

氏 名（本籍）	おお 大	つき 槻	たい 泰	すけ 介
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	医 博 第	9 3 9	号	
学位授与年月日	昭 和 6 0 年 3 月 2 6 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当			
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学研究科 (博士課程) 外科学系専攻			
学 位 論 文 題 目	ラット持続痛モデルの開発と Capsaicin の除痛効果			

(主 査)

論文審査委員 教授 鈴木 二郎 教授 中 浜 博  
教授 平 則 夫

# 論 文 内 容 要 旨

## I) はじめに

痛みの生理を解明し、すぐれた治療法を開発する為には、痛みの動物実験モデルが不可欠であるが、従来の痛みのモデルでは一過性の急性痛が疼痛刺激として用いられており、臨床的に問題となる自発的持続痛を対象とした痛みのモデルは少ない。種々の薬剤や除痛法の臨床における有効性を適確に予知するには、やはり自発的持続痛を用い、かつ客観的定量的な鎮痛効果の判定が可能な鎮痛試験法が必要である。著者は、ラットを用い尿酸塩針状結晶の膝関節内注入による持続痛モデルを作製し、鎮痛試験法としての有用性を検討するとともに、本モデルを用いて、知覚伝導路に選択的に作用する薬物とされている Capsaicin の除痛効果につき検討を加えた。

## II) 方法および結果

実験には雄SDラット(200-300g)を用い、尿酸塩針状結晶(40-130 $\mu$ m)1-6mgを、10% Tween 80を含む生食水0.05mlに懸濁し、Ether麻酔下にラットの側後肢膝関節腔内に注入した。

### 1) 行動の変化と足底荷重の測定

尿酸塩注入後のラットの行動を、透明なアクリル板で作製した外径40cm、幅5cmの円形の回廊状の観察ケージを用い、鏡にて下方より観察した。尿酸塩注入側後肢の状態は、静止時と歩行時のそれぞれについて、挙上あるいは跛行の程度に従い4段階に分類し、逐次microcomputerに記録し、点数化して観察時間(180秒)あたりの平均点を算出しその和を求め、これをPain Scoreとした。

ついで、圧トランスデューサを用いた荷重測定台を作製し、ラットにはジャケットを装着して後肢の荷重を測定した。microcomputerにて測定時間(180秒)あたりの平均荷重を算出し、尿酸塩注入側と非注入側肢の荷重の比を求め、これをPaw Pressure Ratioとした。

この結果、尿酸塩注入2-3時間後より、尿酸塩注入側肢の屈曲挙上や跛行が出現し、数時間ほぼ一定に続いた後次第に消失し、3-7日後には投与前の状態に回復することがわかった。この行動の変化の程度と持続時間は、尿酸塩の投与量に比例し、尿酸塩6mg投与では、投与後3時間後にはPain Scoreはほぼ最大値を示し、8時間以上にわたり一定の値をとった。またPaw Pressure Ratioの変化についても、これとほぼ同様の結果を得る事ができた。

### 2) モルヒネの効果

尿酸塩6mg投与4時間後にモルヒネ7mg/kg(ip)の投与を行ない、その前後のPain Scoreの

変化を測定したところ、モルヒネ投与20分後には、Pain Scoreはほぼ尿酸塩投与前にまで回復した。またNaloxone 1mg/kg (ip) 投与により、このモルヒネの効果はすみやかに拮抗された。荷重の測定で、このモルヒネの効果に用量依存性がある事が示された。

### 3) Capsaicin の効果

(a) 新生児投与 : 生後2日の雄ラットにCapsaicin 50mg/kgをTween 80 10%, Ethanol 10%を含む生食水に溶解し、Ether 軽麻酔下に背部皮下に投与し、250-300gに生育させた後、尿酸塩6mgを膝関節腔内に注入し、Pain Score及びPaw Pressure Ratioを測定した。この結果、Capsaicin 処理群ではvehicle 処理群にくらべ、Pain Score及びPaw Pressure Ratioの変化の程度は明らかに軽度であった。

(b) 末梢神経投与 : 1.5% Halothane 麻酔下に、一側の坐骨神経(股関節後部)と大腿神経(鼠蹊靭帯深部)を露出し、2% Capsaicin, 10% Tween 80, 10% Ethanolの生食溶液20 $\mu$ lを、それぞれの被膜下に注入した。尿酸塩6mgの同側膝関節内投与は、このCapsaicin 処理の1) 4時間、2) 2日後、3) 7日後、および4) 30日後の4群について行なった。その結果、いずれの場合でも、Capsaicin 処理群ではvehicle 処理群よりPain Scoreは低い値を示した。Paw Pressure Rateにおいても、Capsaicin 処理3時間後には、すでにCapsaicinによる除痛効果が認められ、この効果がCapsaicin 処理30日後にもみられる事がわかった。

## Ⅲ) 考 察

本モデルは、痛みの程度が一定で長時間持続すること、および鎮痛薬や種々の除痛法の効果を客観的かつ定量的に判定できる事などが特徴であり、今後本モデルは、持続痛の生理の解明や、痛みのすぐれた治療法を開発する上で有用な動物実験モデルとなるものと考えられる。

またCapsaicinの新生児投与および末梢神経投与による除痛効果が本モデルで確かめられたことより、本モデルにおける持続痛の発生には、知覚C線維が深く関与している事が示唆されるとともに、またCapsaicinの末梢神経投与による新しい除痛法の可能性につき、今後更に検討がなされるべきものと考えられた。

## 審査結果の要旨

大槻 泰介

本論文は、新しい痛みの動物実験モデルの開発を試み、それを用いてCapsaicinの除痛効果について検討を加えたものである。

従来の痛みのモデルでは、一過性の急性の急性痛が疼痛刺激として用いられており、臨床的に多く問題となる自発的な持続痛を対象とした痛みのモデルは少ない。すぐれた除痛法や鎮痛薬を開発する為には、やはり自発的持続痛を対象とし、かつ客観的定量的に鎮痛効果を判定できる鎮痛試験法が必要と考えられる。

著者は、ラットを用い、尿酸塩針状結晶の膝関節内注入により生ずる跛行などの行動の変化を、マイクロコンピューターを用い定量的に観察するとともに、より客観性を高める目的で、ラット後肢に加わる荷重の変化を測定している。その結果、行動及び荷重とも、注入する尿酸塩の量に比例して比較的一定の変化を示す事がわかり、またモルヒネによる鎮痛効果も用量依存的に認められる事が示されていることから、鎮痛試験法として必要な定量性及び客観性を充分満たしているモデルと考えられる。

また、Capsaicinの除痛効果については、形態学的及び神経化学的に明らかな変化がみられるとされている新生児投与で、その効果を確認した後、臨床応用の可能性をさぐる目的で、末梢神経投与による効果を、経時的かつ詳細に検討している。末梢神経投与による除痛効果については、現在、その効果の有無や機序等につき議論が分かれているところであり、本研究は極めて漸新かつ独創的であり、博士論文に充分値するものと思われる。