痛みの発現機構における下垂体—
視床下部の役割についての実験的研究

(研究課題番号 60570654)

昭和60、61年度科学研究費補助金
〔一般研究C〕研究成果報告書

昭和63年3月

研究代表者 大神 正一郎
(旭川医科大学医学部)

はしがき

昭和60、61年度の2年間にわたって文部省科学研究費補助金（一般研究C）の助成のもとに行った「痛みの発現機構における下垂体－視床下部の役割についての実験的研究」は、2年間の研究期間を終了し、ここにその研究成果の報告書をまとめることになった。当初計画した研究内容のうち、一部分しか目的は達成されておらず、なんともふがいない感をぬぐえないが、二、三の新しい知見が得られたと考える。報告書をまとめるにあたり、各分野の専門家の方々からの率直な御批判、御意見を願うものである。

研究組織

研究代表者	大神 正一郎（旭川医科大学医学部・助教授）
研究分担者	米増 祐吉（旭川医科大学医学部・教授）
	田中 達也（旭川医科大学医学部・講師）
	代田 剛（旭川医科大学医学部・講師）
	橋本 政明（旭川医科大学医学部・助手）

研究協力者

橋爪 明（旭川医科大学医学部・助手）
磯部 裕成（旭川医科大学医学部・文部技官）

研究経費

昭和60年度	1,100千円
昭和61年度	300千円
計	1,400千円

研究発表

1. 学会誌等

- (1) 橋爪 明、大神正一郎、田中達也、米増祐吉：脳深部電極植え込み後一過性に灼熱感を伴う痛みを生じた視床痛の一症例 Brain Stimulation 1987 脳脊髄刺激治療懇話会講演集 P61-66、1987
- (2) 大神正一郎、橋本政明、橋爪 明、米増祐吉：視床下部-下垂体系と疼痛抑制機構 - Corticotrophin releasing factor(CRF)の役割りについて - 日本定位脳手術研究会講演集、第1巻、1988 印刷中
- (3) 橋本政明、大神正一郎、米増祐吉：視床下部室傍核(PVN)と下垂体と疼痛抑制機構 - ラットにおけるmorphine脳内微量注入法による検討 - 投稿中

2. 口頭発表

- (1) 橋本政明、大神正一郎、橋爪 明、代田 剛、米増祐吉：視床下部-下垂体系の除痛メカニズム-CRFの無拘束ラットにおける除痛効果の検討 - 第25回日本定位脳手術研究会 昭和61年9月29日
- (2) 橋爪 明、大神正一郎、田中達也、米増祐吉：脳深部電極植え込み後一過性に灼熱感を伴う痛みを生じた視床痛の一症例 第1回日本脳脊髄刺激治療懇話会 昭和62年1月24日
- (3) 大神正一郎、橋本政明、橋爪 明、米増祐吉：視床下部-下垂体系と疼痛抑制機構 - Corticotrophin releasing factor(CRF)の役割りについて - 第26回日本定位脳手術研究会 昭和62年10月15日
- (4) 橋本政明、大神正一郎、米増祐吉：視床下部室傍核(PVN)と下垂体と疼痛抑制機構 - ラットにおけるmorphine脳内微量注入法による検討 - 第26回日本定位脳手術研究会 昭和62年10月15日

研究成果

〈痛みの発現機構における下垂体－視床下部の役割についての実験的研究〉

1. はじめに

日常臨床では頭痛症患者に下垂体破壊術がいろいろな方法で行われており、その除痛効果は一般に認められているが、その機序については十分に判明していない。その機序として、オピオイドでありneuropeptideの一種である β -endorphine（以下 β -end）が下垂体に圧倒的に多く認められることが証明されてからは、この β -endが除痛に関与し、主要な役割りを果たしているのではないかと示唆されてきた。しかし、 β -endのみではその除痛メカニズムは説明できないとの報告が近年増えてきている。一方視床下部は、ホルモン分泌面から下垂体の上位中枢であるばかりでなく、除痛のための破壊や電気刺激の目標点でもあり、視床下部－下垂体系と痛みとは深い関係にある。しかし、動物実験でも臨床的にも、視床下部と痛みとの関係について具体的に述べた報告は意外に少なく、Fairmanらの視床下部室傍核(Paraventricular nucleus 以下PVN)破壊による12例の臨床例の報告、真柳らの後部視床下部破壊および刺激による鎮痛の報告、を含め散見されるにすぎない。

我々は除痛に於けるこの視床下部－下垂体系の役割りと関与の度合い、およびcorticotrophin releasing factor(CRF)産生核であるPVNの役割りに注目し、その中でも特に視床下部ホルモンの一つであるCRFの痛みの発現機構における役割りに注目し、ラットを用いて実験をおこなった。

この一連の実験と報告はおおまかに以下の3つの実験結果から成立っている。実験Cについては、発表するにはまだ内容が煮詰まっておらず不十分であるが、学会発表のスタイルでその概要のみを報告するにとどめる。

実験A：CRFの静脈内投与による除痛効果の検討－無拘束状態ラットおよび下垂体摘出ラットの除痛効果に及ぼす影響－

実験B：視床下部－下垂体系と疼痛抑制機構－Carticotrophin releasing factor(CRF)の視床下部室傍核(Paraventricular nucleus=P VN)核内局所微量注入法による検討－

実験C：視床下部室傍核(PVN)と下垂体と疼痛抑制機構：－ラットにおけるmorphine視床下部内微量注入法による検討－

以上の3報告のまとめである。

〈実験A、B、Cの要約〉

実験Aでまず静脈注射や採血時におけるラットのストレスの影響を除外するため、無拘束でラットに注射、採血が出来るような装置を工夫した。その無拘束ラットを使ってラットの静脈内にCRFを注入し、CRFがラットの痛みにも及ぼす影響について検討した。また血中に

分泌されたACTH (β -endと同一のprecursorから生ずる)濃度を測定し血漿ACTHと疼痛閾値との相関を検討した。さらに下垂体摘出ラットと非摘出ラットの2群を作成し、その両群でCRFがラットの痛みに及ぼす影響に差があるかどうかについても検討した。

実験Bでは実験AのCRF静注の短期急性実験の結果を踏まえて、①浸透圧ミニポンプをラットの皮下に埋め込みCRFを長期持続投与した場合、疼痛閾値に影響を及ぼすか、またその際下垂体摘出ラットと非摘出ラットでは疼痛閾値に差があるか。②CRF産生ニューロンの存在する視床下部室傍核(PVN)にCRFを微量注入し、局所のCRFの増加が疼痛閾値に与える影響について検討した。

実験CではCRF産生ニューロンの存在する視床下部PVNと疼痛抑制との関係についてmorphineを視床下部PVNに微量注入して検討した。また下垂体摘出がその疼痛抑制機構にどのような影響を与えるかについても検討した。

痛みのレベルの評価は、これら一連の実験では非常に重要な部分を占めるが、これらの実験ではすべてhot plate法(熱板式鎮痛効果測定装置:室町器械社製 MK-350)でラットの疼痛閾値を客観的に測定し検討した。