

介田 圭 論文内容の要旨

主 論 文

Effects of glucosamine on the tooth pulpal nociceptive responses in the rat
(ラット歯髄侵害受容性ユニット応答に対する D-グルコサミンの作用)

介田 圭, 山下 裕美, 戸田 一雄, 林 善彦

Journal of Dental Sciences, in press

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：林 善彦教授)

緒 言

天然のアミノ糖である D-グルコサミンは、カニ、エビ由来の殻を原料として、希塩酸水溶液で脱カルシウム、次いで、希水酸化ナトリウム水溶液で脱タンパクしてキチンを得、そのキチンを濃塩酸水溶液で加水分解させると、得ることができる。現在、D-グルコサミンは、変形性膝関節症に対する非ステロイド療法等、医学領域への応用に関心が高まり、現代ではヒト滑膜細胞によるヒアルロン酸の合成促進作用、変形性膝関節症に対する軟骨保護作用、治療促進効果など報告され、注目されている。本研究では、これまで検討されていない D-グルコサミンの疼痛抑制効果の可能性について電気生理学的に検討した。

対象と方法

実験には体重約 200 グラムの Wistar 系ラットオスを用いた。in vitro 下顎-神経標本を作製し、切歯を露髄させ、露髄面に発痛物質であるブラジキニンを滴下し、応答の得られたユニットを同定し、その後、D-グルコサミン、コントロール群は生理的食塩水を滴下し、下歯槽神経からタンダステン微小電極を用いて単一ニューロンの活動電位を導出した。

測定開始 60 秒後にブラジキニンを滴下し、そのさらに 60 秒後に D-グルコサミンを滴下して、得られた単一ニューロンの発火活動の変化をリアルタイムスパイク記録解析ソフトウェア Spike2 を用い解析した。本研究は露髄面に対しての疼痛抑制作用について検討をしているため、測定・解析した神経線維は象牙質知覚過敏に関する A δ 線維ではなく、歯髄の炎症応答に関与する C 線維の選択を試みた。すなわち、

2008年 WenHua Xiao ら報告より、C線維の自発発火は低頻度であり2 Hz以下であるという点を考慮し、測定に用いられた神経線維は、ブラジキニン滴下前に、自発発火が2 Hz以下のもので、ブラジキニン滴下後に興奮性応答のあるユニットを選択した。そして、そのユニットに対してD-グルコサミンの滴下による単一ニューロンの発火活動の変化を測定・解析した。

結 果

ブラジキニン感受性侵害受容性ユニット応答はD-グルコサミン滴下5分後に、コントロール群と比べ、有意に単一発火活動数の減少が見られた。

考 察

D-グルコサミンにより、ブラジキニンによって誘発させられた発火活動が抑制された。ブラジキニンは炎症時に自由神経終末である侵害受容器を興奮させる発痛物質として作用することが知られており、本実験では露髄面に存在するブラジキニン感受性の侵害受容器が、D-グルコサミンにより興奮性を低下させられたと考えられる。グルコサミンは損傷した軟骨のプロテオグリカンの産生を高め、治癒を促進し、滑膜細胞において、ヒアルロン酸などのグルコサミノグリカンの材料として利用され、その合成を高め、滑液を介した関節炎の症状を軽減させることができ、その効果は、経皮的に用いられても効果があることが報告されている。さらに、好中球の遊走、貪食、活性酸素生成、酵素の放出抑制、シグナル伝達分子の活性化抑制によるサイトカインの産生抑制により、抗炎症効果を発揮することも報告されている。実験では、*in vitro* 下顎-神経標本を用い、より臨床に近い形で、直接作用としてのグルコサミンの鎮痛効果を検討した。グルコサミンは開いたナトリウムチャンネルに結合して、イオンの流れをブロックする働きがあることが報告されており、本実験も、このナトリウムチャンネルブロックが、活動電位の伝播を遮断することで鎮痛作用を発揮するものと思われる。