

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	石田 高志
論文審査担当者	主 査 山田 充彦 副 査 加藤 博之・ 田淵 克彦
論文題目	Spinal nociceptive transmission by mechanical stimulation of bone marrow (骨髄内機械刺激による痛覚刺激の脊髄への伝達)
(論文の内容の要旨)	
<p>【背景・目的】骨折、骨髄炎、癌の骨転移など骨病変を持つ患者は骨の痛みを感じるが、骨の痛みが起こるメカニズムの詳細は未だに不明である。これまで骨膜が主に骨の痛みを受容すると考えられてきた。しかし、骨髄内にも Aδ 線維や C 線維が分布していることが示され、整形外科的手術の操作による骨髄内圧の上昇や骨髄の浮腫が急性痛や慢性痛を起こすとされ、骨髄内に限局した病変でも痛みが起こることが示唆されている。以上より、骨膜だけでなく骨髄内の神経も骨の痛みに関与しており、骨髄内圧の上昇により痛みを知覚しているという仮説を立てた。本研究の目的は、電気生理学的手法と行動生理学的手法を用いて骨髄内圧の上昇が痛みを惹起するか、惹起された痛みは皮膚などへの関連痛を起こすのかなど、骨髄に由来する痛みの特性を解明し、骨の痛みのメカニズムの一端を明らかにすることである。</p> <p>【方法】6~8 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットを用いて、セボフルラン麻酔下に大腿骨膝関節面を露出し、大腿骨髄内にバルーン (PTCA カテーテル RX-2, 2x15 mm, TERUMO) を挿入した。行動生理学の実験として、モルヒネ (1 μg) のくも膜下投与前後で、大腿骨に埋め込んだバルーンを拡張させ骨髄内刺激を行い、自発痛関連行動と腰部の機械性痛覚過敏を評価した。電気生理学の実験として、ウレタン麻酔下にラットの腰部脊髄を露出し、脊髄後角 (Spinal dorsal horn, SDH) にタングステン電極を刺入し、単一ニューロンの細胞外電位を導出し、骨髄内バルーン拡張刺激に対する応答性、腰部と大腿皮膚に対する非侵害刺激、あるいは侵害刺激への応答性を評価した。一部のニューロンでは、モルヒネの脊髄投与を行い、骨髄内刺激、非侵害あるいは侵害皮膚刺激に対する応答性の変化を調べた。<u>また、フルオロゴールドとコレラトキシン B を用いて、脊髄後根神経節ニューロンへの皮膚・脊髄からの求心性神経繊維の入力を評価した。</u></p> <p>【結果】行動生理学の実験では大腿骨骨髄内刺激によりバルーン内圧が上昇するに従って自発痛関連行動が増加し、腰部皮膚で機械制性痛覚過敏を認めた。モルヒネのくも膜下投与により、自発痛関連行動が有意に抑制され、腰部皮膚での機械制性痛覚過敏が抑制された。電気生理学の実験では、94 個の SDH ニューロンを同定した。そのうち骨髄内バルーン拡張により活動電位の頻度が上昇する SDH ニューロンは 36 個であった。骨髄内刺激に反応するニューロンはバルーン内圧に依存して活動電位の頻度が上昇し、そのほとんどのニューロンが大腿外側皮膚に受容野を有していた。このようにバルーン拡張に反応する SDH ニューロンのうち 24 個が Wide-dynamic-range (WDR) ニューロンで、12 個が High-threshold (HT) ニューロンであった。Low-threshold (LT) ニューロン (n=41) はバルーン拡張に反応しなかった。モルヒネの脊髄投与により骨髄内刺激と侵害皮膚刺激に対する SDH ニューロンの反応が抑制された。<u>神経トレーサを用いた実験では、脊髄後根神経節ニューロンの一部が骨髄・皮膚両方からの入力を受けていることが明らかとなった。</u></p> <p>【結語】本研究により、骨髄内機械刺激は自発痛を誘発し、関連皮膚領域に関連痛としての痛覚過敏を起こすことが明らかとなった。このような痛みの発生メカニズムが骨病変による痛みに関与している可能性が示唆された。</p>	