

学位研究紹介

麻酔下のラットにおける実験的な筋への痛み刺激が、顎反射に及ぼす影響の研究 Modulation of jaw reflexes induced by the experimental muscle pain in the anesthetized rats

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔生命科学専攻
摂食環境制御学講座 顎顔面機能学分野

黒瀬 雅之

Division of Oral Physiology
Department of Oral Biological Science
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences

Masayuki Kurose

【目 的】

顎関節痛、咀嚼筋痛などの顎顔面領域における深部痛は、顎関節症の代表的な症状であり、下顎運動機能（咀嚼時の顎筋活動、開閉口運動、咀嚼力）に影響を及ぼし、患者の日々の生活の質を低下させることが知られている。近年、実験的な深部痛モデルを用いて、深部痛の末梢並びに中枢における侵害情報伝達機構や、顎反射を指標とした運動機能に及ぼす影響が研究されてきた。しかしながら、異なる modality により誘発された顎反射間の深部痛の及ぼす影響の相違、さらにはその背後にある神経機構は完全には理解されていない。

本研究は、実験的に誘発した咀嚼筋痛が、異なる modality により誘発された顎反射（侵害刺激により誘発された反射応答として開口反射、非侵害刺激により誘発された開口反射、自己受容反射としての閉口反射）に及ぼす効果を検討することを目的に行った。反射応答の変調が観察された場合、変調効果を誘発する神経機構を解明するために、痛み刺激によって賦活化される疼痛変調系の関与を検討する。

【方 法】

実験には Wistar 系雄性ラット (250-300g) を用いた。ハロタン (2-3%) で導入麻酔を行い、ウレタン (500mg/kg) と α -クロラロース (50mg/kg) の混合溶液で維持麻酔を行った。侵害性刺激誘発性反射応答を誘発するために、右側下顎切歯歯髓を、非侵害性反射応答

を誘発するために、右側下歯槽神経の電気刺激を行った。自己受容反射である閉口反射は、右側三叉神経中脳路核の微小電気刺激により誘発した。反射応答は、開口筋である左右側顎二腹筋と閉口筋である左右側咬筋の筋電図応答として記録した。実験的に与える侵害刺激として、右側側頭筋前腹に起炎剤であり、選択的に C-fiber を興奮させる Mustard oil (MO: 20 μ l, 20% in mineral oil) の投与を行った。すべての動物で、反復的な試験刺激を 10 分間記録し、実験における control とした。本研究では、動物を 4 つの群 1) 反復的な反射応答のみ 120 分間行った群、2) MO 投与後 120 分間記録を行った群 (MO alone Group)、3) Naloxone (opioid 拮抗薬) の投与後 120 分間記録を行った群、4) MO 投与 30 分後に Naloxone 投与を行い、投与後 90 分間記録を行った群 (MO and naloxone Group) に分類した。それぞれの群における反射応答の比較には、反射応答の潜時、持続時間、反射応答量を用いた。各時間における反射応答量は、control との比較による相対値によって示した。実験終了後、三叉神経中脳路核の刺激部位に対する組織学的な検討を行った。

【結 果】

歯髓刺激誘発性反射応答 (TP-evoked JOR) は、刺激側顎二腹筋で 20.5 \pm 1.7ms、非刺激側顎二腹筋で 21.2 \pm 1.5ms の潜時で誘発された。下歯槽神経刺激誘発性反射応答 (IAN-evoked JOR) は、刺激側顎二腹筋で 5.3 \pm 0.3ms、非刺激側顎二腹筋で 5.5 \pm 0.4ms の潜時で誘発された。閉口反射応答 (MesV-evoked JOR) は、2.9 \pm 0.3ms の潜時で誘発された。

