

分担研究報告書

末梢神経伝導速度に対するベンゾピレンの影響

研究分担者 申 敏哲 熊本保健科学大学 リハビリテーション学科 准教授
研究協力者 吉村 恵 熊本保健科学大学 大学院保健科学研究科 教授

研究要旨 ベンゾピレンの末梢神経伝導速度に対する作用を検討するため、後根神経節細胞から細胞内記録を行い、後根電気刺激によって誘発された活動電位を指標にして各神経線維の伝導速度を調べた。その結果 A β 線維の伝導速度が選択的に緩徐化されている事を見いだした。この結果はダイオキシンの作用と同様であった。

A. 研究目的

ダイオキシン類化合物による複合中毒であるカネミ油症患者では、末梢のしびれ感や感覚鈍麻の発生、自律神経失調症などの末梢神経障害および中枢神経障害が多く報告されているが、その発生機序については未だ明らかではない。この原因として求心性末梢神経の異常が考えられるため、ダイオキシン類似化合物の一つであるベンゾピレンを経口投与した7日後のラットを用い、後根付き神経節標本から細胞内記録を行い、末梢神経の静止膜電位や伝導速度等を正常ラットのそれらと比較検討することによってベンゾピレンの神経系に対する作用を検討した。

B. 研究方法

4週齢のSD系雄性ラット(九動株, 熊本)を用い、正常ラット群ではCorn oilを、ベンゾピレン群ではベンゾピレン0.3 mg/Kg、30 mg/Kgを経口投与し、7日後にウレタン麻酔下に後根神経節に末梢神経を付した標本を作製した。後根神経節を覆う結合組織を注意深く除去し、記録用チェンバーに設置したシルガードに微細なピンで固定した。末梢神経を刺激用の吸引電極に設置した後、記録用チェンバーを加温したKrebs液で持続的に灌流した。微小ガラス電極を用いて神経節細胞から細胞内記録を行い、静止膜電位や末梢神経刺激によって誘起される活動電位の伝導速度を調べ、正常ラットから得られたものと比較検討した。神

経節細胞は A β , A δ および C ニューロンを含むため、各々のニューロンから記録を行い正常ニューロンとの相違を観察した。

(倫理面への配慮)

動物の飼育および実験に関しては、熊本保健科学大学動物倫理委員会の許可(登録番号 動 14 - 016)を得て行った。全身麻酔下にラットの後根神経節を取り出し、その後、過量のウレタンを腹腔内に追加投与して死に至らしめるため痛みなどの侵襲は殆ど無い。

C. 研究結果

細胞内記録を行い、後根神経節に存在する3種類の細胞から静止膜電位と誘発性の活動電位を記録した。次いで、末梢神経線維刺激によって誘起される活動電位の刺激からの潜時と刺激部位からの距離を指標にして伝導速度を計算した。正常ラット群の後根神経節細胞から記録を行い、細胞の静止膜電位およびそれぞれの線維の伝導速度を調べた。A β 線維の静止膜電位は -68 ± 1.7 mV でその伝導速度は 20.9 ± 0.6 m/s であった。A δ 線維は静止膜電位が -76 ± 1.8 mV でその伝導速度は 8.7 ± 0.5 m/s であった。また、C 線維の静止膜電位および伝導速度はそれぞれ -75 ± 3.7 mV, $0.8 \pm$

0.8 m/s であった。

次いで、ベンゾピレンを経口投与したラット群から摘出した後根神経節細胞を用いて同様の実験を行った。その結果、 0.3 mg/Kg、 30 mg/Kg ベンゾピレンを投与したラット群の静止膜電位には若干の差が見られるものの有意ではなかった (0.3 mg/Kg ベンゾピレン: A β , -66 ± 2.6 mV; A δ , -79 ± 1 mV; C, -64 ± 1.4 mV ≈ 30 mg/Kg ベンゾピレン: A β , -67 ± 0.6 mV; A δ , -75 ± 3.7 mV; C, -69 ± 2.2 mV)。次に伝導速度を計測した。A β 線維の伝導速度では 0.3 mg/Kg ベンゾピレン投与群で 15.8 ± 1 m/s、 30 mg/Kg ベンゾピレン投与群では 13.3 ± 0.1 m/s で有意に正常ラット群より遅かった。A δ 線維の伝導速度では 0.3 mg/Kg ベンゾピレン投与群で 8.3 ± 0.6 m/s、 30 mg/Kg ベンゾピレン投与群では 8.4 ± 0.4 m/s で有意な変化は認められなかった。また、C 線維でも A δ 線維のように 0.3 mg/Kg ベンゾピレン投与群で 0.8 ± 0.4 m/s、 30 mg/Kg ベンゾピレン投与群では 0.9 ± 0.4 m/s で有意な変化は認められなかった。

D. 考察

カネミ油症患者では、末梢のしびれ感や感覚鈍麻の発生などの末梢神経障害および中枢神経障害が多く報告されている。今回の実験ではベンゾピ

レンを経口投与した7日後のラットを用い、後根付き後根神経節標本から末梢神経の静止膜電位や伝導速度等を正常ラットのそれらと比較検討した。その結果、ベンゾピレン投与ラットの後根神経節の A β 線維で伝導速度が有意に遅い結果を得たが、A δ 線維と C線維では若干の差は見られたが有意差は無かった。しかし、静止膜電位では群間有意な差を見いだすことは出来なかった。A β 線維の伝導速度の緩徐化は、末梢のしびれ感や感覚鈍麻と密接な関係が有る事が知られている。口径の大きな A β 線維は A δ や C線維と比較して機械的な圧迫によって機能障害を容易に起こすことが知られている。これはカネミ油症患者が訴えるしびれ感や感覚鈍麻と良く一致しており、それらは主に末梢神経の機能異常によって発生している可能性が高いが、今までの多くの研究から末梢神経の異常は脊髄内での可塑的な変化を引き起こす事が知られている。そのため脊髄内でも何らかの変化が惹起されている可能性も考えられる。今後、それぞれの線維のデータを多く得る必要がある。また、濃度依存的な作用と投与後の作用の時間的経過を検討する必要がある。

E. 結論

正常ラットとベンゾピレン投与ラットの後根神経節細胞から細胞内記録を行った。その結果、A β 線維の伝導速度が有意に緩徐化していることを見いだしたが、A δ や C線維には影響を与えなかった。静止膜電位では全ての群で有意な差を見いだすことは出来なかった。今回の結果からベンゾピレン投与は A β 線維の伝導速度の変化を起こし、しびれなどの感覚異常を引き起こす可能性が示唆された。今後、ベンゾピレン投与後、早期における変化と投与後3ヶ月後など、長期に渡って変化が持続するかを調べる必要が有る。さらに脊髄内での可塑的な変化に付いても詳細な検討を必要とすると考える。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

