

学 位 論 文 題 名

実験動物の侵害受容反応に対するジメチルスルホキシド
(DMSO) の作用に関する研究
－鎮痛作用と発痛作用について－

学位論文内容の要旨

本研究は成熟ラット、マウスおよび新生ラットの侵害受容行動に対する DMSO の末梢および中枢での作用について検討した。成熟ラットおよびマウスにおいて、様々な鎮痛試験法が存在するが、本実験では足蹠皮下への発痛物質投与による鎮痛試験法を用いて DMSO の作用を調べた。一方、新生ラットで同様の方法を試みたが侵害受容行動を正確に判別できなかったため、より判別しやすい侵害受容行動が生じ、正確にその行動を定量化できる方法を考案した。これまでに新生ラットの侵害受容行動の性質を薬理学的に詳細に解析した報告はない。そこで本研究では、新生ラットの侵害受容行動が各種薬物でどのような影響を受けるのかについて、薬理学的解析を行った上で DMSO の作用を調べた。さらに新生ラット摘出脊髄標本を用いて、電気生理学的手法により中枢神経系における DMSO の作用について検討した。

1. ホルマリンをラットの後肢足蹠皮下に投与すると、侵害受容行動が生じた。DMSO をホルマリンと同時に足蹠皮下に投与すると侵害受容行動が抑制された。このことは、DMSO は末梢性に鎮痛作用を起こすことを示している。
2. ホルマリンを新生ラットの後肢足蹠皮下に投与し、侵害受容行動を観察したがその行動を正確に判別できなかった。それ故、発痛物質であるカプサイシンまたはホルマリンを新生ラットの背部皮下に投与することで生じるもがき行動および引っ掻き行動からなる体動を侵害受容行動として定量化する方法を開発し、まず各種薬物でどのような影響を受けるのかについて、薬理学的解析を行った。
3. カプサイシン誘発体動は μ オピオイド性の中枢性鎮痛薬により抑制された。しかし、非ステロイド性抗炎症薬および鎮静薬では抑制されなかった。ホルマリン誘発体動は μ オピオイド性の中枢性鎮痛薬および鎮静薬により抑制されたが、非ステロイド性抗炎症薬では抑制されなかった。局所麻酔薬をカプサイシンまたはホルマリン投

与部位に処置すると、どちらの体動も抑制された。

4. DMSO を背部皮下もしくは腹腔内に投与したところ、カプサイシンまたはホルマリンによる体動が抑制された。これらの結果は、DMSO は局所麻酔作用もしくは、 μ オピオイド受容体アゴニストに匹敵する中枢性鎮痛作用を有している可能性を示している。
5. ホルマリンを成熟マウスの後肢足蹠皮下に投与すると、成熟ラットと同様に侵害受容行動が生じた。DMSO を脊髄クモ膜下腔内に投与すると、ホルマリン誘発侵害受容行動はまったく影響を受けなかったが、DMSO それ自身で侵害受容行動を引き起こした。したがって、DMSO は脊髄を介して鎮痛作用を引き起こさないこと、DMSO は脊髄において鎮痛物質としてよりはむしろ侵害物質として作用することが示された。おそらく、DMSO は脊髄より上位の中枢痛覚伝達経路内および末梢神経でその鎮痛作用を発揮するものと推察される。
6. 新生ラット摘出脊髄標本において、DMSO は侵害受容反射放電である遅い前根電位を増強させたが、痛みとは関係のない反射放電である単シナプス反射放電および多シナプス反射放電には影響を与えなかった。テトロドトキシン存在下で、DMSO はアセチルコリン誘発脱分極を増強させたが、サブスタンス P 誘発脱分極には影響を与えなかった。
7. コリンエステラーゼ阻害薬のエドロホニウムも DMSO と同程度の遅い前根電位の増強作用を示した。アトロピンおよびヘキサメトニウム存在下で、エドロホニウムによる遅い前根電位の増強作用はほぼ完全に消失したのに対し、DMSO の作用は完全には消失せず、約 50% 残存した。以上の結果から、脊髄における DMSO による遅い前根電位の増強作用の機序にコリンエステラーゼ阻害作用および侵害情報伝達経路での伝達物質放出の増大作用が一部関与していることが考えられた。

本研究結果は、DMSO が鎮痛作用を発現するための作用部位は脊髄ではなく、脊髄より上位の中枢痛覚伝達経路内および末梢神経にその場があることを示唆している。さらに、DMSO は脊髄レベルでは鎮痛物質としてよりはむしろ侵害物質として作用すること、その作用機序にはコリンエステラーゼ阻害作用および伝達物質放出の増大作用が一部関与していることが示唆された。DMSO をあえて鎮痛薬として使うのであれば、末梢に限定して適用すべきであると結論される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 中 里 幸 和
副 査 教 授 藤 永 徹
副 査 教 授 葉 原 芳 昭
副 査 助 教 授 伊 藤 茂 男

学 位 論 文 題 名

実験動物の侵害受容反応に対するジメチルスルホキシド

(DMSO) の作用に関する研究

－鎮痛作用と発痛作用について－

本研究では疎水性物質の溶媒、DMSO の末梢と中枢神経に対する作用を、成熟ラット、マウスおよび新生ラットの侵害受容行動と、新生ラット摘出脊髄標本を用いた電気生理学的手法により検討した。

1. ラット後肢足蹠皮下へのホルマリン投与は、侵害受容行動を生じたが、DMSO の同時投与によって抑制された。
2. 新生ラットではホルマリンの後肢足蹠皮下投与は、明確な侵害受容行動を生じなかった。カプサイシンまたはホルマリンの背部皮下投与で誘発される体動を侵害受容行動として定量化し、薬理的解析を行った。即ち、カプサイシン体動は μ オピオイド性の中枢性鎮痛薬で抑制され、非ステロイド性抗炎症薬および鎮静薬では抑制されなかった。ホルマリン体動は μ オピオイド性の中枢性鎮痛薬および鎮静薬により抑制されたが、非ステロイド性抗炎症薬では抑制されなかった。局所麻酔薬の局所投与と、DMSO の背部皮下もしくは腹腔内投与は、両体動を抑制した。
3. 成熟マウスの後肢足蹠皮下へのホルマリン投与は、侵害受容行動を引き起した。DMSO の脊髄クモ膜下腔内投与はこれに影響を与えず、逆に侵害受容行動を起した。
4. 新生ラット摘出脊髄標本で、DMSO は侵害受容反射放電の遅い前根電位 (slow VRP) を増強させ、運動系の単および多シナプス反射放電には影響を与えなかった。テトロドトキシン存在下で、DMSO はアセチルコリン誘発脱分極を増強させたが、サブスタンス P 誘発脱分極には影響を与えなかった。
5. コリンエステラーゼ阻害薬のエドロホニウムも DMSO と同程度の slow VRP 増強作用を示した。アトロピンとヘキサメトニウム存在下で、エドロホニウムの作用はほぼ完全に消失したが、DMSO の効果は約 50%残存した。

本研究結果は、DMSO が鎮痛作用を発現するための作用部位は脊髄ではなく、末梢神経と脊髄より上位の中樞痛覚伝達経路内にその場があることを示唆している。これらの成果は、DMSO の鎮痛作用に新知見を提供するものである。よって、審査員一同は、窪田一史氏が博士（獣医学）の学位を受ける資格が十分あると認めた。