- 1) 反復的な反射応答のみ 120 分間行った群では、反射応答の潜時、持続時間、反射応答量は記録時間中変調しなかった。
- 2) MO 投与群では、歯髓刺激により誘発された反射応答の反射応答量は、MO 注入直後強く減弱した。その後、反射応答量は緩やかに減弱を続け、19 分後に減弱のピークを迎えた。以後、反射応答量は、時間経過と共に緩やかに増加したが、MO 注入後 120 分間経過しても control の反射応答レベルには復帰しなかった (Fig. 1.)。下歯槽神経刺激により誘発された反射応答の反射応答量は、MO 注入後緩やかに減弱し、19 分後に減弱のピークを迎えた。以後、反射応答は、時間経過と共に緩やかに増加し、75 分後には control の反射応答レベルに復帰した (Fig. 1.)。

三叉神経中脳路核誘発性反射応答は、MO 注入後緩やかに減弱し、29 分後に減弱のピークを迎えた。以後、反射応答量は、時間経過と共に緩やかに増加し、90 分後には注入前の反射応答レベルに復帰した (Fig. 1)。両側 (MO 注入側, 非注入側) に誘発された各刺激により誘発された反射応答の MO 注入による抑制効果は類似していた。反射応答の潜時は、MO 注入直後から遅延し、時間経過とともに control の反射応答レベルに復帰した。反射応答の持続時間は、MO 注入直後から短縮され、時間経過とともに control の反射応答レベルに復帰した。

- 3) Naloxone 投与は、反射応答の潜時、持続時間、反射応答量に影響を与えなかった。
- 4) MO 投与後に Naloxone 投与を行った群では、歯髄誘発性反射応答の MO 注入による減弱効果は拮抗された。さらに、control のレベルを超えて促進した (Fig. 2)。下歯槽神経誘発性並びに三叉神経中脳路核誘発性反射応答の MO 注入による減弱効果は、Naloxone 投与の影響を受けなかった (Fig. 3)。

