し、背側索破壊の影響を調べた。

実験の結果、下記の諸点が観察された。

1) Pf, Spf 両領域で計183個のニューロンが記録されたが、その内容は次の通りである。侵害刺激に反応し、初期群発放電と後発射を示すもの(N型)が45個、tapなどの非侵害刺激に反応し、初期群発放電のみ示すもの(T型)が29個、自発放電のみを示すもの(S型)が105個、また腓腹神経刺激で自発放電が抑制されるもの(I型)が4個であった。

2) NRM刺激によりN型では38/45(84.4%)、T型では16/28(57.1%)、S型では48/104(45%)が抑制され、N型は他のtypeに比べ有意に($p < 0.01$)高率に抑制された。またN型では初期群発放電と後発射とも抑制された。

3) NRM及びNGCを刺激すると、N型ではいずれの刺激でも抑制されるものが多く(18/26)、S型ではいずれでも抑制されないものが多かった(28/47)が、様々な反応のパターンが認められた。

4) 抑制とは別にNRM、NGC刺激に伴い、刺激開始から150-300msecの潜時で持続時間100 msec程度の興奮を認めることがあり、このような興奮の出現と抑制効果との関連を分析すると、両者の間に有意な関係が認められた。

5) 上記の抑制及び興奮は背側索切断前後で大きな変化はなく、また切断後に記録されたニューロンでも同様の現象が認められた。

以上の実験データは次のような意味をもっている。

(1) 視床のPf、Spfに存在する侵害ニューロンに対して、脳幹のNRMとNGCの電気刺激が抑制効果を示した。

(2) 少数の非侵害ニューロンも同様に抑制された。

(3) 同上の刺激で興奮を示すニューロンがある。

(4) 上記の現象は背側索を含む脊髄切断後も観察された。

上記の結果はNRM、NGCから視床のPf、Spfに対し、上行性の感覚制御機構が存在することを示すものであり、これは従来知られていなかったものである。

残された問題としては、

(1) 上行性の制御機構が単シナプス性か、多シナプス性のか等の形態学的裏付け

(2) 抑制があり、かつ興奮も認めるという現象の解釈を含め、中枢神経系の各レベルで感覚入力が具体的にどのように処理されているのか等が当面の課題になると思われる。

以上、深部脳刺激による除痛の機構に新しい知見を加えた事の意義は大きい。よって本論文は医学博士の学位授与に相応しいものと判断され、全委員の賛成によって審査を終了した。

論文審査担当者

主査	教授	森	田	之	大						
副査	教授	池	田	和	之	副査	教授	植	村	研	一
副査	教授	川	名	悦	郎	副査	教授	山	崎	昇	