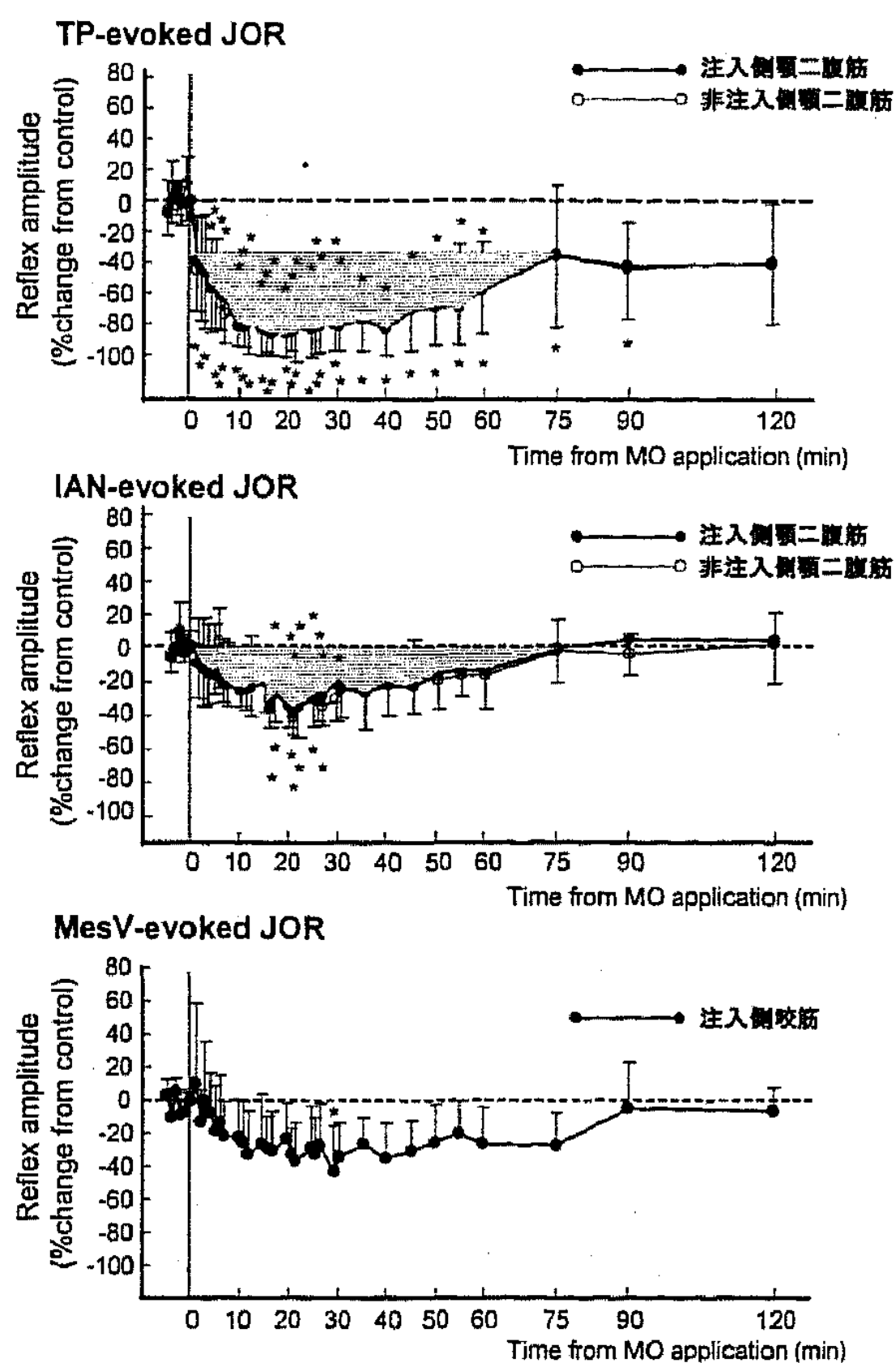


Fig. 1. Effect of MO application on jaw-reflexes. Each point represents mean + SD for the muscle in the MO injection side and mean - SD for the muscle in the MO non-injection side. A vertical dotted line in each figure represents the onset of the MO application, and a horizontal broken line represents the mean reflex amplitude during the control period. Note that the time courses in the TP-evoked JOR and IAN-evoked JOR are similar except for the suppressive effect being induced immediately after the MO application and remaining 75 min after the MO application (shaded area).

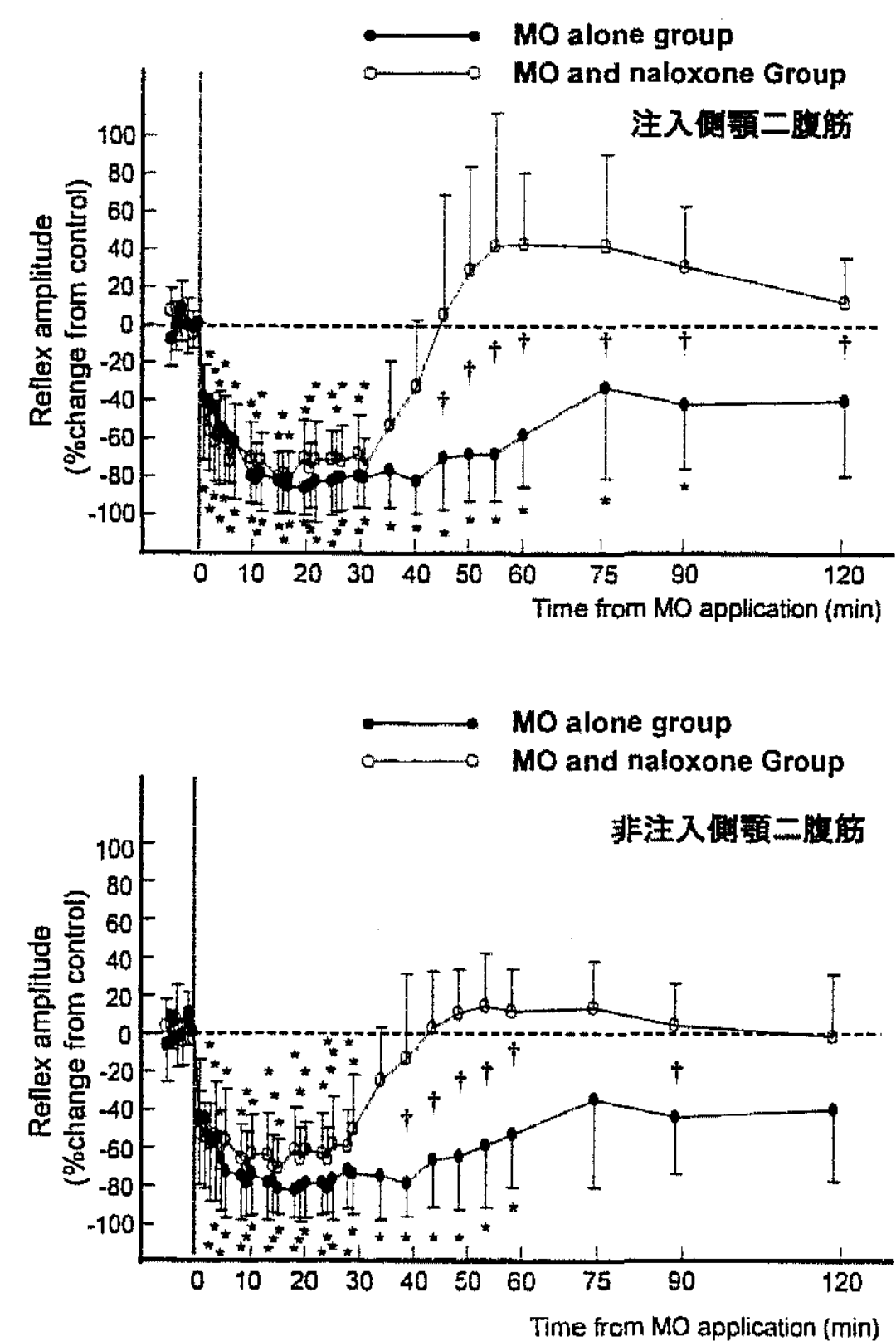


Fig. 2. Effect of naloxone on MO-induced suppressive effect on the TP-evoked JOR.*: a significant difference was noted when the value was compared to control ($P < 0.05$, Kruskal-Wallis one-way ANOVA on Rank and Dunn's method). †: a significant difference was noted between the MO group and the MO and naloxone group ($p < 0.05$, Mann-Whitney Rank Sum Test).

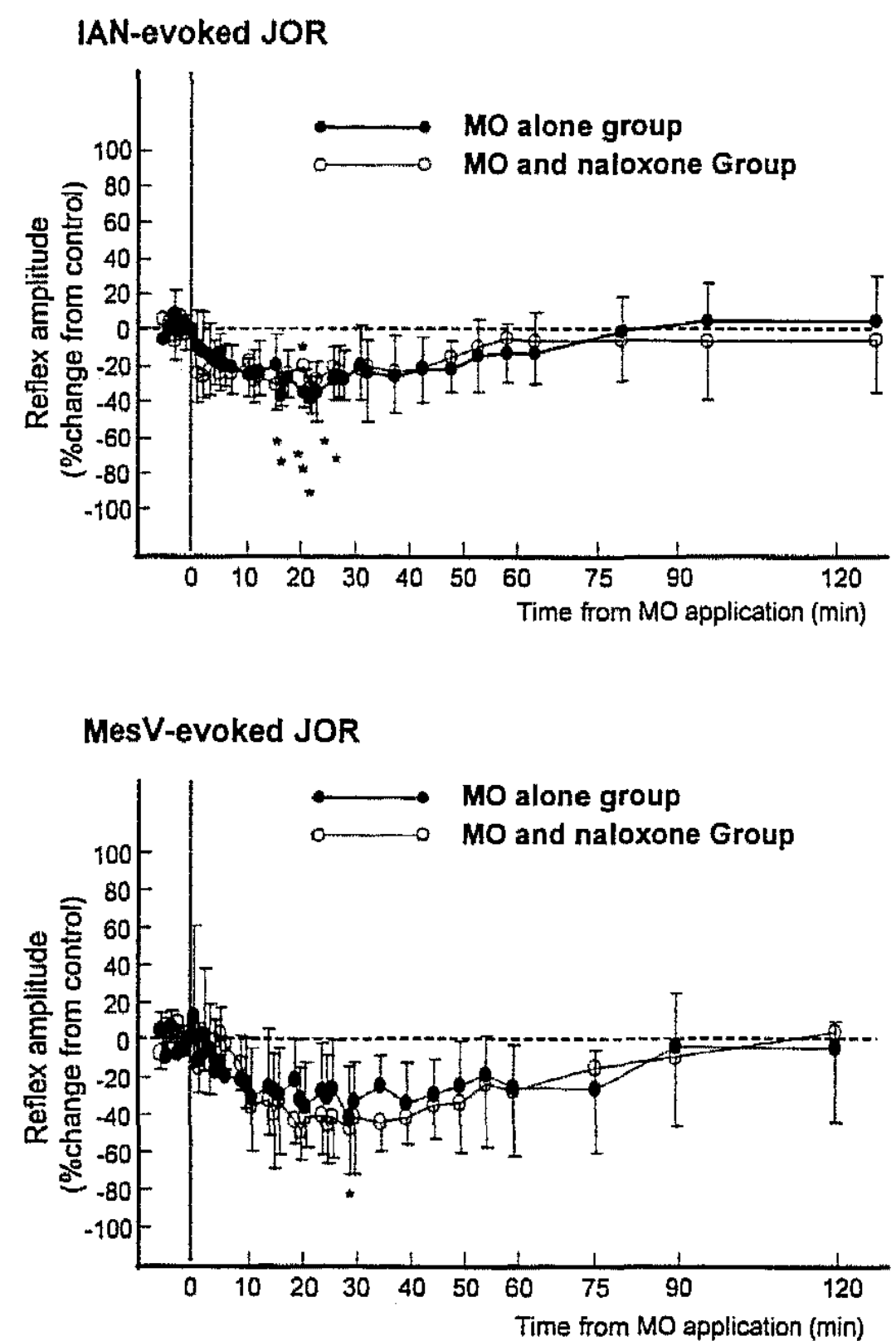


Fig. 3. Effect of naloxone on MO-induced suppressive effect on the IAN-evoked JOR and MesV-evoked JCR.*: a significant difference was noted when the value was compared to control ($P < 0.05$, Kruskal-Wallis one-way ANOVA on Rank and Dunn's method).

【考 察】

侵害反射である歯髄誘発性反射応答のMO投与による抑制効果は、他の反射応答の抑制効果よりも強く、さらに長時間持続した。また、非侵害反射である下歯槽神経誘発性の反射応答と自己受容反射である三叉神経中脳路核誘発性の反射応答の抑制効果は、抑制程度は類似していたが、抑制のピークを迎える時間や回復の推移が異なっていた。侵害性並びに非侵害性開口反射応答の両者を比較した際、侵害性開口反射応答はMO注入直後の著明な減弱以後、非侵害性開口反射応答の減弱様式と類似していた (Fig.1. shaded area)。各反射応答の抑制様式 (抑制程度, 抑制時間) の相違から、異なる抑制系が関与していることが示唆されたが、侵害性並びに非侵害性開口反射応答においては同様の抑制系の関与が示唆された。

Naloxoneの投与により、MO注入による侵害反射の抑制効果が拮抗されたことから、反射応答の抑制に対し

て、疼痛変調系、特に内因性オピオイドが関与していることが示唆された。これに対して、MO注入による非侵害反射と自己受容反射の抑制効果には、内因性オピオイドが関与していないことが示唆された。

深部痛によって賦活化される疼痛変調系は、過剰な痛覚情報の中枢神経系への伝達を制御するという生体自らが備えている鎮痛機構であり、患者の苦痛を軽減するという役割を担っていると考えられている。しかし一方で、侵害反射である開口反射を抑制することは、本来有害な外来性刺激に対して作用する防御機構を減弱させる可能性が示唆された。

【参考文献】

Kurose M, Yamamura K, Noguchi M, Inoue M, Ootaki S, Yamada Y: Modulation of jaw reflexes induced by noxious stimulation to the muscle in anesthetized rats. *Brain Res*, 1041: 72-86, 2005